



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

RUI MIGUEL RUA FILIPE MARTINS

**TRATAMENTO DE METÁSTASES HEPÁTICAS DE
CARCINOMA COLO-RECTAL**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME TRALHÃO**

SETEMBRO/2009

Índice

Resumo.....	5
Introdução.....	7
Biologia molecular das metástases hepáticas de carcinoma colo-rectal.....	8
Opções terapêuticas para o tratamento das metástases hepáticas de carcinoma colo-rectal	12
Cirurgia.....	12
Critérios de selecção dos doentes para ressecção hepática.....	12
Definição da ressecabilidade	14
Avaliação da ressecabilidade tumoral	16
Interesse dos estudos volumétricos do fígado	17
Hepatectomia alargada	21
Radiofrequência	22
Crioterapia.....	24
Quimioterapia.....	25
Quimioterapia hepática por via arterial	31
Quimioembolização arterial hepática	34
Embolização de um ramo da veia porta	35
Radioterapia	37
Casos Clínicos	39
Caso clínico 1	39
Caso clínico 2	43
Caso clínico 3	49
Discussão.....	53
Conclusão	55
Abreviaturas	57
Bibliografia.....	58

Resumo

O carcinoma colo-rectal é responsável por mais de 75% das metástases hepáticas, sendo a segunda maior causa de morte por doença neoplásica nos EUA. Aproximadamente 50% dos pacientes com carcinoma colo-rectal desenvolvem metástases hepáticas ao longo da evolução da doença. A ressecção hepática é o tratamento de eleição na metastização hepática de carcinoma colo-rectal, dado que permite um aumento da sobrevida aos 5 anos entre 26 a 49%, sendo a única opção terapêutica que pode levar à cura. A hepatectomia apenas pode ser realizada em 10 a 20% dos pacientes com metastização hepática de carcinoma colo-rectal, porque na maioria dos pacientes, o parênquima hepático remanescente é insuficiente. Os critérios de ressecabilidade são actualmente mais latos que no passado, existindo uma tendência para a adopção de tratamentos mais agressivos.

De forma a aumentar a ressecabilidade de metástases inicialmente irresecáveis, desenvolveram-se nos últimos anos terapêuticas multidisciplinares, onde se incluem a embolização de ramo da veia porta, quimioterapia neoadjuvante sistémica, quimioterapia hepática via arterial, quimioembolização arterial hepática, crioterapia e radiofrequência. O autor realiza um trabalho de revisão das diferentes opções terapêuticas na abordagem das metástases hepáticas de carcinoma colo-rectal, e efectua uma análise crítica de alguns casos clínicos.

Abstract

The colorectal carcinoma is responsible for more than 75% of liver metastases, and the second leading cause of death from neoplastic disease in the U.S.. Approximately 50% of patients with colorectal carcinoma develop liver metastases during the course of the disease. Liver resection is the treatment of choice for liver metastasis of colorectal carcinoma, since it allows an increase in survival at 5 years from 26 to 49%, being the only therapeutic option that can lead to healing. The hepatectomy can be performed only in 10 to 20% of patients with liver metastasis of colorectal carcinoma, because in most patients, the remaining liver parenchyma is insufficient. The criteria for resectability are now wider than in the past, so there is a tendency to adopt more aggressive treatments. In order to increase the resectability of initially unresectable metastases developed in recent years therapeutic disciplines, which include the portal vein embolization, systemic chemotherapy, hepatic chemotherapy, chemoembolization, cryotherapy and radiofrequency thermal ablation. The author intends to do a review of different treatment options in their treatment of liver metastases of colorectal carcinoma, as well as make a critical analysis of some clinical cases.

Palavras-chave/ Keyword: Metástases hepáticas, Carcinoma colo-rectal, Hepatectomia, Radiofrequência, Quimioterapia, Crioterapia, Embolização ramo portal

Introdução

O carcinoma colo-rectal (CCR) é responsável por mais de 75% das metástases hepáticas, estimando-se que anualmente nos Estados Unidos da América sejam diagnosticados aproximadamente 150.000 doentes com CCR [1].

No momento do diagnóstico de CCR, 15-25% dos pacientes já apresentam metastização hepática, enquanto 25 a 50% as desenvolvem três anos após a ressecção do tumor primário [2]. Quando não se procede ao tratamento das metástases hepáticas, estima-se que a sobrevida aos 5 anos seja inferior a 5% [1].

A ressecção hepática é o tratamento de eleição para pacientes com metástases hepáticas de CCR, permitindo uma sobrevida aos 5 anos que varia entre 25% e 41% [3], sendo a única opção terapêutica potencialmente curativa. Esta opção terapêutica só pode ser inicialmente realizada em aproximadamente 10-20% dos doentes, dado que na maioria dos casos a cirurgia hepática é contra-indicada pela pequena quantidade de parênquima hepático remanescente [4].

Com o desígnio de aumentar o número de pacientes candidatos a cirurgia e de tratar aqueles cuja condição clínica não permite intervenção cirúrgica, desenvolveram-se outras opções terapêuticas.

Neste trabalho o autor pretende dar a conhecer a biologia molecular das metástases hepáticas do CCR, abordar as diferentes opções terapêuticas actualmente existentes para o tratamento das mesmas e ilustrar alguns casos clínicos, realizando uma análise crítica das opções terapêuticas adoptadas em cada caso.

Biologia molecular das metástases hepáticas de carcinoma colo-rectal

Um carcinoma colo-rectal (CCR) primário liberta para a circulação sanguínea/linfática uma enorme quantidade de células, das quais apenas 0,001% dão origem a focos tumorais [5].

O processo de transformação de células epiteliais normais do cólon até a sua progressão para metástases do CCR é complexo, e deve-se a uma sequência múltiplas alterações moleculares epigenéticas que se traduzem em inúmeros fenótipos.

Para que ocorra uma transformação maligna das células, é necessário que estas tenham a capacidade de resistir a factores inibitórios da proliferação anómala, a mecanismos de apoptose, sejam sensíveis aos factores de crescimento autócrinos, possuam capacidade de replicação ilimitada e potencial de angiogénese assim como capacidade de invasão tecidual e metastatização.

Recentemente foi descoberto que tal como ocorre noutros carcinomas (ex. gástrico, mama, pâncreas,..) também no colo-rectal, as células inicialmente epiteliais adquirem capacidade de transição epitélio-mesênquima, com a consequente fragmentação da membrana basal e disseminação linfática e sanguínea.

Esta transição epitélio-mesênquima só é possível devido a diversos mecanismos chave:

- 1- Perda de E-caderina que leva a separação das junções celulares e perda de polaridade celular, com o consequente aumento da capacidade de invasão e metastização (fig. 1).
Um dos mecanismos propostos baseia-se na fosforilação da β -catenina por receptores de tirosina-kinase libertando-a da E-caderina. Outro via, baseia-se na activação da via

Wnt, que ao inibir a GSK3 β , responsável pela degradação da β -catenina, leva à acumulação desta no citoplasma.

