

Mathias Worni, Kevin N. Shah, Bryan M. Clary

Division of Surgical Oncology, Duke University Medical Center, Durham, Stany Zjednoczone

Rak jelita grubego z potencjalnie resekcyjnymi przerzutami do wątroby: optymalizacja leczenia

Colorectal cancer with potentially resectable hepatic metastases: optimizing treatment

Przedrukowano za zgodą z: *Curr. Oncol. Rep.* 2014; 16: 407

Adres do korespondencji:

Bryan M. Clary
Division of Surgical Oncology,
Duke University Medical Center,
Durham, NC 27710, USA
e-mail: bryan.clary@duke.edu

STRESZCZENIE

Rak jelita grubego jest często występującym nowotworem, w którego przebiegu mogą występować synchronicznie lub metachronicznie przerzuty odległe. Podstawową metodę leczenia w przypadku przerzutów do wątroby stanowi chirurgiczna resekcja. Rozszerzenie wskazań do leczenia operacyjnego przerzutów do wątroby przyniosło szereg wyzwań dotyczących wielkości przerzutów, ich lokalizacji i liczby, a także wydolności pozostawionego mięszu narządu. Postęp w leczeniu systemowym ugruntował rolę tej metody zarówno w postępowaniu uzupełniającym po leczeniu chirurgicznym, jak i indukcyjnym ułatwiającym resekcję przerzutów.

U chorych z przerzutami o wątpliwej resekcyjności z powodu rozmieszczenia zmian w wątrobie wykluczającego doszczętne wycięcie przy zachowaniu akceptowalnej funkcji pozostawionego mięszu, podejmuje się próby stosowania różnych metod, w tym neoadiuwantowego leczenia systemowego, kilkietapowych resekcji, a także ablacji i przedoperacyjnej embolizacji żyły wrotnej. W niniejszym opracowaniu przedstawiono strategię optymalizacji leczenia chorych z potencjalnie lub w szczególności z granicznie resekcyjnymi zmianami przerzutowymi w wątrobie.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, nowotwory przewodu pokarmowego, przerzuty do wątroby, funkcjonalny pozostawiony fragment wątroby, onkologia

ABSTRACT

Colorectal cancer is a common malignancy and often presents with synchronous or metachronous distant spread. For patients with hepatic metastases, resection is the principal curative option. Liberalization of the indications for hepatic resection has introduced a number of challenges related to the size, distribution, and number of metastases as well as the condition of the future liver remnant. Advances in systemic therapy have solidified its role as both an important adjunct to surgery and also for many patients as a mechanism to facilitate resection. In patients whose disease is marginally resectable as a consequence of the distribution of hepatic lesions that precludes complete resection or out of concern for the future liver remnant, a number of strategies have been advocated, including prehepatectomy systemic therapy, staged surgical approaches, ablative technologies, and preoperative portal vein embolization. It is the purpose of this review to discuss ways in which to optimize the treatment of patients with potentially resectable disease, specifically those who are judged to have "borderline" resectable situations.

Key words: colorectal cancer, gastrointestinal cancers, hepatic metastases, future liver remnant, oncology

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 5: 270–282

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 5, 270–282
Copyright © Springer Science+Business
Media New York 2014
Tłumaczenie:
dr n. med. Aleksandra Hołowiecka
Wydanie polskie:
VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wprowadzenie: optymalizacja leczenia poprzez uwzględnienie możliwości resekcji

W 2014 roku rak jelita grubego zostanie rozpoznany u 140 tys. osób, a 50 tys. umrze z powodu tego nowotworu [1]. U większości chorych na raka jelita grubego przyczyną zgonu jest progresja zmian przerzutowych w wątrobie. W blisko 25% przypadków stwierdza się przerzuty synchroniczne w momencie rozpoznania choroby, a ostatecznie u 50% chorych dojdzie do rozsiewu nowotworu [2, 3]. Mniej więcej u jednej trzeciej chorych z przerzutami do wątroby rozsiew klinicznie ogranicza się do tego jednego narządu, podczas gdy u pozostałych występuje synchroniczne lub metachroniczne zajęcie innych narządów. Wycięcie przerzutów jest kluczowe dla uzyskania długotrwałego całkowitego przeżycia i dlatego tak ważną jest ocena przerzutów w wątrobie jako resekcyjnych bądź też potencjalnie resekcyjnych. Istnieje wiele doniesień przedstawiających różne niekorzystne czynniki ryzyka po częściowej hepatektomii. Na ich podstawie kilka grup badawczych opracowało uaktualnione rekomendacje definiujące kryteria resekcyjności zmian przerzutowych. Współczesną definicję resekcyjności określono podczas konferencji poświęconych ustaleniu jednolitych wytycznych i można ją najkrócej podsumować w następujący sposób: (1) chory nie ma przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego, (2) możliwa jest resekcja R0 niezależnie od wielkości i liczby przerzutów w wątrobie, (3) istnieje możliwość pozostawienia wydolnego czynnościowo fragmentu miększu wątroby [4, 5]. Względne przeciwwskazanie stanowi obecność ograniczonych, resekcyjnych przerzutów do innych narządów. W praktyce przytoczoną definicję stosuje się jako wskazówkę, jeśli pojawiają się wątpliwości, czy dany chory jest dobrym kandydatem do leczenia chirurgicznego, oraz jeśli trzeba ujednoczyć opinie różnych lekarzy chirurgów. Mimo że znaczenie leczenia systemowego u chorych poddanych resekcji przerzutów pozostaje kontrowersyjne, korzyść z zastosowania współczesnych schematów chemioterapii wykazana w dużych randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących przypadków zmian nieresekcyjnych oraz istotna poprawa odsetka uzyskiwanych odpowiedzi terapeutycznych są tak znaczące, że pooperacyjne leczenie uważa się za uzasadnione. Właściwa sekwencja leczenia skojarzonego często pozostaje trudna do ustalenia, szczególnie u chorych ze zmianami jednoznacznie resekcyjnymi i stwierdzanymi synchronicznie w momencie rozpoznania. Chociaż w przypadku chorych z przerzutami o dużej masie kontrowersje dotyczące podania leczenia systemowego z intencją zmniejszenia zmian i umożliwienia resekcji są niewielkie, nawet w tej grupie należy podejmować indywidualne decyzje co do czasu wykonania zabiegu, aby uniknąć takich trudności jak „znikające przerzuty

w wątrobie” (DLM, *disappearing liver metastases*) czy też niepotrzebne indukowanie hepatotoksyczności. Biorąc pod uwagę priorytetowe znaczenie resekcji chirurgicznej oraz pozostałe wymienione aspekty, w pierwszym etapie optymalizacji leczenia chorych z potencjalnie resekcyjnymi przerzutami w wątrobie zespół ekspertów musi ustalić optymalny, indywidualny plan postępowania. Kluczowe wydaje się włączenie do zespołu doświadczonego chirurga hepatologa i uzyskanie jego opinii na wczesnym etapie planowania leczenia.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono metody optymalizacji leczenia chorych, u których wyjściowo wykonanie resekcji R0 jest niepewne ze względu na wielkość, liczbę i/lub lokalizację przerzutów w wątrobie. Chorzy z granicznie resekcyjnymi zmianami przerzutowymi do wątroby charakteryzują się obustronnym położeniem i dużą liczbą przerzutów, lokalizacją zmian w pobliżu struktur naczyniowych i dróg żółciowych istotnych dla czynności pozostawionego miększu wątroby oraz potencjalnie małą objętością oszczędzonego fragmentu narządu (FLR, *future liver remnant*). U wielu z tych chorych zmiany są rzeczywiście nieresekcyjne, niemniej w istotnej części przypadków po zastosowaniu indywidualizowanego postępowania terapeutycznego można doprowadzić do stanu, w którym resekcja przerzutów będzie możliwa i wskazana. Opierając się na różnicach w wynikach leczenia chorych poddanych i niepoddanych resekcji przerzutów do wątroby, należy dążyć w każdym przypadku do obiektywnej konsultacji pod kątem możliwości leczenia chirurgicznego. Chorzy z dużą masą zmian przerzutowych w wątrobie powinni być konsultowani w ośrodkach o dużym doświadczeniu w tym zakresie, mogących zaproponować szereg opcji terapeutycznych przedstawionych w dalszej części opracowania.

Optymalizacja przedoperacyjnej oceny masy guza

Kluczem selekcji odpowiednich kandydatów do resekcji chirurgicznej przerzutów raka jelita grubego do wątroby jest właściwa przedoperacyjna ocena obrazowa zmian. Bonanni i wsp. [6*] niedawno opublikowali dane oceniające korelację pomiędzy przedoperacyjnym badaniem tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*), emisyjnej tomografii pozytonowej (PET, *positron emission tomography*) z tomografią komputerową (PET-TK) oraz śródoperacyjnej ultrasonografii (USG) a ostatecznym wynikiem badania histopatologicznego. Wykazano, że śródoperacyjna USG była najlepszą metodą oceny przerzutów raka jelita grubego do wątroby i w 7,5% przypadków wpłynęła na śródoperacyjną zmianę strategii leczenia chirurgicznego. Chociaż badanie TK pozostaje

„złotym standardem” diagnostycznym, to w badaniu Bonanniego i wsp. miała ona najniższy współczynnik kappa zgodności z ostatecznym wynikiem badania histopatologicznego w porównaniu z, kolejno, badaniem MR, PET-TK i śródoperacyjną USG. We wspieranym przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH, *National Institutes of Health*) przeglądzie systemowym piśmiennictwa i analizie efektywności kosztowej Westwood i wsp. [7] porównali skuteczność USG z kontrastem i użyciem SonoVue, TK z kontrastem i MR z kontrastem w ocenie ogniskowych zmian w wątrobie oraz w wykrywaniu przerzutów nowotworowych do wątroby. Nie udało się wykazać różnicy pomiędzy poszczególnymi metodami obrazowania, niemniej USG z kontrastem wydaje się wystarczająca do wykluczenia obecności zmian przerzutowych w wątrobie u chorych na raka jelita grubego. W aspekcie efektywności kosztowej nie stwierdzono różnic między TK z kontrastem i USG. Nickel i wsp. [8] przeprowadzili metaanalizę obejmującą lata 1990–2010, porównującą skuteczność TK, MR i PET-TK w wykrywaniu przerzutów raka jelita grubego do wątroby. Stwierdzono, że badanie MR jest bardziej czułe niż TK w wykrywaniu zmian mniejszych niż 10 mm, natomiast PET-TK z użyciem fluorodeoksyglukozy skuteczniej oceniało zmiany nowotworowe zlokalizowane poza wątrobą. Według doświadczeń autorów niniejszej pracy oraz na podstawie zaleceń panelu ekspertów uznaje się, że lepszą metodą w przedoperacyjnym planowaniu leczenia jest MR, szczególnie u chorych niedawno poddanych leczeniu systemowemu i/lub obciążonych śródmiąższową chorobą wątroby, jak na przykład alkoholowe stłuszczenie wątroby [5]. Niemniej duże doświadczenie chirurgów hepatologów w interpretacji obrazów TK oraz dostępność TK w obrazowaniu śródoperacyjnym sprawiają, że nadal wielu lekarzy preferuje tę metodę.

Optymalizacja związana z poprzedzającym resekcją przerzutów leczeniem systemowym

Istnieją dwie strategie stosowania przedoperacyjnej chemioterapii: (1) jako chemioterapii neoadiuwantowej przed leczeniem chirurgicznym wyjściowo resekcyjnych przerzutów do wątroby lub (2) jako chemioterapii indukcyjnej u chorych ze zmianami pierwotnie nierekcyjnymi w celu doprowadzenia do stadium resekcyjności. W erze stosowania 5-fluorouracylu (5-FU) odsetek odpowiedzi terapeutycznych wynosił około 20% i u chorych z granicznie resekcyjnymi przerzutami do wątroby praktycznie nie udawało się doprowadzić do operacyjności zmian. Wprowadzenie nowych leków zwiększyło możliwości redukcji masy guza i stworzyło opcję bardziej agresywnego leczenia chorych z granicznie resekcyjnymi przerzutami do wątroby. Stosując nowo-

czesne schematy chemioterapii, oczekuje się uzyskania całkowitego odsetka odpowiedzi oraz 6-miesięcznych stabilizacji odpowiednio u 50–60% (tab. 1) i 90–95% pacjentów. Wiele doniesień potwierdza bardzo dobre wyniki resekcji przerzutów do wątroby po uprzednim zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej, coraz bardziej zbliżające się do uzyskiwanych u chorych z pierwotnie resekcyjnymi zmianami (40–50% całkowitych 5-letnich przeżyć). Pomimo że w grupie chorych poddawanych leczeniu ratującemu stwierdza się dużą masę nowotworu, ostateczna kwalifikacja do chirurgii dokonywana jest na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie systemowe. Jest to swoista selekcja chorych z chorobą o potencjalnie korzystniejszym biologicznym przebiegu. Niezależnie od braku danych z randomizowanych badań klinicznych, biorąc pod uwagę złe rokowanie chorych niepoddanych resekcji przerzutów, nawet w erze stosowania współczesnych schematów chemioterapii, w przypadkach doprowadzenia do resekcyjności przerzutów, poza nielicznymi wyjątkami, zabieg operacyjny powinien być wykonywany [30–33]. Mimo stosowania różnych schematów leczenia systemowego, nadal nie ma danych z randomizowanych badań klinicznych z udziałem chorych z granicznie resekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby wskazujących, jaki rodzaj chemioterapii jest najsukcesywniejszy w aspekcie zmniejszenia masy guza. W bardzo dobrze opracowanym przeglądzie piśmiennictwa Haraldsdottir i wsp. [34] podsumowują aktualne dane dotyczące wyboru optymalnego schematu chemioterapii w celu zmniejszenia masy przerzutów w wątrobie (tab. 1). Do najczęściej obecnie stosowanych i pozwalających uzyskać najwyższy odsetek odpowiedzi schematów chemioterapii należą: leukoworyna/5-FU/oksaliplatyna (FOLFOX), leukoworyna/5-FU/irynotekan (FOLFIRI) oraz leukoworyna/5-FU/oksaliplatyna/irynotekan (FOLFOXIRI), często kojarzone z bewacyzumabem. Przy zastosowaniu najbardziej agresywnych schematów uzyskuje się nawet 80% odpowiedzi [34]. Należy jednak ponownie podkreślić, że nie ustalono optymalnego schematu chemioterapii, a planowanie i efekt leczenia w znacznym stopniu zależą od stanu ogólnego chorego. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań.

Zwolennicy leczenia neoadiuwantowego argumentują, że poza zmniejszaniem masy guza podanie przedoperacyjnej chemioterapii jest korzystne, ponieważ pozwala na przeprowadzenie niezbędnego leczenia systemowego u wszystkich chorych, również u tych, którzy w okresie pooperacyjnym z powodu powikłań nie mogliby w terminie otrzymać chemioterapii adiuwantowej. Neoadiuwantowa chemioterapia może też pomóc we właściwym selekcjonowaniu kandydatów do chirurgicznej resekcji, ponieważ identyfikuje chorych z niekorzystnymi biologicznymi cechami nowotworu, którzy nie odniosą korzyści z leczenia zabiegowego. Ponadto podanie chemioterapii neoadiuwantowej po-

Tabela 1. Odsetek odpowiedzi guza w prospektywnych badaniach u pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby

Badanie	Rok	Liczba pacjentów	Schemat chemioterapii	Odsetek odpowiedzi (%)	Odsetek uzyskania resekcyjności (%)	Odsetek całkowitych resekcji R0 (%)
Tournigand i wsp. [9]	2004	109	FOLFIRI → FOLFOX FOLFOX → FOLFIRI	56	9	7,3
Hurwitz i wsp. [10]	2004	813	Irynotekan + bolus 5-FU Irynotekan + bolus 5-FU + bewacyzumab	35	< 2	?
Ho i wsp. [11]	2005	40	FOLFIRI	55	10	?
Alberts i wsp. [12]	2005	42	FOLFOX	60	40	33
Masi i wsp. [13]	2006	74	FOLFOXIRI	26 (19 pacjentów)		26
Barone i wsp. [14]	2007	40	FOLFIRI	48	33	?
Ychou [15]	2008	34	FOLFOXIRI	71	82	27
Masi i wsp. [16]	2009	196	FOLFOXIRI	21 (42 pacjentów)		18,8
Saltz i wsp. [17]	2008	1401	FOLFOX + bewacyzumab Kapecytabina + oksaliplatyna + bewacyzumab	47	8,4	?
Folprecht i wsp. [18]	2010	67	FOLFOX + cetuksymab FOLFIRI + cetuksymab	70	60	38
Bokemeyer i wsp. [19]	2009	134	FOLFOX FOLFOX + cetuksymab	34	3	?
Masi i wsp. [20]	2010	57	FOLFOXIRI + bewacyzumab	77	26	26
Douillard i wsp. [21]	2010	656	FOLFOX FOLFOX + panitumumab	48	9,4	7,0
Kopetz i wsp. [22]	2010	43	FOLFIRI + bewacyzumab	65	9	8,3
Peeters i wsp. [23]	2010	1186	FOLFIRI + panitumumab FOLFIRI	35		
Van Cutsem i wsp. [24]	2011	666	FOLFIRI + cetuksymab	40	4,6	2,0
Ye i wsp. [25]	2013	138	FOLFIRI/FOLFOX FOLFIRI/FOLFOX + cetuksymab	29,4	13,2	7,4
Leone i wsp. [26]	2013	49	Oksaliplatyna + kapecytabina + panitumumab	57,1	28,6	25,7

Według [27**, 28*, 29]

FOLFIRI — leukoworyna/5-fluorouracyl/irynotekan; FOLFOX — leukoworyna/5-fluorouracyl/oksaliplatyna; FOLFOXIRI — leukoworyna/5-fluorouracyl/oksaliplatyna/irynotekan; 5-FU — 5-fluorouracyl

zwala na obiektywną ocenę odpowiedzi terapeutycznej, co może ułatwić dobór schematu systemowego leczenia adiuwantowego. Dodatkowo zwolennicy tej metody sugerują, że podanie neoadiuwantowej chemioterapii zwiększa prawdopodobieństwo wykonania resekcji R0. Stosowanie neoadiuwantowej chemioterapii wiąże się jednak z potencjalnymi działaniami niepożądanymi, w tym szczególnie ze zwiększeniem ryzyka powikłań okołoperacyjnych związanych z częściową hepatektomią. Chemioterapia może też doprowadzić małe, ale przetrwałe zmiany przerzutowe do postaci niedającej się wykryć („znikające zmiany w wątrobie”). W badaniu grupy EORTC 40983 z zastosowaniem okołoperacyjnej chemioterapii według schematu FOLFOX4 obserwowano istotnie zwiększony odsetek powikłań wynikających głównie z procesów gojenia się tkanek, jak na przykład wycieku żółci [34]. Według protokołu badania chory musiał zostać poddany hepatektomii w okresie 2–5 tygodni od zakończenia leczenia przedoperacyjnego. Być może nieznaczne wydłużenie tego odstępu mogłoby zmniejszyć częstość powikłań. W niedawno opublikowanej retrospektywnej analizie, obejmującej lata 2003–2007, przeprowadzonej w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, oceniono wpływ przedoperacyjnej chemioterapii na ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności oraz powikłań po resekcji zmian przerzutowych raka jelita grubego do wątroby [35*]. W przeciwieństwie do badania EORTC 40983 chemioterapię kończono znacznie wcześniej, z medianą czasu do wykonania resekcji mięszu wątroby wynoszącą 8 tygodni. Wykazano korzystny efekt podania przedoperacyjnej chemioterapii w porównaniu z niestosowaniem leczenia neoadiuwantowego, nie obserwując przy tym większej częstości takich powikłań jak: poszerzenie zatok wątroby, stłuszczenie czy stłuszczeniowe zapalenie wątroby. Nie wykazano też żadnej różnicy w częstości powikłań pooperacyjnych oraz śmiertelności pomiędzy chorymi otrzymującymi i nieotrzymującymi chemioterapii neoadiuwantowej. Wystąpienie istotnych powikłań obserwowano u chorych poddanych rozległej resekcji mięszu wątroby (trzy lub więcej segmentów) oraz otrzymujących w okresie okołoperacyjnym przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych.