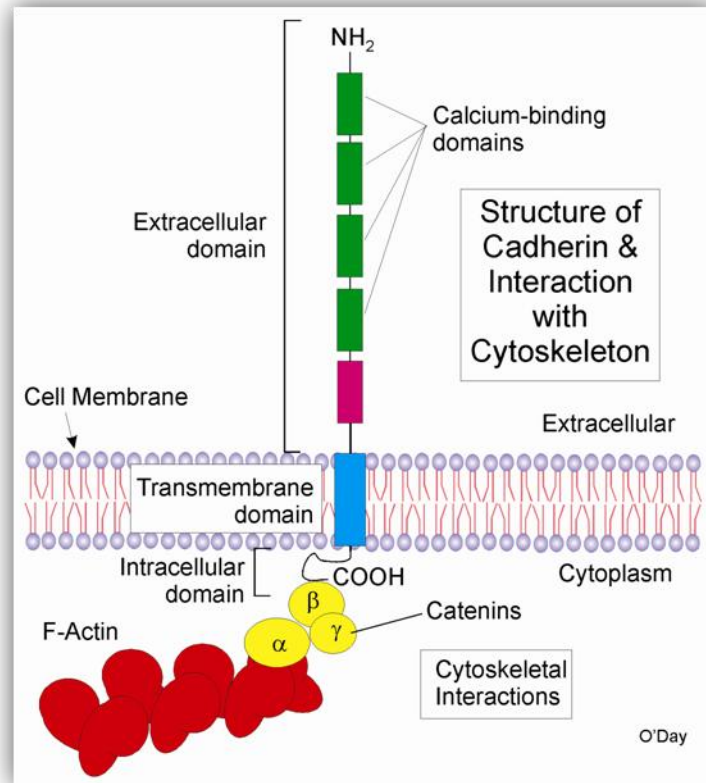


Fig. 1- Estrutura das caderinas e interação com o citoesqueleto (Imagem cedida por Danton H. O'Day)

2- Translocação nuclear da β -catenina, cujo aumento da expressão e actividade leva à perda de diferenciação celular do epitélio. Demonstrado em diversos estudos que existe uma correlação entre a diminuição da sobrevivência e o aumento da sua expressão nuclear.

- 3- Aumento da transcrição de factores nucleares (*Snail*, *Slug* e *Twist*), estimulados pela β -catenina, com a consequente diminuição da transcrição da E-caderina.

- 4- Sobre-expressão da Vimentina, importante componente do citoesqueleto, nomeadamente nos tumores mais agressivos e metastáticos

Quando as células tumorais atingem um órgão alvo (ex: fígado), devem ser capazes de interagir com o meio envolvente. Daí o papel fundamental da angiogénese, que através de um processo complexo, promove a migração das células endoteliais e a organização de novos capilares [6].

Para o desígnio da angiogénese, parece haver uma alteração no equilíbrio local, entre factores reguladores positivos (factor crescimento de fibroblastos (FGF), factor crescimento do endotélio vascular (VEGF), interleucina 8 (IL-8), factor crescimento dos hepatócitos (HGF), ...) e factores negativos (interleucinas, fragmentos proteolíticos, inibidores tecidulares de metaloproteinases,...), produzidos quer pelas células tumorais quer pelo próprio hospedeiro [7-9]

O VEGF é provavelmente o factor de crescimento mais estudado, e cujo efeito molecular angiogénico se encontra melhor caracterizado. É conhecida a sua maior expressão em doentes com maior potencial metastático de CCR, assim como existe relação entre o seu nível e a sobrevida dos pacientes [10].

Múltiplas estratégias anti-angiogénicas têm sido desenvolvidas, com o desenvolvimento de anticorpos monoclonais recombinantes contra o VEGF, que em combinação com esquemas de quimioterapia permitem um aumento da sobrevida, aumento do período livre de doença,

aumento da resposta e da duração da mesma, quando comparada com esquemas de quimioterapia isolados [11].

Outros anticorpos monoclonais tendo sido desenvolvidos, nomeadamente anticorpos inibidores de factores de crescimento epidérmico (EGFR). Estes ligam-se selectivamente ao EGFR, com elevada afinidade, quer competindo pelas suas ligações, quer diminuindo a expressão dos receptores localizados na superfície celular [12].

Opções terapêuticas para o tratamento das metástases hepáticas de carcinoma colo-rectal

Cirurgia

A ressecção hepática é actualmente a opção terapêutica que permite uma sobrevida aos 5 anos mais elevada, sendo a única terapêutica potencialmente curativa. Estima-se que a ressecção com intuito curativo possa ser realizada em menos dos 25% dos doentes com doença limitada ao fígado, que correspondem a 5% a 10% dos que desenvolveram metástases hepáticas após CCR [1-2]. A maioria dos pacientes com CCR vem a falecer em consequência das metástases hepáticas. Historicamente, a sobrevida média dos doentes com metástases hepáticas não ressecadas, oscila entre os 6 e os 9 meses, com poucos doentes a alcançar os 5 anos e nenhum a atingir os 10 anos. Contrariamente ao observado em estudos de seguimento de doentes submetidos a ressecção hepática, cuja sobrevida aos 10 anos varia entre 22% a 24%, havendo alguns autores a descrever períodos de sobrevida superiores a 20 anos [2].

A ressecção hepática é actualmente um procedimento com taxas de complicações inferiores a 35%, e com mortalidade peri-operatória em centros de referência próximas de zero [1].

Critérios de selecção dos doentes para ressecção hepática

A selecção dos pacientes candidatos a ressecção hepática depende do estado clínico do doente, da ressecabilidade do tumor e da extensão da ressecção, já que o principal objectivo para a obtenção de uma ressecção curativa é obter uma excisão de todo o tumor com margens microscópicas negativas, assegurando-se que a quantidade de parênquima hepático

remanescente seja suficiente (aproximadamente 30% quando o fígado é normal), evitando deste modo uma insuficiência hepática pós-operatória.

Na ausência de co-morbilidades major, a idade avançada não é um factor preditivo de aumento da morbidade peri-operatória, pelo que este não deve ser um factor de exclusão de doentes [13].

De forma a facilitar os critérios de selecção, Fong et al. após análise de 1001 pacientes submetidos a ressecção hepática por metástases de CCR, identificou 5 critérios clínicos que deveriam ser avaliados no pré-operatório, a saber: período livre de doença aos 12 meses, número de metástases superior a uma, nível de antigénio carcinoembrionário (CEA) superior a 200 U/ml, tamanho do tumor superior a 5 cm e presença de gânglios linfáticos positivos. Segundo este esquema, quando cada um destes critérios é verificado, é atribuído um ponto, sendo a pontuação do grupo mais favorável igual a zero, com sobrevida média aos 5 anos de 60%. Por sua vez, quando a pontuação varia de 3 a 5, a sobrevida aos 5 anos é inferior a 20%, que sendo inferior aos 60% no grupo mais favorável, sempre é superior aos 5% esperados nos pacientes não submetidos a ressecção hepática [14].

Estes factores prognósticos foram determinados antes do advento dos novos agentes de quimioterapia sistémica, pelo que a sua utilidade actual não é conhecida.