Chociaż skuteczność nowoczesnych schematów chemioterapii zwiększyła liczbę chorych będących kandydatami do radykalnej resekcji, znakomita odpowiedź na chemioterapię może doprowadzić do bardzo trudnych sytuacji klinicznych. U około 5–25% chorych dochodzi do całkowitej regresji przerzutów raka jelita grubego do wątroby w badaniach obrazowych [36–39]. I chociaż takie zjawisko może świadczyć o korzystnych cechach biologicznych guza, nie można go traktować jako równoznacznego z całkowitą odpowiedzią histopatologiczną, co stwierdza się często w końcowym badaniu histologicznym oraz w średnio długim czasie obserwacji po leczeniu. W rzeczywistości makroskopowe

zmiany resztkowe można stwierdzić podczas zabiegu chirurgicznego u 25–45% chorych z całkowitą odpowiedzią radiologiczną, a w 25–45% stwierdza się przetrwały naciek nowotworowy w ocenie histopatologicznej [40]. Całkowita odpowiedź na poziomie mikroskopowym opisywana jest w 15–70% przypadków [36, 39, 40]. Wykazano, że pozostawienie „znikających przerzutów do wątroby” powoduje zwiększenie ryzyka wznowy, z medianą czasu do progresji wynoszącą 6–8 miesięcy [38, 39], ale wpływ na całkowite przeżycie nie został jednoznacznie określony [39]. Obecnie zaleca się, aby resekcję mięszu wątroby (jeśli tylko jest to możliwe) wykonać zgodnie z pierwotną lokalizacją przerzutów [40]. Czy wprowadzenie techniki nawigacji stereotaktycznej pomoże w identyfikacji i precyzyjnym leczeniu „znikających przerzutów”, trzeba będzie dopiero wykazać [41, 42]. Chociaż specyficzny dla hepatocytów MR z kontrastem stanowi obecnie „złoty standard” w identyfikacji nawet małych przerzutów do wątroby, niebawem wartościową i ważną alternatywą może się okazać badanie USG z kontrastem [43]. W porównaniu z konwencjonalną śródoperacyjną USG śródoperacyjna USG z kontrastem skutkowała blisko 4-krotną poprawą odsetka wykrywanych zmian przerzutowych [43]. Uwzględniając przedstawione dane, przy planowaniu zabiegu u chorego ze „znikającymi przerzutami” należy uwzględnić wszystkie wyjściowo zajęte obszary, chyba że podejście to w znaczący sposób zwiększa ryzyko powikłań lub jest technicznie niemożliwe. Istnieją też doniesienia sugerujące wyższą skuteczność pooperacyjnej chemioterapii, co powoduje, że leczenie przedoperacyjne nie jest konieczne [44].

Co więcej, sugeruje się również, że w obecnych czasach skutecznego leczenia systemowego wyniki u chorych po resekcji R1 po 5 latach w niewielkim stopniu odbiegają od obserwowanych w przypadku resekcji R0 (57% vs. 61%) [45–47]. Dane mają charakter wstępny i budzą kontrowersje, a dążenie do wykonania resekcji R0 nadal pozostaje optymalnym postępowaniem. Doniesienia te jednak powodują wątpliwości co do zasadności poddawania chorych przedłużonej, wielolekowej chemioterapii jedynie z intencją zwiększenia szans na uzyskanie ujemnych marginesów podczas resekcji.

Optymalizacja czynności pozostawionego mięszu wątroby (FLR)

Głównym czynnikiem determinującym wynik hepatektomii jest jakość FLR, która z kolei zależy od obecności choroby śródmięszkowej wątroby, wystąpienia powikłań śródoperacyjnych oraz właściwego planowania przedoperacyjnego zapewniającego pozostawienie odpowiedniej objętości mięszu wątroby z nienaruszonymi strukturami naczyniowo-żółciowymi. Przyjmuje się, że

po zabiegu operacyjnym powinno pozostać 25–30% miąższu wątroby u chorych bez współistniejących chorób śródmiąższowych wątroby oraz 30–40% u chorych obciążonych hepatopatią [48]. U chorych niespełniających powyższych kryteriów istnieje zwiększone ryzyko pooperacyjnej niewydolności wątroby (PLF, *postoperative liver failure*). Niewydolność ta stanowi główną przyczynę powikłań po hepatektomii, szczególnie po hepatektomii prawostronnej oraz rozległych resekcjach [49**]. Międzynarodowa Grupa Badawcza ds. Chirurgii Wątroby (*International Study Group of Liver Surgery*) ustaliła prostą definicję PLF opartą na jej wpływie na postępowanie kliniczne [49**]. Podczas gdy PLF w stopniu A nie wymaga żadnej zmiany w postępowaniu klinicznym, stopień B powoduje odstępianie od planowanego leczenia bez konieczności terapii inwazyjnej, a stopień C wymaga interwencji inwazyjnej. W wielośrodkowym badaniu obejmującym 1059 chorych ze Stanów Zjednoczonych Mullen i wsp. [50] wykorzystali ocenę wzrostu stężenia bilirubiny oraz znormalizowany międzynarodowy wskaźnik do przewidywania pooperacyjnej niewydolności wątroby, uzyskując wysoką czułość (odpowiednio: 93,3%, 76,7%) i swoistość (odpowiednio 94,3% i 82,0%).

Dodatkowo, oprócz starannego planowania zabiegu operacyjnego, wprowadzono szereg strategii mających zapewnić pozostawienie odpowiedniego FLR. Przeprowadzanie coraz to bardziej skomplikowanych resekcji chirurgicznych oraz stosowanie chemioterapii przedoperacyjnej o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym sprawia, że problem ten nabiera dużego znaczenia. Najbardziej sprawdzoną metodą postępowania jest embolizacja żyły wrotnej (PVE, *portal vein embolization*). Już w 1920 roku w eksperymencie na królikach wykazano, że podwiązanie żyły wrotnej powoduje atrofię podwianego płata wątroby i równoległą hipertrofię drugiego płata wątroby [51]. Po dalszych eksperymentach na modelach zwierzęcych w 1975 roku po raz pierwszy wykonano paliatywne podwiązanie żyły wrotnej u chorego z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby [52]. Następnie doskonalono technikę przezwątrobowego PVE u chorych na raka wątrobowokomórkowego przed wykonaniem resekcji chirurgicznej, co miało zmniejszyć ryzyko indukowanych nowotworem zakrzepów w żyłach wrotnej oraz poprawić objętość FLR [53]. W ostatnich 30 latach doszło do znaczącego rozwoju techniki PVE, z bardzo dużym odsetkiem udanych technicznie zabiegów (98,9%), odsetkiem istotnych powikłań zależnych od procedury wynoszącym 3% i medianą czasu hospitalizacji 2 dni [54]. W tym samym artykule przeglądowym wykazano, że średnia objętość FLR osiągnęła 40%, przy średnim czasie do przeprowadzenia rozległej resekcji wątroby wynoszącym około 37 dni i odsetkiem udanych resekcji równym blisko 80%. Alternatywę dla PVE stanowi chirurgiczne podwiązanie żyły głównej.

Technika ta wiąże się jednak z większym, 6-procentowym odsetkiem powikłań i dłuższym, około 10-dniowym czasem hospitalizacji [54]. Pomimo wyższego odsetka hipertrofii w FLR (65%) odsetek udanych resekcji wątroby jest niższy (64%), a czas do przeprowadzenia hepatektomii dłuższy. Konieczność wypreparowania więzadła wątrobowo-dwunastniczego we wnęce wątroby w celu ułatwienia podwiązania żyły wrotnej dodatkowo wiązała się z powstaniem pooperacyjnych zmian, które mogą w istotny sposób komplikować złożone zabiegi chirurgiczne w obrębie wątroby. Mając na uwadze podwójne ukrwienie wątroby, jako alternatywę PVE próbowano stosować embolizację tętnicy wątrobowej. Wykazano, że w ten sposób można również uzyskać hipertrofię pozostałego miąższu wątroby [55]. Niemniej w aktualnym prospektywnym randomizowanym badaniu grupy niemieckiej bezpośrednie porównanie embolizacji tętnicy wątrobowej z PVE u chorych na gruczolakoraka przewodów żółciowych zlokalizowanego we wnęce wątroby, poddawanych rozległym resekcjom wątroby, wykazało istotnie wyższą objętość FRL pozostawionego segmentu bocznego lewego po zastosowaniu PVE [56]. Podobnie korzystne wyniki stosowania PVE wykazano w wielośrodkowej analizie par porównującej radioembolizację segmentów tętnicy wątrobowej z użyciem mikrosfer pokrytych itrem-90 z PVE [57*]. Z punktu widzenia autorów niniejszej pracy obecnie nie mają uzasadnienia podwiązanie żyły wrotnej lub (radio) embolizacja tętnicy wątrobowej, jeżeli tylko PVE jest technicznie możliwe do przeprowadzenia.