J. Figueras, após análise da sua experiência em 501 pacientes submetidos a 545 ressecções hepáticas descreve que o número de metástases hepáticas superior a 4, a presença de doença extra-hepática e invasão das margens da peça operatória, são factores preditivos independentes de aumento de recorrência. Por sua vez, o período livre de doença superior a 12 meses e uma boa resposta a quimioterapia pós-operatória são factores preditivos protectores de recorrência. Estes factores prognósticos por si só, nunca devem ser contra-indicação para cirurgia [15].

Em relação aos factores de risco peri-operatórios, determinantes de sobrevidas global e livre de doença, existe um estudo da Mayo Clinic, realizado após uma revisão de 662 doentes, que identificou como factores de risco major após a hepatectomia, a transfusão de eritrócitos peri-operatório e a presença de gânglios linfáticos hepato-duodenais positivos [16].

Actualmente os sistemas prognósticos emergentes estão relacionados, não com a tradicional avaliação clínico-patológica, mas com a resposta à quimioterapia, dado que existem múltiplos estudos que mostram uma melhor sobrevida após ressecção hepática, nos doentes cuja resposta à quimioterapia pré-operatória foi mais eficaz [17-19].

Definição da ressecabilidade

Tradicionalmente a ressecabilidade cirúrgica das metástases hepáticas de CCR estava contraindicada se o paciente apresentasse quatro ou mais metástases, metástases hepáticas bilaterais, lesões de grandes dimensões (> 5cm), margem cirúrgica <1cm ou doença extra-hepática[20].

Estes critérios baseavam-se nas características morfológicas dos tumores, contudo, foram questionadas por diferentes centros dado os bons resultados obtidos com a extensão destas indicações[15].

Actualmente os critérios de ressecabilidade hepática são dirigidos para o fígado remanescente após a ressecção, e não para o que foi removido. Como tal, o consenso actual de ressecabilidade hepática é definido como a capacidade de conseguir uma ressecção com margens histológicas negativas, preservando pelo menos dois segmentos hepáticos contíguos

com adequada vascularização e drenagem biliar, assegurando que o parênquima hepático funcional remanescente seja adequado [21].

Margem cirúrgica

A ressecção hepática com intuito curativo, classicamente admitia como margem cirúrgica mínima 1cm, de forma a obter uma sobrevida livre de doença superior. Recentemente foram publicados múltiplos artigos onde se demonstrou que a largura da ressecção não influencia a sobrevida ou recorrência, pois o que importa é obter uma margem histológica negativa[22].

O trabalho recente realizado por Mentha et al., descreve infiltração de aglomerados de células tumorais no tecido hepático, alguns milímetros para além da periferia das metástases, que definiu com “*dangerous halo*”. Este halo periférico pode ser dividido em 4 grupos, a saber: estar ausente, ser raro (infiltrado no parênquima hepático inferior a 10% da circunferência das metástases), focal (infiltrado no parênquima hepático inferior a 50% da circunferência das metástases) e difuso que pode ser dividido em espiculado e polilobulado (infiltrado no parênquima hepático superior a 50% da circunferência das metástases). A progressão do “*dangerous halo*” é especialmente preocupante, se não é tido em conta no momento de planear as margens de ressecção hepática [23].

Dimensão do tumor

A dimensão do tumor não interfere com a sobrevida, pelo que tumores com diâmetro superior a 5 cm não são uma contra-indicação para hepatectomia em pacientes com metástases

hepáticas de CCR, facto que foi demonstrado em vários estudos sendo de salientar os trabalhos desenvolvidos por Minagawa e por Hamady [24-25].

Doença extra-hepática

A ressecção hepática em pacientes com doença extra-hepática apresenta uma sobrevida aos 5 anos de 7 a 28% [14, 26], sendo classicamente considerado uma contra-indicação absoluta para a cirurgia. O trabalho desenvolvido por Elias relata ressecção cirúrgica completa (R0) em 75 pacientes com doença extra-hepática concomitante, com sobrevida aos 5 anos de 28% comparada com 33% em doentes sem doença extra-hepática [27]. Nesse estudo, os autores relatam menor sobrevida aos 5 anos para os doentes com mais de cinco metástases hepáticas (0%) comparativamente com os pacientes com mais de um local de doença extra-hepática (16%). A sobrevida global pode melhorar após a associação de quimioterapia pré-operatória à ressecção cirúrgica completa (R0), pelo que em pacientes seleccionados, pode aliar-se a ressecção hepática à extra-hepática.

Avaliação da ressecabilidade tumoral

O objectivo da avaliação imagiológica é definir anatomicamente o tumor e avaliar a sua relação com as estruturas vasculares e biliares, identificar a presença de doença extra-hepática e planear a extensão da ressecção. A tomografia axial computadorizada helicoidal, tripla fase, do

tórax, abdómen e pélvis é o exame pré-operatório preferido, sendo a fase portal a que permite maior discriminação para metástases hepáticas de CCR. Estudos recentes demonstram que este exame apresenta uma sensibilidade para metástases hepáticas de CCR que varia entre 70 e 95%, sendo ultrapassada pela ressonância magnética nuclear em pacientes com esteatose hepática [28-29].

Existem na literatura autores que defendem a utilização de tomografia de emissão de positrões usando 18F-fluoro-deoxiglicose por permitir uma melhor caracterização das metástases hepáticas de CCR e detecção de doença oculta (25%). Por se tratar de um exame que se baseia no aumento de captação celular de glicose, não é específico para células tumorais, podendo ser positivo em condições benignas, como a inflamação associada ou não a infecção. A relação anatómica com as estruturas envolventes também é inferior quando comparada com a tomografia axial computadorizada ou com a ressonância magnética nuclear [30-31].

A laparoscopia diagnóstica pode ser utilizada para pacientes que apresentam nódulos peritoneais ocultos ou doença extra-hepática disseminada não identificada noutros exames de diagnóstico. Múltiplos estudos relatam que a laparoscopia diagnóstica previne laparotomias desnecessárias em apenas 5 a 10% dos pacientes, pelo que a sua utilização é pouco útil [32-33].

Interesse dos estudos volumétricos do fígado

O lobo direito do fígado representa 2/3 de todo o volume hepático, enquanto o restante volume corresponde ao lobo esquerdo (Fig. 2-4). Existe uma grande variabilidade na distribuição de volume entre os diversos lobos e segmentos, pelo que nos casos onde é

necessário realizar uma ressecção hepática mais alargada exista necessidade de realizar uma estimativa do parênquima hepática residual (estudos volumétricos).

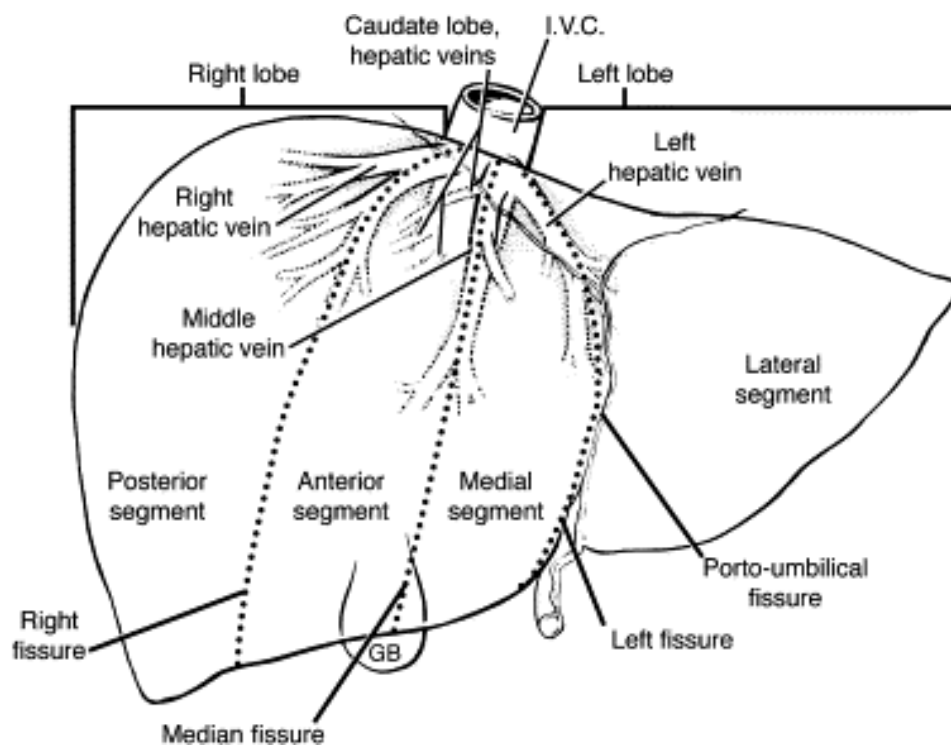


Fig. 2 – Anatomia do fígado – vesícula biliar (GB) e veia cava inferior (IVC) [34] – Imagem cedida por Robert Kennett

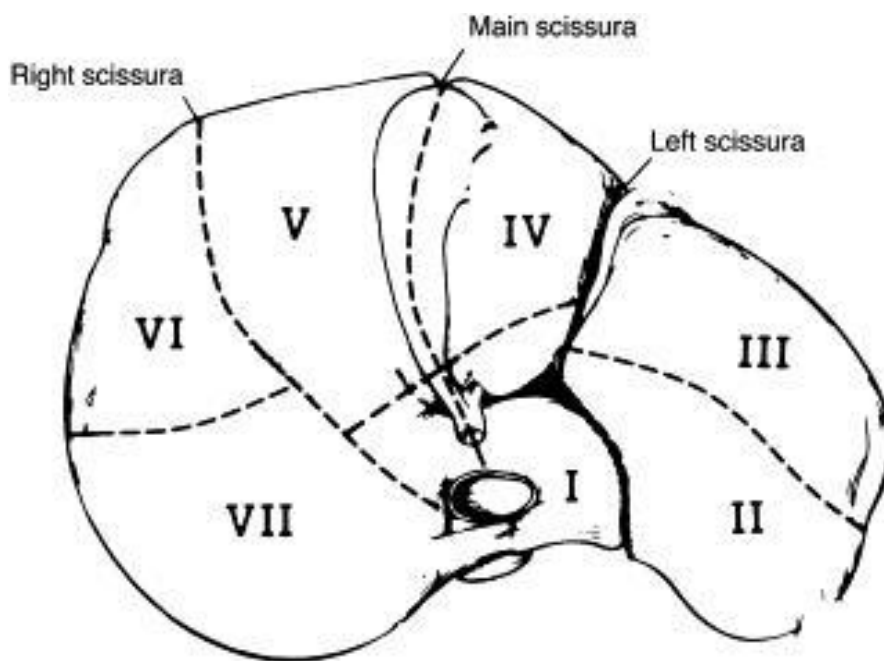
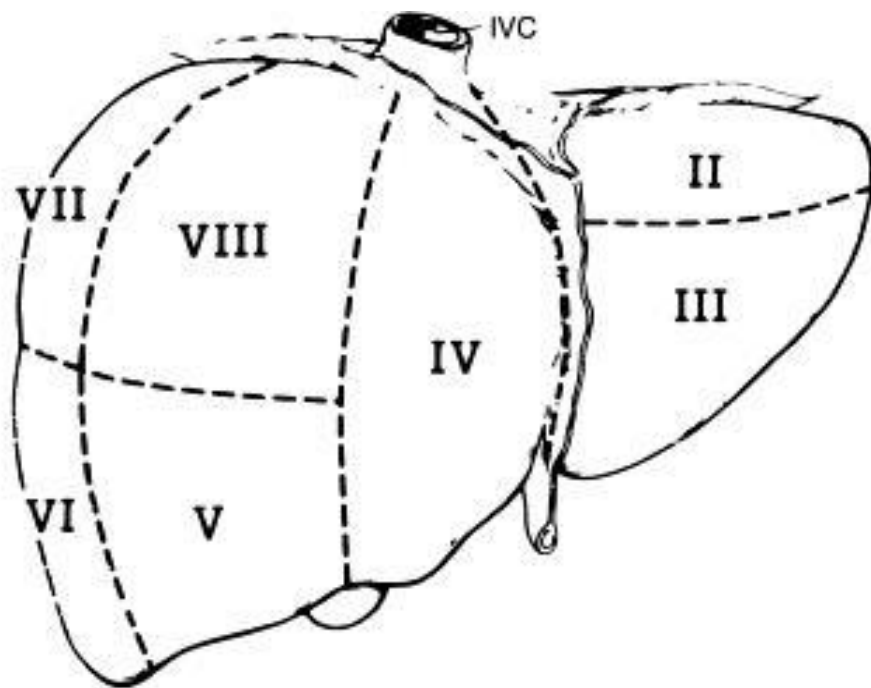


Fig. 3 e 4 – Lobos e segmentos hepáticos baseados na distribuição dos ductos intra-hepáticos e dos vasos sanguíneos. Terminologia de Couinaud.[34] - Imagem cedida por Robert Kennett

Nunca será demais relembrar que a quantidade de parênquima hepático remanescente num indivíduo sem doença hepática representa 30% do total, enquanto o volume residual em pacientes com doença hepática crónica (ex: cirrose) deverá ser de pelo menos 40% do volume hepático total [35].

A tomografia axial computadorizada é o exame imagiológico usualmente utilizado para avaliar o volume mínimo residual do futuro parênquima hepático remanescente, após a ressecção hepática.

O cálculo do volume hepático residual após cirurgia baseia-se numa fórmula de associação entre o volume hepático total (calculado por tomografia axial computadorizada) e a superfície de área corporal.

Estudos de Abdalla, descrevem que em pacientes sem prévia doença hepática, a morbidade aumenta (para aproximadamente 50%) quando o parênquima hepático remanescente é inferior a 20%, facto que não sucede quando este volume é superior a 20% (13%) [36].

Quando o parênquima hepático residual é insuficiente, recomenda-se realizar uma embolização de um ramo portal que permite aumentar o volume e a função do parênquima hepático contralateral. [37-38]. A embolização de um ramo portal induz a apoptose e necrose celular dos segmentos embolizados, promovendo uma redistribuição do fluxo portal intra-hepático, que promove uma hipertrofia do parênquima hepático contralateral [35].