Nadal trudna jest selekcja chorych będących najlepszymi kandydatami do zabiegu PVE. Pomimo niskiego ryzyka powikłań procedury PVE dochodzi do istotnego opóźnienia resekcji wątroby i w efekcie progresji obecnych przerzutów i stymulacji mikroprzerzutów w regenerującym środowisku, w szczególności w nieembolizowanych segmentach wątroby [58–60]. W opracowaniu prospektywnych danych z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* chorych stratyfikowano w zależności od tego, czy otrzymali chemioterapię pomiędzy PVE a resekcją chirurgiczną [61**]. W grupie chorych, którzy nie dostali chemioterapii po PVE, odsetek progresji wyniósł 34% w ciągu miesiąca po PVE, z całkowitym średnim wzrostem wymiarów guza o 8%, niezależnie od tego, czy zmiana pierwotnie była zlokalizowana po stronie poddanej embolizacji, czy przeciwległej do PVE. Natomiast u chorych, którzy otrzymali chemioterapię po PVE, stwierdzano średnio 13-procentowe zmniejszenie wielkości guza. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do średniego wzrostu FLR, natomiast odsetek powikłań pooperacyjnych w grupie chorych niepoddanych chemioterapii był nieznacznie wyższy. U chorych poddanych chemioterapii po PVE blisko 2-krotnie wzrósł odsetek przeżyć 5-letnich (49% vs. 24%). Ta sama grupa badaczy uprzednio wykazała

również, że wzrost miąższu wątroby po PVE jest niezależny od podania chemioterapii neoadiuwantowej lub też indukcyjnej. Dane te zostały potwierdzone przez innych badaczy [58, 62]. Przytoczone wyniki sugerują, że kontynuacja lub podjęcie chemioterapii około-PVE może zahamować wzrost guza w okresie oczekiwania na resekcję, konieczne jest jednak potwierdzenie tych danych w dalszych badaniach klinicznych.

Niemniej, pomimo zachęcających danych wpływ chemioterapii na wzrost FLR po PVE pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji. Choć badania wskazują na brak wpływu chemioterapii na hipertrofię miąższu wątroby, wyników tych nie można uogólniać, ponieważ dostępne dane nadal są ograniczone i niejednorodne [63]. Zorzi i wsp. [64] sprawdzili, czy podanie chemioterapii ogólnie oraz bewacyzumabu (antagonisty czynnika wzrostu śródbłonna naczyń) w szczególności, wpływa na regenerację miąższu wątroby oraz powikłania i śmiertelność po PVE w grupie chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby. Na podstawie analizy danych 65 kolejnych przypadków leczonych w latach 1995–2007 nie stwierdzili oni różnic w żadnej z przeprowadzonych analiz. Inni badacze wykazali jednak, że u chorych podanych okołoproceduralnej standardowej chemioterapii z dodaniem bewacyzumabu przyrost FLR był mniejszy w porównaniu z leczonymi samodzielnie chemioterapią [65]. Należy podkreślić, że w badaniu tym blisko jedną trzecią chorych poddano podwiązaniu żyły wrotnej, a nie PVE, oraz obserwowano korelację pomiędzy wzrostem liczby kursów bewacyzumabu (średnio 12 podań) a mniejszym przyrostem miąższu wątroby po uprzednim zamknięciu żyły wrotnej. Kolejni badacze ograniczali liczbę kursów chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym do 5–9 podań, uzyskując korzystniejsze wyniki [64, 65]. Pomimo rosnącej liczby danych wykazujących brak wpływu ograniczonych dawek bewacyzumabu na wzrost FLR, podanie tego leku przed leczeniem chirurgicznym wymaga szczególnej ostrożności [58]. Mając na uwadze fakt, że czynnik wzrostu śródbłonna naczyń odgrywa istotną rolę w procesie angiogenezy nowotworowej, ale również w procesie gojenia uszkodzonych tkanek, zaleca się przerwę w stosowaniu bewacyzumabu na około 6 tygodni przed resekcją wątroby, podczas gdy standardową chemioterapię kontynuuje się do 4 tygodni przed zabiegiem. Dodatkowo należy pamiętać, że poza bezpośrednią aktywnością przeciwnowotworową bewacyzumab wydaje się wywoływać ochronny efekt w stosunku do uszkodzenia zatok wątroby podczas stosowania opartych na oksaliplatynie schematów chemioterapii [66].

Inną grupę przypadków wymagających szczególnej uwagi stanowią chorzy z upośledzoną funkcją wątroby przed PVE. Większość publikacji dotyczących tego zagadnienia koncentruje się na przypadkach raka wątrobowokomórkowego, zakładając, że przewlekłe zapalenie wątroby typu B, C oraz poalkoholowe zwłóknienie

wątroby są wspólnymi czynnikami ryzyka zarówno dla upośledzonej funkcji narządu, jak i dla raka wątrobowokomórkowego, natomiast nie wpływają na wystąpienie przerzutów raka jelita grubego do wątroby. Chorzy z chorobą w stadium klinicznym B lub C w skali Childa-Pugha nie są wyjściowo kandydatami do rozległych resekcji wątroby, ponieważ ryzyko rozwoju PLF przewyższa potencjalne korzyści. Natomiast wybór postępowania jest znacznie trudniejszy u chorych w stadium A według Childa-Pugha. Bardzo często towarzysząca przewlekła choroba wątroby wiąże się ze zwłóknieniem lub marskością narządu, wzrostem ciśnienia w żyły wrotnej oraz ograniczeniem rezerwy funkcjonalnej FLR. Ta ostatnia cecha sprawia, że ci chorzy teoretycznie są idealnymi kandydatami do przedoperacyjnej PVE w celu zwiększenia objętości FLR, chociaż równocześnie należy zachować szczególną ostrożność. Osoby z chorobą w stadium A w skali Childa-Pugha mogą być następnie stratyfikowane na podstawie tak zwanej rezerwy funkcjonalnej opartej na teście tolerancji z użyciem zieleni indocyjaninowej (ICG, *indocyanine green*). Chorych z retencją ICG po 15 minutach (ICG-R15) wynoszącą ponad 20% obecnie również nie uznaje się za kandydatów do rozległych resekcji chirurgicznych. Natomiast uważa się, że chorzy z ICG-R15 poniżej 10% powinni mieć zachowany FLR ponad 40% objętości narządu, a ci z ICG-R15 10–20% — FLR ponad 50% [67–69]. Oprócz rzeczywistych wartości i objętości FLR ważna jest także jego zdolność do hipertrofii [70]. Biorąc pod uwagę często ograniczoną zdolność FLR do hipertrofii, PVE u chorych z upośledzoną funkcją wątroby stanowi duże wyzwanie i czasami wymaga odmiennego i skrajzonego podejścia, aby zoptymalizować regenerację FLR [71, 72]. Strategie te obejmują poszerzenie PVE do gałęzi segmentu IV, użycie małych kulistych cząstek opłaszczonych na większych cząstkach niesferycznych w skojarzeniu z embolizacją metodą PVE żyły wątrobowej po tej samej stronie bądź też skojarzoną cząstkową resekcją wątroby i podwiązanie żyły w celu etapowej hepatektomii [73–76]. Trzeba szczególnie podkreślić, że właśnie tę grupę chorych należy przedoperacyjnie poddać wielospecjalistycznej ocenie, aby zaplanować działania prowadzące do poprawy funkcji wątroby oraz aby ustalić optymalny czas do przeprowadzenia chirurgicznej resekcji. Przy takim podejściu nawet u chorych z upośledzoną funkcją wątroby można bezpiecznie przeprowadzić PVE [77]. Konieczne są dalsze badania mające na celu standaryzację PVE z uwzględnieniem postępowania w przypadku hepatopatii, aby w przyszłości zminimalizować występowanie pooperacyjnej niewydolności wątroby i pozostałych powikłań.

Pomimo że ocena standaryzowanego FLR na podstawie zmiany objętości w badaniu obrazowym jest powszechnie stosowana po PVE w celu przewidywania PLF i ryzyka zgonu po resekcji wątroby, w ostatnim

czasie wykazano, że współczynnik kinetycznego przyrostu FLR jest lepszym wskaźnikiem w przewidywaniu pooperacyjnej niewydolności wątroby u chorych poddanych resekcji przerzutów raka jelita grubego do wątroby [78*]. Shindoh i wsp. [78*] wykazali, że progowa wartość odsetka kinetycznego wzrostu 2% na tydzień pozwala przewidzieć pooperacyjną niewydolność wątroby z dużą dokładnością (81%) i czułością (100%) oraz swoistością wynoszącą 71%. Dla porównania dokładność uzyskiwana przy użyciu wskaźnika standaryzowanego FLR poniżej 30% wyniosła tylko 58% (czułość 88%, swoistość 56%). Autorzy niniejszej pracy uważają, że ten bardziej dynamiczny wskaźnik pomiarowy będzie coraz powszechniej stosowany u chorych, u których FLR ma graniczny wymiar, a kwalifikacja do chirurgicznej resekcji ma krytyczne znaczenie.