Hepatectomia alargada

Em doentes com metástases hepáticas multinodulares e/ou bilaterais, a ressecção curativa pode não ser possível mesmo após quimioterapia pré-operatória, porque a ressecção pode não incluir toda a lesão tumoral. Este tipo de doentes são candidatos a hepatectomia alargada (ressecção bilobar de cinco ou mais segmentos hepáticos), ou em alternativa a hepatectomia em dois tempos operatórios com ou sem prévia embolização da veia porta. Neste último procedimento, o primeiro tempo consiste em ressecar metástases hepáticas do parênquima hepático remanescente e realizar se indicado embolização do ramo da veia porta que se pretende embolizar. Num segundo tempo operatório, que deve ser realizado 3 a 4 semanas após a primeira intervenção, procede-se à hepatectomia alargada [39].

Actualmente tende-se a utilizar esquemas de quimioterapia mais agressiva, de modo a seleccionar os pacientes com múltiplas metástases hepáticas, algumas passíveis de beneficiar de ressecções hepáticas, sendo descrito por diversos autores, aos 3 anos, taxas de sobrevida de 86% e períodos livres de doença de 51% [4, 40].

Radiofrequência

A radiofrequência, esta indicada para o tratamento de metástases hepáticas não passíveis de abordagem cirúrgica, mas com doença confinada ao fígado ou doença extra-hepática estável [41].

Utilizada pela via percutânea ou durante a intervenção cirúrgica, pretende destruir as células tumorais através conversão em calor provocada pela agitação iónica e movimentos de fricção [42-44]

Esta técnica baseia-se na utilização de um gerador de corrente acoplado a uma agulha com um eléctrodo. Esta é introduzida na metástase hepática guiado por ultrassonografia ou por tomografia, sendo então gerada uma alta frequência de corrente alterna, que ao acelerar os iões do tumor, gera calor (temperatura 100°C) conduzindo a coagulação por necrose do tumor e de uma pequena área envolvente do parênquima hepático, limitando o dano do parênquima hepático envolvente [44].

Durante os últimos anos tem surgido novos eléctrodos, cujo principal objectivo consiste em maximizar a área tumoral a destruir (ex. utilização de soluções isotónicas ou hipotónicas) [45].

A abordagem percutânea provou ser segura em tumores inferiores a 3cm de diâmetro, sendo um procedimento simples de realizar, menos invasivo que uma intervenção cirúrgica, com baixas taxas de morbi-mortalidade.

Apesar das vantagens anteriormente enumeradas, este procedimento apresenta três limitações principais, a saber:

- 1- Destruição tumoral é incompleta, nomeadamente em metástases de maiores dimensões;
- 2- A localização das metástases (pela proximidade da aurícula direita ou da via biliar principal e do cólon) pode contraindicar a radiofrequência;
- 3- Não implica uma laparotomia exploradora ou uma ecografia peri-operatória do fígado.

Na literatura são descritas complicações precoces e tardias, que quando combinadas representam aproximadamente 9,5%. Em relação às primeiras, as mais frequentes são o derrame pleural e a formação de abscessos hepáticos, assim como a hemorragia perilesional, o biloma e a ascite por vezes sintomáticos. As complicações tardias mais graves são, a fístula biliar e o biloma [46].

Estudo realizado por Abdalla em 418 pacientes com metástases hepáticas de CCR, dos quais 348 foram submetidos a diferentes opções terapêuticas dependendo da localização anatómica das metástases. Deste modo 190 submetidos a ressecção cirúrgica, 101 tratados com associação entre ressecção e radiofrequência e 57 abordados por radiofrequência, sendo a sobrevida aos 4 anos de 65%, 36% e 22% respectivamente. Este estudo não permite comparar a cirurgia com a radiofrequência dado que existe diferença nos grupos, pois apresentam diferentes localizações anatómicas.

Têm sido realizados múltiplos estudos na tentativa de comparar a radiofrequência com o tratamento cirúrgico, embora na actualidade apenas exista um estudo randomizado que não consegue responder a questão da equivalência da ressecção versus radiofrequência. Este facto deve-se à baixa sobrevida a longo termo de doentes submetidos a radiofrequência, quando

comparado com os resultados consistentes de diminuição da recidiva local e duração de sobrevida dos submetidos a ressecção cirúrgica.

Actualmente pacientes com metástases hepáticas de CCR devem ser avaliados para ressecção tumoral antes de se considerar a possibilidade de realizar radiofrequência [47-48].

A adopção de outras estratégias terapêuticas, como hepatectomia em dois tempos, embolização de um ramo da veia porta e quimioterapia neoadjuvante seguidas de cirurgia, permite obter sobrevidas global ou sem recidiva superiores à radiofrequência ou à radiofrequência associada a posterior ressecção [17, 40, 49]

Crioterapia

O conceito de crioterapia consiste na desnaturação proteica, desidratação celular e consequente destruição tumoral, após o contacto com uma sonda, ligada a um circuito de azoto líquido ou gás de árgon a -196°C [50].

Esta técnica inicialmente utilizada por laparotomia, e que actualmente pode ser realizada por laparoscopia ou pela via percutânea, tem como principal objectivo a obtenção de uma margem de destruição tecidual entre 5 a 10 mm, sendo normalmente necessários dois ciclos de crioterapia, aplicados no mesmo local [51].

Uma das vantagens da utilização da crioterapia está relacionada com a possibilidade de poder ser utilizada na proximidade de vasos maior calibre intra-hepáticos, sem induzir lesão vascular [52].

Foram descritas complicações importantes com a utilização desta técnica, sendo de realçar o choque sistémico mediado por citocinas, responsável por 20% das mortes associadas à sua utilização [53].

Os estudos de sobrevida são desanimadores, com valores médios de 22 meses, e recidiva local de 23%, resultados bastantes inferiores aos da opção cirúrgica. Com a utilização desta técnica, as taxas de morbidade variam entre 6 a 29%, com mortalidade global de 1,6%, oscilando entre 0 e 8%. Embora a sobrevida a longo prazo continue a ser incerta, esta terapêutica continua a ser uma opção nos pacientes com metástases hepáticas irressecáveis, quer isoladamente quer como adjuvante ao tratamento cirúrgico [54].

Quimioterapia

Nas últimas décadas têm se assistido ao desenvolvimento de novos agentes farmacológicos para o tratamento de pacientes com metástases hepáticas de CCR, onde se incluem novos agentes citotóxicos e os anticorpos monoclonais, condicionando que a sobrevida média dos pacientes com metástases hepáticas inicialmente irressecáveis se aproximasse dos 24 meses, contrariamente aos 6 meses de sobrevida média com os citostáticos da primeira geração [55].

Como abordado anteriormente, devido ao reduzido número de candidatos passíveis de ressecção cirúrgica completa, foram desenvolvidas estratégias de tratamento adjuvante, sendo os regimes farmacológicos tradicionalmente utilizados baseados no 5-fluorouracilo (5-FU).

A quimioterapia foi inicialmente utilizada como terapêutica sistémica, quer em doentes com metástases hepáticas não candidatos a intervenção cirúrgica quer em pacientes submetidos a hepatectomia. Progressivamente passou a ser também utilizada como terapêutica neoadjuvante, quer por abordagem sistémica, quer nalgumas situações pela via loco-regional.

Os fármacos mais frequentemente utilizados para o tratamento das metástases hepáticas são o 5-FU, o irinotecan e o oxaplatino. A actividade destas moléculas varia entre indivíduos,

devido ao polimorfismo genético, às diferenças de regulação entre os tecidos normais e os tumorais, e à diferente influência da quimioterapia na expressão enzimática.

O *5-FU* tem sido utilizado desde há mais de 40 anos na quimioterapia do CCR, trata-se de um agente antimetabólito, que interfere por um lado na síntese do ADN por bloqueio da síntese do ácido timidílico, e por outro é incorporado no ARN ribossómico interferindo com este processamento.

O mecanismo de acção requer transformação intracelular em duas moléculas: 5-fluorodeoxyuridina monofosfato (*FdUMP*) e 5-fluorouridina monofosfato (*FUMP*), que posteriormente são transformados nos trifosfatos correspondentes (*FdUTP* e *FUTP*), que ao serem posteriormente incorporados no ADN e no ARN, levam à fragmentação da cadeia de ácidos nucleicos. As enzimas envolvidas no mecanismo de acção são a enzima timidilato sintetase (*TS*), a enzima extra-hepática dihidropirimidina dehidrogenase (*DPD*) e a enzima timidilato fosforilase (*TP*), que ao serem expressas de maneira variável entre doentes, condicionam uma incerteza quanto à eficácia do *5-FU* [56].

O irinotecan actua como inibidor da topoisomerase I, tendo sido aprovada a sua utilização em 1997 para o tratamento das metástases do CCR [57]. O irinotecan é transformado no fígado no seu metabólito activo, o SN-38, que inibe a acção da topoisomerase – I, enzima responsável pelas variações na forma topológica do ADN, que ao ser inibida leva a quebras irreversíveis na cadeia de ADN, com a consequente morte celular.

A inactivação do irinotecan é mediada via citocromo P450, enquanto o seu metabólito SN-38 é eliminado principalmente na bÍlis e na urina processo mediado pela enzima uridina difosfato glucoronosil-transferase (*UGT1A1*) [56].

A eficácia do irinotecan aumenta quando combinada com o *5-FU* pelo que surgiram duas combinações: IFL e FOLFORI. O esquema de IFL consiste na utilização destes dois agentes

associados à leucovorina, sendo que neste esquema o 5-FU é administrado em bolus, contrariamente ao esquema de FOLFORI onde a administração do 5-FU é por perfusão contínua. Apesar dos melhores resultados do esquema IFL, este regime apresenta taxas de toxicidade inaceitáveis (4,8% de mortalidade a 60 dias por sépsis e diarreia), pelo que o esquema FOLFORI passou a ser utilizado como primeira arma terapêutica no tratamento das metástases do CCR [58-59].

Oxaplatino é um agente de terceira geração que contem platina, com maior eficácia e menor toxicidade que a cisplatina. Parece haver efeito de sinergismo quando combinado com o 5-FU e o ácido folínico, com taxas de resposta superiores comparativamente à utilização destes agentes de forma isolada [60].

Estudos clínicos fase III com 420 pacientes, submetidos a tratamentos apenas com 5-FU e leucovorina, ou associando a estes agentes o oxaplatino (FOLFOX 4), os resultados apesar de estatisticamente não significativos descrevem aumento da período livre de doença e taxas de resposta 50% superiores para os pacientes submetidos ao regime do FOLFOX 4 [61].

Dado a taxa de neuropatia observada nos doentes submetidos ao esquema FOLFOX 4, foram utilizados esquemas modificados utilizando doses menores de oxaplatino, denominados por esquemas FOLFOX 6 [62].

Os agentes inibidores da angiogénese têm sido desenvolvidos desta há décadas, baseados no conceito de que o crescimento tumoral a partir de 1-2 mm, só é possível com o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos [58].

Com o crescimento tumoral o seu centro tornar-se hipoxémico, facto que leva a estimulação de factores de crescimento angiogénico, sendo um dos mais potentes, o VEGF (factor de crescimento do endotélio vascular). Níveis elevados de VEGF estão correlacionados com pior prognóstico, maior taxa de recorrência e de metastização [63].

A maioria dos anticorpos monoclonais é baseada na molécula de Ig G, e têm como propósito induzir citotoxicidade das células tumorais por duas vias: ligação directa ou mediada pelos factores do complemento. O primeiro objectivo dos novos agentes consiste na eliminação de ligações ou receptores específicos, que desencadeia uma inibição da activação de sinais específicos de transdução, essenciais para a sobrevivência celular, crescimento, invasão e metastização. Actualmente existem três anticorpos monoclonais aprovados para o CCR, a saber: bevacizumab, cetuximab e o panitumumab.

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal que consiste em Ig G normal (93%) e anticorpos específicos de ligação a VEGF (7%) [64]. Ao estabelecer ligação com VEGF que se encontra em circulação, o bevacizumab previne a proliferação e a migração de células endoteliais e leva a redução de formação de novos vasos sanguíneos e a regressão de formações tumorais já pré-estabelecidas. Adicionalmente o mecanismo de acção envolve uma diminuição da pressão intra-tumoral, promovendo uma maior eficácia da quimioterapia [65].

Diversos estudos têm sido realizados com a finalidade de avaliar a eficácia e segurança da administração de anticorpos monoclonais quer isoladamente quer em associação com diversos esquemas de quimioterapia. Actualmente parece que a associação de bevacizumab ao esquema de quimioterapia com IFL quando comparada com a administração isolada de bevacizumab, apresenta melhor taxa de resposta (45% vs 35%), maior tempo de progressão da lesão (10,4 meses vs 7,1 meses) e melhor valor de sobrevida média (20,3 meses vs 15,6 meses) [66].

Existem estudos clínicos de fase II, que parecem apontar resultados promissores da associação do bevacizumab com o esquema FOLFORI.

Outra associação que tem sido avaliada é a combinação entre o bevacizumab ao esquema FOLFOX. Tem sido investigada como terapêutica de segunda linha para aqueles pacientes

que após tratamento com IFL apresentam progressão da doença. Estudos de associação bevacizumab e FOLFOX apresentam sobrevida média de 12,5 meses, sem níveis de toxicidade significativos [67]. Faltam mais estudos com significado estatístico, que demonstrem que esta associação apresenta taxas de resposta e sobrevida livre de doença superiores [68].