W ostatnim raporcie *MD Anderson Cancer Center* [79] wykazano, że PVE stanowi ważną metodę w ośrodkach przeprowadzających dużą liczbę resekcji wątroby. Na 139 chorych, u których przewidywano nieadekwatny standaryzowany FLR i którzy zostali poddani PVE, u 87 (63%) można było przeprowadzić potencjalnie radykalną rozległą resekcję wątroby. Dane te porównano z wynikami uzyskanymi w grupie podobnych chorych, niepoddanych uprzedniej PVE. Wyniki wczesne i odległe były porównywalne w obu grupach. Niemniej przeżycie całkowite pacjentów poddanych PVE i następnie resekcji było istotnie statystycznie dłuższe (50,2 mies.) niż chorych, którzy pomimo PVE nie kwalifikowali się do przeprowadzenia resekcji (24,7 mies.).

Podsumowując, PVE przeprowadzona przez doświadczonego chirurga stanowi obecnie standardową technikę polepszającą kryteria kwalifikacji i bezpieczeństwo resekcji u chorych z granicznie resekcijnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby.

U chorych z przerzutami w obu płatach wątroby, potencjalnie resekcijnymi (z wyjątkiem obaw o objętość FLR, np. gdy ważne struktury unaczyniające mogą zostać usunięte podczas resekcji) alternatywę stanowi wykonanie obustronnej resekcji w kilku etapach. Najczęściej strategię tę stosuje się u chorych z planowaną prawostronną hepatektomią lub rozległą prawostronną resekcją, którzy równocześnie mają małą zmianę bądź zmiany w lewej bocznej części wątroby. W takim podejściu w pierwszym etapie dąży się usunięcia zmian z LLS (*left lateral section*), tak aby pooperacyjna PVE mogła zwiększyć objętość FLR przy teoretycznym braku ryzyka wzrostu guza w niepoddanym embolizacji miąższu wątroby. Niektórzy chirurdzy preferują podwiązanie żyły wrotnej zamiast stosowania pooperacyjnej embolizacji. Ponieważ usunięcie zmian z lewej części wątroby zazwyczaj nie wymaga wypreparowania wężadła wątrobowo-dwunastniczego/wnęki wątroby, autorzy artykułu uważają za nieuzasadnione podwiązanie żyły wrotnej, które może prowadzić do stanu zapalnego i wzrostów

w obszarze, gdzie będzie przeprowadzane kolejne preparowanie tkanek podczas prawostronnej hepatektomii. W drugim etapie po uprzednim wywołaniu przez PVE hipertrofii FLR usuwa się pozostałe zmiany nowotworowe [80*]. Lam i wsp. [82] podsumowali wyniki 10 badań obserwacyjnych obejmujących łącznie 459 chorych z pierwotnie nieresekcijnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby, u których planowano dwuetapową resekcję. W 352 przypadkach (77%) przeprowadzono także drugi etap leczenia, a odsetek wykonanych resekcji R0 wyniósł 75%. Chorzy, którzy przeżyli oba planowane etapy leczenia chirurgicznego, uzyskali medianę całkowitego przeżycia równą 37 miesięcy (zakres 22–44 mies.), podczas gdy w przypadkach poddanych jedynie pierwszemu etapowi resekcji wartość ta wyniosła 16 miesięcy (zakres 10–29 mies.). Odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 20%. Śmiertelność pooperacyjna była niższa niż 4%. Podsumowując, dwuetapowa hepatektomia w grupie chorych z wyjściowo nieresekcijnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby jest metodą skuteczną i bezpieczną. Aby ustalić kryteria selekcji do leczenia dwuetapowego i lepiej zdefiniować postępowanie okołoperacyjne, konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych [83].

W celu poprawy hipertroficznego efektu PVE w ostatnich badaniach wprowadzono i opisano doświadczenia z alternatywną dwuetapową strategią określaną jako ALPPS (*associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*). W tej metodzie dzieli się miąższ wątroby w połączeniu z podwiązaniem żyły wrotnej po stronie, która zostanie wycięta podczas drugiego etapu procedury z zachowaniem tętnic wątrobowych, odpływu żółci oraz żyły wątrobowej. Ten fragment wątroby jest zazwyczaj całkowicie „pobudzony” i aby zapobiec tworzeniu się zrostów oraz w celu zbierania wyciekającej żółci, otacza się go specjalną torebką. W drugim etapie podwiązuje się zachowaną żyłę wrotną, tętnicę wątrobową oraz ujście przewodów żółciowych do strony podlegającej resekcji. Zabieg ten jest przeprowadzany 7–14 dni po uzyskaniu wzrostu objętości FLR. Celem ALPPS jest wywołanie bardziej gwałtownej i szybkiej hipertrofii wątroby poprzez zniszczenie wewnątrzwątrobowych odgałęzień żyły wrotnej oraz podwiązanie żyły wrotnej w odróżnieniu od samodzielnego podwiązania żyły wrotnej. Od czasu przeprowadzenia pierwszego zabiegu w 2007 roku w Regensburgu przez zespół Schlitt i wsp. ALPPS stało się coraz bardziej popularne na całym świecie. Odsetek uzyskiwanych resekcji R0 jest wysoki, ale równocześnie obserwuje się istotnie wysoki odsetek powikłań i zgonów pooperacyjnych. Nadalin i wsp. [84*] opisali śmiertelność wynoszącą 29% wśród chorych poddanych ALPPS z różnych wskazań, w tym przypadków przerzutów raka jelita grubego do wątroby. Wprowadzenie nowego podejścia do leczenia wywołało debatę dotyczącą technik resekcji. Bieżące porównanie

z MD Anderson Cancer Center wyników skuteczności agresywnej PVE z uwzględnieniem selektywnej embolizacji gałęzi segmentu IV wydaje się wykazywać wyższość tej metody w odniesieniu do danych opublikowanych dla ALPPS [85]. Najpoważniejsze obawy dotyczące ALPPS są związane z bezpieczeństwem procedury. Intuicyjnie zakłada się, że wczesna reoperacja (tzn. drugi etap procedury) spowoduje wydłużenie hospitalizacji i istotny wzrost powikłań. Istnieje też ryzyko, że wstępny entuzjazm dla ALPPS spowoduje nieuzasadnione stosowanie tej metody u chorych, którzy mogą być z powodzeniem poddani zarówno PVE, jak i ALPPS.

Alternatywne metody eliminacji zmian nowotworowych w wątrobie

Metody skojarzone i alternatywne dla resekcji chirurgicznej przerzutów raka jelita grubego do wątroby są coraz powszechniej uznawane. Metody alternatywne odgrywają ważną rolę szczególnie w grupie chorych ze zmianami granicznie resekcyjnymi oraz u chorych niebędących pewnymi kandydatami do leczenia chirurgicznego, ponieważ mogą w istotny sposób poprawić całkowite przeżycie oraz jakość życia [86*, 87].

Ablacja falą radiową (RFA, *radiofrequency ablation*) jest najczęściej stosowaną techniką ablacji wobec przerzutów raka jelita grubego do wątroby, chociaż inne zabiegi, w tym ablacja mikrofalami i elektroporacja, również są coraz powszechniej używane [88]. Metodę RFA można stosować w trakcie otwartych zabiegów chirurgicznych, podczas laparoskopii, także przezskórnie bądź to w skojarzeniu z innymi metodami, bądź też samodzielnie. Zazwyczaj metoda ta jest dobrze tolerowana przez chorych. Można ją wykorzystywać do usunięcia przerzutów z potencjalnego FLR, zachowując przy tym napływ i odpływ krwi do wątroby oraz funkcjonowanie dróg żółciowych, nawet równocześnie z przeprowadzeniem PVE [89–91]. Wykazano, że wielobiegunową RFA można bezpiecznie stosować również w leczeniu zmian zlokalizowanych w pobliżu głównych naczyń wątroby, nie powodując ich uszkodzenia i ryzyka miejscowej progresji nowotworu [92].

We wcześniejszych doniesieniach porównano bezpośrednio wyniki RFA z resekcją wątroby wykonaną u chorych z pojedynczymi przerzutami. Oshowo i wsp. [93] w 2003 roku opisali wyniki własnych doświadczeń w leczeniu pojedynczych przerzutów raka jelita grubego do wątroby. W przedstawionej grupie przeprowadzono w większości RFA, a nie resekcję wątroby, ze względu na położenie przerzutów w sąsiedztwie dużych naczyń, choroby towarzyszące bądź też stabilne przerzuty poza wątrobą. Nie wykazano istotnej różnicy w 3-letnim przeżyciu chorych leczonych obiema metodami (odpowiednio 53% vs. 55%). Inni autorzy stwierdzili gorsze

4-letnie przeżycie po RFA z następczą resekcją wątroby (36%) i bez resekcji (22%) w porównaniu z samodzielną resekcją wątroby (65%) [94]. Co więcej, stwierdzono wyższy odsetek nawrotów miejscowych oraz krótszy czas do progresji choroby u chorych poddanych RFA. Pomimo wniosków przedstawionych przez Abdallę i wsp. [94] postulujących, że RFA nie może być traktowana jako metoda równoważna z resekcją chirurgiczną wątroby, nadal nie jest pewne, w jakim stopniu wykazana różnica w uzyskiwanych wynikach zależy od selekcji przypadków, a w jakim rzeczywiście od mniejszej skuteczności RFA. Otto i wsp. [95] porównali zastosowanie w pierwszej linii leczenia RFA z resekcją chirurgiczną u chorych z ograniczoną masą przerzutów raka jelita grubego w wątrobie. Stwierdzono istotnie wyższy odsetek miejscowych nawrotów u osób poddanych RFA (32% vs. 4% po resekcji), podczas gdy odsetek nawrotów uogólnionych był zbliżony (odpowiednio 32% vs. 37%). Ponadto czas do progresji był krótszy u chorych leczonych metodą RFA (odpowiednio 203 dni vs. 416 dni), ale czas całkowitego przeżycia nie różnił się dla obu grup. Istotnie wyższy odsetek nawrotów miejscowych po zastosowaniu RFA w porównaniu z resekcją chirurgiczną przy porównywalnym odległym całkowitym przeżyciu został potwierdzony przez innych badaczy i mieścił się w przedziale 18–37% [96–99].