O cetuximab é um anticorpo monoclonal cujo alvo são os receptores do factor de crescimento epidérmico (EGFR), presente na maioria dos carcinoma colo-rectais. Em estudos clínicos de fase II foi utilizado em pacientes com metástases hepáticas de CCR refractários a terapêutica com irinotecan, tendo-se utilizado apenas cetuximab e associação desta molécula ao irinotecan. De salientar os resultados obtidos com esta última associação, onde a taxa de resposta atinge aproximadamente 23% dos pacientes previamente refractários a terapêutica com irinotecan [69]. O papel do cetuximab foi bem elucidado em estudos clínicos fase III nos quais se demonstra que após a associação do cetuximab ao esquema FOLFORI, a taxa de resposta aumenta 39 para 47%, e a sobrevida livre de doença de 8,9 meses, contrariamente aos 8 meses sem a administração do cetuximab. Parece evidente que o cetuximab inicialmente utilizado em doentes com receptores positivos EGFR é tão eficaz nestes como nos que não apresentam estes receptores, pelo que não é um factor preditivo de eficácia [69]. A eficácia destes anticorpos com actividade contra EGFR estaria relacionada com a ausência de mutação do *K-ras*, dado que estas mutações levariam a uma activação permanente da proteína *K-ras* e à desactivação dos anticorpos dirigidos contra EGFR [70]. Estudos recentes demonstram que a utilização como terapêutica de primeira linha da associação de cetuximab ao esquema de FOLFORI é superior à utilização isolada deste último, estando a eficácia do cetuximab dependente da ausência de mutação do *K-ras* [71].

Um dos problemas inerentes aos anticorpos que actuam directamente contra EGFR está relacionado com os efeitos adversos destes agentes, sendo de salientar o *rash* cutâneo desencadeado com a utilização do cetuximab.

O panitumumab, outro anticorpo monoclonal, actua directamente sobre os receptores EGFR, está associado a uma menor taxa de reacções alérgicas por se tratar de um anticorpo monoclonal totalmente humano. Tal como os restantes anticorpos contra EGFR, a sua eficácia está relacionada com a ausência de mutação do *K-ras*, sendo a sua actividade similar à observada pelo cetuximab [72].

Dado o elevado número de agentes disponíveis para o tratamento de metástases hepáticas de CCR, tornar-se difícil propor um tratamento comum a todos eles, dado que esquemas FOLFORI e FOLFOX apresentam benefícios clínicos similares. A escolha do esquema a adoptar poderá estar relacionada com os efeitos secundários dos diferentes esquemas. Assim, doentes com síndrome de Gilbert, ileostomias ou diarreias significativas deverão evitar esquemas contendo irinotecan, enquanto o oxaplatino deverá ser evitado nos diabéticos e nos pacientes com neuropatia.

Independentemente da sequência exacta ou combinação de fármacos utilizados, o que importa é mudar de esquemas de quimioterapia no caso de falência de resposta, permitindo ao paciente ser tratado com diferentes agentes de quimioterapia disponíveis.

Dada a importância da avaliação da resposta em termos de crescimento das metástases hepáticas, tem sido desenvolvidos diversos estudos experimentais de técnicas imagiológicas não invasivas. Estas técnicas permitem monitorizar o início da formação tumoral, progressão e a resposta a terapêutica. Contrariamente às técnicas de imagem convencionais orientadas à visualização do tumor (tomografia axial computadorizada, ressonância magnética, tomografia de emissão de positrões (PET), tomografia computadorizada por emissão de um único fóton

(SPECT), as técnicas de imagem por bioluminescência e fluorescência permitem monitorizar o crescimento tumoral [73]. Para a realização da técnica de imagem por fluorescência são necessárias câmaras ultra sensíveis, com capacidade de detectar células tumorais que expressem de forma contínua proteína fluorescente verde (EGFP), tendo sido desenvolvidos estudos imagiológicos não-invasivos nas metástases hepáticas de CCR. Este método apresenta diversas limitações, como o facto da elevada expressão de EGFP interferir com o crescimento e com a sobrevivência do número de células tumorais de CCR. Outra das limitações está relacionada com a dificuldade de detecção e quantificação da fluorescência, e a alteração da dispersão e absorção de luz provocada pela parede abdominal [74].

Uma alternativa a esta técnica é a bioluminescência, que consiste na expressão por engenharia genética de luciferase pelas células tumorais, uma fotoproteína geradora de luz, após conversão por processo oxidativo, do seu substrato luciferina. Neste processo a desvantagem consiste na necessidade de injectar luciferina na cavidade abdominal. Esta técnica imagiológica não invasiva é ideal para a visualização do crescimento tumoral, permitindo avaliar a eficácia dos agentes de quimioterapia nas metástases hepáticas de CCR [75].

Quimioterapia hepática por via arterial

O advento teórico da quimioterapia por perfusão directa e de uma forma contínua na artéria hepática estaria relacionada como facto de as metástases hepáticas serem perfundidas predominantemente pela artéria hepática, ao contrário do parênquima hepático normal cuja perfusão preponderante é pela veia porta. Por este motivo, a administração directa de fármacos de quimioterapia directamente na artéria hepática, permite a administração de

concentrações mais elevadas destes fármacos (concentrações 16 vezes superiores) com menor toxicidade sistémica [76].

Pode ser utilizada como terapêutica neoadjuvante promovendo uma redução do tamanho da lesão permitindo posteriormente uma ressecção ou ablação percutânea, isto é, converter lesões não ressecáveis em lesões excisáveis. Esta técnica também pode ser utilizada em doentes com doença disseminada, com recorrência pós-operatória ou com sintomatologia (ex. invasão da cápsula de Glisson) ou naqueles cujas metástases são secretoras hormonais [77].

Existem diversas técnicas para realizar quimioterapia intra-arterial: cateter percutâneo, *port* de acesso arterial e a colocação percutânea de bomba de perfusão. Na técnica percutânea, o cateter é colocado por angiografia e ligado a bomba de perfusão externa, sendo posteriormente removido no final de cada sessão. Dada a necessidade de internamento aliado ao facto de que após cada colocação serem necessários estudos de fluxo com radionuclídeos para avaliar a perfusão hepática, fez com que esta abordagem deixa-se de ser utilizada pela maioria dos centros em detrimento das técnicas, como é o de colocação de bomba de perfusão/*port* subcutâneo ou pelo acesso subcutâneo ligado a bomba de perfusão externa portátil [78].

A técnica tradicional de implantação do *port* para perfusão na artéria hepática obedece a uma incisão subcostal direita e posterior exploração da cavidade abdominal. Deve identificar-se a artéria hepática comum e após mobilização desta reconhecer a origem da artéria gastroduodenal. Durante este procedimento deve ser realizada de rotina colecistectomia, devem laquear-se todos os pequenos vasos existentes, assim como a artéria gástrica direita para evitar a possível reperfusão de retorno e a consequente lesão do bordo superior quer do estômago quer do duodeno. Neste procedimento deve ser laqueada distalmente a artéria gastroduodenal, sendo esta a via de acesso vascular preferencial. Após a arteriotomia e

fixação do cateter com fios de sutura, deve-se injectar através do *port* de 5cc de fluoresceína a 10% e avaliar a perfusão hepática bilobar, tendo em atenção a ausência de iluminação órgãos adjacentes ao fígado (estômago, duodeno e pâncreas). Actualmente esta técnica também pode ser realizada por laparoscopia, sendo o procedimento em tudo semelhante ao descrito anteriormente, apenas diferindo no facto da utilização do azul-de-metileno em vez da fluoresceína.

As contra-indicações à utilização desta técnica são a insuficiência hepática, a mielodepressão, metástases cerebrais, o extenso envolvimento hepático (mais de 75%) e a necessidade de intervenção cirúrgica, sendo a oclusão da veia porta uma contra-indicação relativa.