Mając na uwadze, że większość chorych leczona jest wieloma metodami, w tym różnego typu leczeniem systemowym, resekcjami chirurgicznymi w kolejnych etapach lub wielokrotnymi RFA z powodu miejscowych nawrotów, należy podkreślić, że trudno ocenić wyniki odległego przeżycia całkowitego specyficznego dla wyjściowo zastosowanego leczenia. Co więcej, pomimo przeprowadzenia wielu badań z próbą doboru chorych o jednorodnej charakterystyce wyjściowej, w większości badań do ramienia RFA włączono przypadki osób niebędących z różnych powodów kandydatami do resekcji chirurgicznej, co zawsze niekorzystnie wpływało na wyniki grupy leczonej RFA. Ponieważ nie ma żadnych aktualnych danych z badań randomizowanych, dokładna rola RFA w leczeniu przerzutów raka jelita grubego do wątroby pozostaje nieokreślona. Wydaje się, na podstawie danych z piśmiennictwa, że oprócz zastosowania u chorych niebędących kandydatami do zabiegów chirurgicznych RFA może stanowić alternatywę terapeutyczną u chorych z wyższym ryzykiem zabiegu oraz tych, u których w celu uzyskania resekcji R0 konieczne jest wykonanie bardziej złożonych procedur chirurgicznych. Niemniej częste monitorowanie obrazowe ma krytyczne znaczenie ze względu na podwyższone ryzyko nawrotu miejscowego. Nadal nie ma pewności, czy da się uzyskać kliniczną jednorodność i zaprojektować prospektywne randomizowane badania kliniczne. Wyniki z tak zaplanowanych badań wpłynęłyby jednak na stanowisko zwolenników i przeciwników podejmowania decyzji zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach.

Jako uzupełnienie metod ablacji próbuje się stosować podawanie chemioterapii bezpośrednio do tętnicy wątrobowej. Metody te mają zwiększyć odsetek odpowiedzi, a co za tym idzie, resekcyjność zmian u chorych z rozległymi przerzutami. Uzasadnieniem podania chemioterapii do tętnicy wątrobowej jest fakt, że przerzuty są zazwyczaj unaczynione przez odgałęzienia tętnicy wątrobowej, tak więc leki można podać miejscowo w wyższych stężeniach z eskalacją dawki w obrębie przerzutów przy równoczesnym zmniejszeniu toksyczności ogólnoustrojowej w wyniku pierwszego przejścia leków przez łożysko wątroby. Ostatnio rada ekspertów przedstawiła aktualne dane dotyczące zastosowania infuzji do tętnicy wątrobowej [100**]. Wśród innych aktualnych zagadnień pojawiają się postulaty niektórych ekspertów, aby do infuzji do tętnicy wątrobowej stosować nowoczesne chemioterapeutyki. Po wykorzystaniu w bezpośrednim wlewie do tętnicy oksaliplatyny przy równoczesnym podaniu systemowo 5-FU i leukoworyny można uzyskać odsetek odpowiedzi wynoszący 64% w ramach pierwszej linii leczenia oraz 62% w leczeniu ratunkowym [101, 102]. Kemeny i wsp. [103] wykazali, że doprowadzenia wyjściowo nieresekcyjnych przerzutów do stadium resekcyjności można oczekiwać u 47% chorych, a nawet 57% uprzednio niepoddanych chemioterapii. Inni badacze stwierdzali jednak odsetek konwersji z nieresekcyjnej do resekcyjnej postaci przerzutów wynoszący tylko 26% [104]. Co istotne, jeśli konwersja powiodła się, uzyskiwano bardzo korzystny odsetek 5-letnich przeżyć wynoszący 56% w porównaniu z 0% wśród niepoddanych chirurgicznej resekcji. Dodatkowo mimo obaw o hepatotoksyczność chemioterapii podawanej do tętnicy wątrobowej, śmiertelność pooperacyjna oraz odsetek powikłań były porównywalne z grupą chorych niepoddanych przedoperacyjnie dotętnicznej chemioterapii [33, 104–106].

Pomimo dostępności przedstawionych strategii terapeutycznych nadal istnieje grupa chorych z wewnątrzwątrobową masą nowotworu zbyt rozległą, aby przeprowadzić resekcję. Hagness i wsp. [107, 108*] opublikowali niedawno wyniki pilotowego prospektywnego badania, w którym chorych z nieresekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby poddano transplantacji narządu. Mając na uwadze, że jedyną opcją leczenia chorych z rozległymi przerzutami w wątrobie jest chemioterapia, uzyskanie odsetka 5-letnich przeżyć równego 60% stanowi niezwykle korzystny wynik i przekracza znacznie wyniki obserwowane po leczeniu systemowym. W ostatnich latach w istotny sposób poprawiło się całkowite przeżycie chorych w porównaniu z doniesieniami z lat 90. XX wieku, w których odsetki 5-letniego przeżycia wynosiły zaledwie 18% [109]. Martin i wsp. [110] poruszyli ważną kwestię etycznych aspektów transplantacji wątroby u chorych z chorobą nowotworową w obliczu złej dostępności narządów do przeszczepienia. Pomimo że i autorom

niniejszego artykułu wydaje się, iż jeszcze nie nadszedł czas powszechnego wykorzystania tej metody leczenia, należy podkreślić, że ustalenie lepszych kryteriów selekcji biorców, udoskonalenie immunosupresji i leczenia systemowego raka jelita grubego mogą uzasadnić szersze stosowanie transplantacji wątroby jako jednej z alternatyw terapeutycznych. Należałoby dopiero wykazać, czy metoda ta znajdzie zastosowanie w leczeniu chorych z granicznie resekcyjnymi przerzutami po niepowodzeniu chemioterapii. Dalsze badania są konieczne, aby potwierdzić świetne wyniki zespołu Hagnessa i aby wypracować wskazania do zastosowania transplantacji wątroby. Obecnie metoda ta pozostaje podejściem eksperymentalnym.

Równoczesne wycięcie guza pierwotnego i przerzutów do wątroby

Ostatnie zagadnienie stanowi właściwe sekwencjonowanie metod chirurgicznych u chorych z przerzutami synchronicznymi. Kilka zespołów badawczych wykazało możliwość wykonania i celowość równoczesnego wycięcia guza pierwotnego i zmian przerzutowych, szczególnie u chorych niewymagających skomplikowanego zabiegu operacyjnego [111–113]. Istnieją liczne sytuacje wykluczające równoczesne resekcje, takie jak duża złożoność operacji, kolizja planu przeprowadzenia cięcia, czynniki zależne od chorego, co powoduje, że w wielu przypadkach podejście to jest niewłaściwe. Kiedy istnieje konieczność przeprowadzenia zabiegów etapowych, należy stworzyć strategię o największym prawdopodobieństwie uzyskania radykalizmu resekcji. Pomimo że tradycyjnym paradygmatem jest usunięcie w pierwszej kolejności guza pierwotnego, istnieje wiele danych wykazujących dobrą odpowiedź ogniska pierwotnego na chemioterapię neoadiuwantową, a odroczenie zabiegu nie wiąże się ze wzrostem częstości powikłań. Tak więc u chorych wymagających zastosowania chemioterapii neoadiuwantowej z intencją doprowadzenia zmian przerzutowych w wątrobie do resekcyjności, priorytet stanowi usunięcie przerzutów do wątroby, a następnie wycięcie guza pierwotnego. Celem priorytetowej resekcji zmian przerzutowych w wątrobie jest zwiększenie szans na całkowite usunięcie nowotworu z wątroby, co przesądza często o odległych wynikach leczenia [114]. Obecnie nie ma wystarczających danych oceniających odległe wyniki, ponieważ masa nowotworu u chorych poddanych w pierwszej kolejności usunięciu zmian w wątrobie była zazwyczaj znacznie większa niż w ramionach kontrolnych badań [115–117].

Podsumowanie

Stwierdzenie, że resekcja wątroby i leczenie systemowe są metodami konkurencyjnymi, nie jest już

aktualne. Jasne stało się, że dalszy postęp w leczeniu systemowym będzie umożliwiał coraz agresywniejsze zabiegi chirurgiczne. Obecnie, w dobie coraz skuteczniejszej chemioterapii i nowych strategii postępowania w celu poprawy FRL, rokowania chorych z dużą masą przerzutów do wątroby znacznie się poprawiły. I chociaż jednoetapowa, otwarta resekcja chirurgiczna, jeśli tylko technicznie możliwa, jest nadal optymalnym postępowaniem, alternatywne metody leczenia, takie jak chirurgia dwuetapowa, ALPPS, ablacja ciepłem, zastosowanie infuzji do tętnicy wątrobowej, a może również transplantacja wątroby, mogą odgrywać specyficzną rolę w tej grupie chorych. Uwzględnienie nowych możliwości terapeutycznych przez lekarzy onkologów i chirurgów jest bardzo ważne i konieczne.

Zgodność z Zasadami Etyki Lekarskiej.

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Prawa człowieka i zwierząt oraz świadoma zgoda

— artykuł nie zawiera żadnych badań z udziałem ludzi lub zwierząt, prowadzonych przez autora.

Piśmiennictwo

Artykuły o szczególnym znaczeniu, opublikowane w ostatnim czasie, zostały wyróżnione w następujący sposób: *ważne; **szczególnie ważne

- Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2014; 64 (1): 9–29.
- Kemeny N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist* 2007; 12 (7): 825–839.
- Fong Y., Kemeny N., Paty P., Blumgart L.H., Cohen A.M. Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. *Semin. Surg. Oncol.* 1996; 12 (4): 219–252.
- Vauthey J.N., Choti M.A., Helton W.S. AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on hepatic colorectal metastases: rationale and overview of the conference. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (10): 1259–1260.
- Adams R.B., Aloia T.A., Loyer E., Pawlik T.M., Taouli B., Vauthey J.N. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013; 15 (2): 91–103.
- *Bonanni L., De'liguori Carino N., Deshpande R. i wsp. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014; 40 (5): 545–550. Podkreślono znaczenie wysokiej jakości TK i MR w ocenie masy zmian przerzutowych w wątrobie oraz przedstawiono szczególne znaczenie PET-TK i śródoperacyjnej USG.
- Westwood M., Joore M., Grutters J. i wsp. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol. Assess.* 2013; 17 (16): 1–243.
- Niekel M.C., Bipat S., Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257 (3): 674–684.
- Tournigand C., Andre T., Achille E. i wsp. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (2): 229–237.
- Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (23): 2335–2342.
- Ho W.M., Ma B., Mok T. i wsp. Liver resection after irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid for patients with unresectable colorectal liver metastases: a multicenter phase II study by the Cancer Therapeutic Research Group. *Med. Oncol.* 2005; 22 (3): 303–312.
- Alberts S.R., Horvath W.L., Sternfeld W.C. i wsp. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (36): 9243–9249.
- Masi G., Cupini S., Marcucci L. i wsp. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (1): 58–65.
- Barone C., Nuzzo G., Cassano A. i wsp. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br. J. Cancer* 2007; 97 (8): 1035–1039.
- Ychou M., Viret F., Kramar A. i wsp. Tritherapy with fluorouracil-leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2008; 62 (2): 195–201.
- Masi G., Loupakis F., Pollina L. i wsp. 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): 420–425.
- Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. i wsp. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (12): 2013–2019.
- Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. i wsp. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (1): 38–47.
- Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. i wsp. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (5): 663–671.
- Masi G., Loupakis F., Salvatore L. i wsp. Bevacizumab with 803 FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) 804 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 805 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (9): 845–852.
- Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. i wsp. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (31): 4697–4705.
- Kopetz S., Hoff P.M., Morris J.S. i wsp. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (3): 453–459.
- Peeters M., Price T.J., Cervantes A. i wsp. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (31): 4706–4713.
- Van Cutsem E., Kohne C.H., Lang I. i wsp. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (15): 2011–2019.
- Ye L.C., Liu T.S., Ren L. i wsp. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (16): 1931–1938.
- Leone F., Artale S., Marino D. i wsp. Panitumumab in combination with infusional oxaliplatin and oral capecitabine for conversion therapy in patients with colon cancer and advanced liver metastases. *Meta-Pan Study Cancer* 2013; 119 (19): 3429–3435.
- **Haraltdottir S., Wu C., Bloomston M., Goldberg R.M. What is the optimal neo-adjuvant treatment for liver metastasis? *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2013; 5 (4): 221–234. Przegląd optymalnych metod leczenia systemowego stosowanego w celu zmniejszenia wielkości przerzutów w wątrobie i doprowadzenia do resekcyjności zmian. Dwulekową chemioterapią pierwszej linii można osiągnąć 50–60%, a trójlekową — 70% resekcji R0. Prace w zakresie biologii molekularnej mogą się przyczynić do dalszej poprawy wyników.
- *Bischof D.A., Clary B.M., Maithel S.K., Pawlik T.M. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (11): 1414–1420. Artykuł przeglądowy na temat aktualnego leczenia chorych z DLM podczas przedoperacyjnej chemioterapii.
- Power D.G., Kemeny N.E. Chemotherapy for the conversion of unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 79 (3): 251–264.
- Beppu T., Miyamoto Y., Sakamoto Y. i wsp. Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (supl. 3): 405–413.
- Levi F., Karaboue A., Gorden L. i wsp. Cetuximab and circadian chronomodulated chemotherapy as salvage treatment for metastatic colorec-

- tal cancer (mCRC): safety, efficacy and improved secondary surgical resectability. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011; 67 (2): 339–348.
32. Bouchahda M., Adam R., Giacchetti S. i wsp. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2009; 115 (21): 4990–4999.
 33. Adam R., Aloia T., Levi F. i wsp. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (29): 4593–4602.
 34. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. i wsp. 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): 1007–1016.
 35. *Wolf P.S., Park J.O., Bao F. i wsp. Preoperative chemotherapy and the risk of hepatotoxicity and morbidity after liver resection for metastatic colorectal cancer: a single institution experience. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 41–49. Przedstawiono dowody, że resekcja wątroby u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby może być przeprowadzona bezpiecznie po przedoperacyjnej chemioterapii.
 36. Benoist S., Brouquet A., Penna C. i wsp. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (24): 3939–3945.
 37. Elias D., Goere D., Boige V. i wsp. 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): 3188–3194.
 38. Auer R.C., White R.R., Kemeny N.E. i wsp. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer* 2010; 116 (6): 1502–1509.
 39. van Vledder M.G., de Jong M.C., Pawlik T.M., Schulick R.D., Diaz L.A., Choti M.A. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J. Gastrointest. Surg.* 2010; 14 (11): 1691–1700.
 40. Elias D., Youssef O., Sideris L. i wsp. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J. Surg. Oncol.* 2004; 86 (1): 4–9.
 41. Peterhans M., Oliveira T., Banz V., Candinas D., Weber S. Computer-assisted liver surgery: clinical applications and technological trends. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2012; 40 (3): 199–220.
 42. Satou S., Aoki T., Kaneko J. i wsp. Initial experience of intraoperative three-dimensional navigation for liver resection using realtime virtual sonography. *Surgery* 2014; 155 (2): 255–262.
 43. Arita J., Ono Y., Takahashi M., Inoue Y., Takahashi Y., Saiura A. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (supl. 3): 390–397.
 44. Reddy S.K., Zorzi D., Lum Y.W. i wsp. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16 (7): 1809–1819.
 45. Adam R., Bhangu P., Poston G. i wsp. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann. Surg.* 2010; 252 (5): 774–787.
 46. Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D. i wsp. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann. Surg.* 2005; 241 (5): 715–722, dyskusja 722–724.
 47. de Haas R.J., Wicherts D.A., 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 (4): 626–637.
 48. Abdalla E.K., Adam R., Bilchik A.J., Jaeck D., Vauthey J.N., Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (10): 1271–1280.
 49. **Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R. i wsp. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011; 149 (5): 713–724. Najnowsze wytyczne *International Study Group of Liver Surgery* do określenia PLF, które zalecają przede wszystkim zastosowanie właściwego postępowania klinicznego.
 50. Mullen J.T., Ribero D., Reddy S.K. i wsp. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204 (5): 854–862, dyskusja 862–864.
 51. Rous P., Larimore L.D. Relation of the portal blood to liver maintenance: a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J. Exp. Med.* 1920; 31 (5): 609–632.
 52. Honjo I., Suzuki T., Ozawa K., Takasan H., Kitamura O. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am. J. Surg.* 1975; 130 (3): 296–302.
 53. 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): 803–808.
 54. Vyas S., Markar S., Partelli S. i wsp. Portal vein embolization and ligation for extended hepatectomy. *Indian J. Surg. Oncol.* 2014; 5 (1): 30–42.
 55. Vogl T.J., Balzer J.O., Dette K. i wsp. Initially unresectable hilar cholangiocarcinoma: hepatic regeneration after transarterial embolization. *Radiology* 1998; 208 (1): 217–222.
 56. Denecke T., Seehofer D., Steffen I.G. i wsp. Arterial versus portal venous embolization for induction of hepatic hypertrophy before extended right hemihepatectomy in hilar cholangiocarcinomas: a prospective randomized study. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2011; 22 (9): 1254–1262.
 57. *Garlipp B., de Baere T., Damm R. i wsp. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatology* 2014; 59 (5): 1864–1873. PVE mające na celu wywołanie przerostu drugiego płata wątroby i atrofii ipsilateralnego daje lepsze wyniki niż embolizacja tętnicy wątrobowej.
 58. Simoneau E., Aljiffry M., Salman A. i wsp. Portal vein embolization stimulates tumour growth in patients with colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)* 2012; 14 (7): 461–468.
 59. Kokudo N., Tada K., Seki M. i wsp. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001; 34 (2): 267–272.
 60. Elias D., De Baere T., Roche A., Ducreux M., Leclere J., Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br. J. Surg.* 1999; 86 (6): 784–788.
 61. **Fischer C., Melstrom L.G., Arnaoutakis D. i wsp. Chemotherapy after portal vein embolization to protect against tumor growth during liver hypertrophy before hepatectomy. *JAMA Surg.* 2013; 148 (12): 1103–1108. Podkreślenie korzyści chemioterapii interwałowej pomiędzy PVE i resekcją chirurgiczną. Pacjenci poddani chemioterapii mieli niższy odsetek progresji guza i dłuższe 5-letnie przeżycie w porównaniu z ramieniem kontrolnym.
 62. Covey A.M., Brown K.T., Jarnagin W.R. i wsp. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann. Surg.* 2008; 247 (3): 451–455.
 63. van Lienden K.P., van den Esschert J.W., de Graaf W. i wsp. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2013; 36 (1): 25–34.
 64. Zorzi D., Chun Y.S., Madoff D.C., Abdalla E.K., Vauthey J.N. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15 (10): 2765–2772.
 65. 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): 1553–1559.
 66. Zalinski S., Bigourdan J.M., Vauthey J.N. Le bévacizumab a-t-il un effet protecteur sur l'hépatotoxicité induite par la chimiothérapie? (Does bevacizumab have a protective effect on hepatotoxicity induced by chemotherapy?). *J. Chir. (Paris)* 2010; 147 (supl. 1): S18–S24.
 67. Palavecino M., Chun Y.S., Madoff D.C. i wsp. Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: Perioperative outcome and survival. *Surgery* 2009; 145 (4): 399–405.
 68. Kubota K., Makuuchi M., Kusaka K. i wsp. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decisionmaking in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; 26 (5): 1176–1181.
 69. Makuuchi M., Kosuge T., Takayama T. i wsp. Surgery for small liver cancers. *Semin. Surg. Oncol.* 1993; 9 (4): 298–304.
 70. Shindoh J., Tzeng C.W.D., Vauthey J.N. Portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1 (3–4): 159–167.
 71. Cotroneo A.R., Innocenti P., Marano G., Legnini M., Iezzi R. Prehepatectomy portal vein embolization: single center experience. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35 (1): 71–78.
 72. Farges O., Belghiti J., Kianmanesh R. i wsp. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann. Surg.* 2003; 237 (2): 208–217.
 73. Madoff D.C., Abdalla E.K., Gupta S. i wsp. Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005; 16 (2 Pt 1): 215–225.
 74. Kishi Y., Madoff D.C., Abdalla E.K. i wsp. Is embolization of segment 4 portal veins before extended right hepatectomy justified? *Surgery* 2008; 144 (5): 744–751.
 75. Hwang S., Lee S.G., Ko G.Y. i wsp. Sequential preoperative ipsilateral hepatic vein embolization after portal vein embolization to induce further liver regeneration in patients with hepatobiliary malignancy. *Ann. Surg.* 2009; 249 (4): 608–616.
 76. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H. i wsp. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver

- lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann. Surg.* 2012; 255 (3): 405–414.
77. Azoulay D., Castaing D., Krissat J. i wsp. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann. Surg.* 2000; 232 (5): 665–672.
 78. *Shindoh J., Truty M.J., Aloia T.A. i wsp. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (2): 201–209. Porównano odsetek kinetycznego wzrostu z całkowitą zmianą objętości radiograficznej u pacjentów po PVE. Odsetek kinetycznego wzrostu pozwala lepiej przewidywać wystąpienie pooperacyjnej niewydolności wątroby.
 79. Shindoh J., Tzeng C.W., Aloia T.A. i wsp. Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (13): 1777–1783.
 80. *Cardona K., Donataccio D., Peter Kingham T. i wsp. Treatment of extensive metastatic colorectal cancer to the liver with systemic and hepatic arterial infusion chemotherapy and two-stage hepatic resection: the role of salvage therapy for recurrent disease. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (3): 815–821. Opisano możliwość przeprowadzenia dwuetapowych zabiegów resekcji chirurgicznych wątroby w celu usunięcia przerzutów, nawet tych zlokalizowanych w obu płatach.
 81. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H. i wsp. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann. Surg.* 2012; 255 (3): 405–414.
 82. Lam V.W., Laurence J.M., Johnston E., Hollands M.J., Pleass H.C., Richardson A.J. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2013; 15 (7): 483–491.
 83. Brouquet A., Abdalla E.K., Kopetz S. i wsp. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (8): 1083–1090.
 84. *Nadalin S., Capobianco I., Li J., Girotti P., Konigsrainer I., Konigsrainer A. Indications and limits for associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). Lessons learned from 15 cases at a single centre. *Z. Gastroenterol.* 2014; 52 (1): 35–42. Przedstawiono nową technikę ALPPS.
 85. Shindoh J., Vauthey J.N., Zimmiti G. i wsp. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 217 (1): 126–133, dyskusja 133–134.
 86. *Saied A., Katz S.C., Espat N.J. Regional hepatic therapies: an important component in the management of colorectal cancer liver metastases. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2013; 2 (2): 97–107. Przedstawiono różne dostępne metody leczenia miejscowego zmian w wątrobie.
 87. Reissfelder C., Rahbari N.N., Bejarano L.U. i wsp. Comparison of various surgical approaches for extensive bilateral colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch. Surg.* 2014; 399 (4): 481–491.
 88. Stoltz A., Gagniere J., Dupre A., Rivoire M. Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. *J. Visc. Surg.* 2014; 151 (supl. 1): S33–S44.
 89. Elias D., Baton O., Sideris L. i wsp. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 2005; 90 (1): 36–42.
 90. Chua T.C., Liauw W., Chu F., Morris D.L. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 2013; 107 (2): 211–216.
 91. Elias D., Santoro R., Ouellet J.F., Osmak L., de Baere T., Roche A. Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 (60): 1788–1791.
 92. Snoeren N., Nijkamp M.W., Berendsen T. i wsp. Multipolar radiofrequency ablation for colorectal liver metastases close to major hepatic vessels. *Surgeon* 2014. doi:10.1016/j.surge.2013.11.013.
 93. Oshowo A., Gillams A., Harrison E., Lees W.R., Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2003; 90 (10): 1240–1243.
 94. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M. i wsp. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2004; 239 (6): 818–825, dyskusja 825–827.
 95. Otto G., Duber C., Hoppe-Lotichius M., König J., Heise M., Pitton M.B. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann. Surg.* 2010; 251 (5): 796–803.
 96. Aliyev S., Agcaoglu O., Aksoy E. i wsp. Efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for the treatment of patients with small solitary colorectal liver metastasis. *Surgery* 2013; 154 (3): 556–562.
 97. Hur H., Ko Y.T., Min B.S. i wsp. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am. J. Surg.* 2009; 197 (6): 728–736.
 98. Aloia T.A., Vauthey J.N., Loyer E.M. i wsp. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch. Surg.* 2006; 141 (5): 460–466, dyskusja 466–467.
 99. Cirocchi R., Trastulli S., Boselli C. i wsp. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (6): CD006317.
 100. **Karanicolas P.J., Metrakos P., Chan K. i wsp. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy in the management of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *Curr. Oncol.* 2014; 21 (1): e129–e136. Podsumowanie konsensusu ekspertów w zakresie podawania chemioterapii do tętnicy wątrobowej.
 101. Boige V., Malka D., Elias D. i wsp. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15 (1): 219–226.
 102. Ducreux M., Ychou M., Laplanche A. i wsp. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (22): 4881–4887.
 103. Kemeny N.E., Melendez F.D., Capanu M. i wsp. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (21): 3465–3471.
 104. Goere D., Deshaies I., de Baere T. i wsp. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann. Surg.* 2010; 251 (4): 686–691.
 105. Meric F., Patt Y.Z., Curley S.A. i wsp. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7 (7): 490–495.
 106. Puitano C., Arru M., Catena M. i wsp. Results of preoperative hepatic arterial infusion chemotherapy in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15 (6): 1661–1669.
 107. Hagness M., Foss A., Egge T.S., Dueland S. Patterns of recurrence after liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (4): 1323–1329.
 108. *Hagness M., Foss A., Line P.D. i wsp. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2013; 257 (5): 800–806. Opisano przeszczepianie wątroby u chorych z nieresekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego. Wyniki porównano z uzyskanymi u chorych poddanych jedynie paliatywnej chemioterapii. Wykazano istotne wydłużenie całkowitego przeżycia. Osiągnięto odsetek całkowitego przeżycia porównywalny z raportowanymi u chorych poddawanych resekcji wątroby z powodu resekcyjnych przerzutów raka jelita grubego.
 109. Foss A., Adam R., Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transpl. Int.* 2010; 23 (7): 679–685.
 110. Martins P.N., Movahedi B., Bozorgzadeh A. Liver transplantation for unresectable colorectal cancer liver metastases: a paradigm change? *Ann. Surg.* 2014. doi:10.1097/SLA.0000000000000483.
 111. Worni M., Mantyh C.R., Akushevich I., Pietrobon R., Clary B.M. Is there a role for simultaneous hepatic and colorectal resections? A contemporary view from NSQIP. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (11): 2074–2085.
 112. Reddy S.K., Pawlik T.M., Zorzi D. i wsp. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14 (12): 3481–3491.
 113. Yoshioka R., Hasegawa K., Mise Y. i wsp. Evaluation of the safety and efficacy of simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *Surgery* 2014; 155 (3): 478–485.
 114. de Rosa A., Gomez D., Hossaini S. i wsp. Stage IV colorectal cancer: outcomes following the liver-first approach. *J. Surg. Oncol.* 2013; 108 (7): 444–449.
 115. Brouquet A., Mortenson M.M., Vauthey J.N. i wsp. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J. Am. Coll. Surg.* 2010; 210 (6): 934–941.
 116. Mentha G., Roth A.D., Terraz S. i wsp. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig. Surg.* 2008; 25 (6): 430–435.
 117. de Jong M.C., van Dam R.M., Maas M. i wsp. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2011; 13 (10): 745–752.