As complicações desta técnica podem ser divididas em complicações locais (hematoma, dor moderada, desconexão entre o *port* e o cateter), técnicas ou mecânicas (deslocamento do *port*, trombose, infecção, embolização arterial periférica e isquémia mesentérica) e farmacológicas (gastroduodenites, úlcera gastroduodenal, colecistite, toxicidade hepatico-biliar e fístula arteriobiliar) [79-82].

O agente de eleição para perfusão na artéria hepática é a floxuridina, um anti-metabólito pirimidina que é transformado no fígado em fluorouracilo, apresenta semi-vida curta e uma elevada taxa de extracção hepática durante a primeira passagem (> 90%). A esclerose biliar como consequência da utilização deste agente directamente na artéria hepática foi reduzida pela administração concomitante de dexametasona.

Alguns estudos comparativos entre quimioterapia intra-arterial e quimioterapia sistémica mostraram melhor taxa de resposta nos submetidos a quimioterapia intra-arterial[83], embora estes resultados não sejam estatisticamente significativos.

Lorenz e Müller levaram a cabo o maior estudo multicêntrico randomizado, incluindo 168 doentes com metástases hepáticas irressecáveis envolvendo menos de 75% do fígado,

divididos em três grupos: quimioterapia intra-hepática com 5-FU/leucovorina (LV), quimioterapia sistémica com 5-FU/LV e quimioterapia intra-hepática com floxuridina. O período médio livre de doença foi de 9,2, 6,6 e 5,2 meses, respectivamente, enquanto o tempo de sobrevida média foi de 18,7, 17,6 e 12,7 meses respectivamente. Apesar deste aumento de sobrevida e do tempo de progressão da doença ser praticamente o dobro dos restantes, a taxa de complicações é bastante superior ao observado por exemplo com a administração da floxuridina (40% vs 8%), o que faz com que muitos pacientes abandonem o tratamento [84].

Nos casos onde existe ineficácia da quimioterapia sistémica com a utilização do 5-FU, a combinação entre a quimioterapia intra-arterial associada a agentes de quimioterapia sistémica de segunda linha, parece promissora, pois parece aumentar a taxa resposta (87 a 90%), assim como a sobrevida média de 22 a 36 meses desde o início da quimioterapia intra-arterial e de 35 a 47 meses desde o início da doença [85-87]. Embora sejam necessários mais estudos, os resultados da combinação da quimioterapia intra-arterial à quimioterapia sistémica são bastante animadores, dadas as limitações de tratamento existente neste grupo de doentes [88].

Quimioembolização arterial hepática

A quimioembolização arterial hepática foi desenvolvida para o tratamento de tumores hepáticos irressecáveis limitados ao fígado. Mais estudada para o tratamento do carcinoma hepatocelular, a sua utilização ao nível das metástases hepáticas não mostrou qualquer benefício em termos de sobrevida quando comparado com a administração sistémica de agentes citotóxicos [89].

Foi estudada a sua aplicação nas metástases hepáticas excisáveis, de forma a aumentar a margem de ressecção, embora a sua aplicação prática seja muito limitada [90].

Por definição quimioembolização arterial consiste na embolização vascular combinada com agentes citotóxicos, induzindo necrose isquémica tumoral. Tal como a quimioterapia intra-arterial, pode ser utilizada como terapêutica neoadjuvante previa à cirurgia, à radiofrequência ou à crioterapia

Os agentes utilizados para promover a oclusão vascular baseiam-se numa emulsão de lipiodol com agente citotóxico, e pode actuar de forma temporária (ex. microesferas) ou permanente (ex. álcool polivinyl).

A complicação mais frequente associada a utilização da quimioembolização arterial é a síndrome pós-embolização ou síndrome de lise tumoral, que ocorre entre 3,8 a 100% de todas as intervenções e consiste no aparecimento de dor localizada no hipocôndrio direito, náuseas, vômitos, febre e elevação das enzimas hepáticas. Complicações mais graves incluem o abscesso hepático, a ruptura tumoral e a falência hepática aguda [91-92].

Embolização de um ramo da veia porta

A embolização portal induz uma hipertrofia compensatória no parênquima remanescente. Este procedimento pode ser realizado por via percutânea guiado por ultrassonografia, radioscopia ou durante a intervenção cirúrgica [93]. Neste caso, a embolização de um ramo portal pode ser acompanhada pela alcoolização do mesmo ramo portal.

Pode proceder-se à embolização quer do ramo direito da veia porta conduzindo à hipertrofia compensatória do parênquima do lobo esquerdo, quer do ramo esquerdo da veia porta com a consequente hipertrofia do lobo hepático contralateral [94]. Este procedimento frequentemente é bem tolerado, sendo utilizado nas hepatectomias iterativas (tema anteriormente abordado).

A hipertrofia do fígado remanescente não é linear durante os dois primeiros meses após embolização portal, ocorrendo o maior aumento de volume (75%) durante as primeiras 3 semanas, pelo que o intervalo óptimo para avaliar a resposta à embolização portal seja de 4 semanas [95].

Nagano et al, estudaram em ratos, possíveis alterações na expressão genética no segmento hepático hipertrofiado após laqueação de um ramo da veia porta, quando comparados com um grupo de controlo. Neste estudo identificaram uma melhor tolerância após hepatectomia nos ratos submetidos à laqueação de um ramo da veia porta, facto relacionado com um aumento do metabolismo de ATP induzido pela rápida regeneração [96].

Na literatura existem vários estudos que sugerem progressão das metástases hepáticas no segmento hipertrofiado após embolização de um ramo portal contralateral. Como tal, vários autores consideram conveniente realizar previamente à embolização portal, ressecção e/ou radiofrequência das metástases no segmento hepático que vai ser hipertrofiado. [94, 97].

A embolização portal está contra-indicada na hipertensão portal, insuficiência renal, dilatação biliar do parênquima hepático remanescente assim como na invasão tumoral do segmento a hipertrofiar ou da veia porta [95].

Radioterapia

O papel da radioterapia no tratamento das metástases hepáticas de CCR é limitado, pela radiosensibilidade natural do parênquima hepático, cuja dose total não tóxica varia entre 30 a 35 Gy. A utilização de dosagens superiores pode desenvolver doença hepática induzida pela radioterapia [98-100].

Em pacientes com boa função hepática, a administração de altas dosagens de radioterapia é segura e eficaz desde que o volume de parênquima hepático a irradiar seja inferior a 25%. Por esta razão têm sido desenvolvidos esforços no sentido de aumentar a precisão da área a irradiar, como técnicas imagiológicas tridimensionais que associado ao escalonamento progressivo das dosagens, tem levado a uma boa resposta terapêutica com taxas de toxicidade mais aceitáveis [101-102]

Outra técnica utilizada consiste na administração de radiação interna selectiva, denominada por SIRT, com doses de radiação a variar entre 200 e 300 Gy, sem efeito sobre o parênquima hepático normal. Este tratamento está reservado para doentes com metástases hepáticas irressecáveis, e consiste na administração na artéria hepática de uma dose única de microesferas biocompatíveis onde se incorpora o $^{90}\text{Yttrium}$ (29-35 μm), que é um isótopo que emite partículas β de alta energia. Dado que a vascularização dos tumores hepáticos é proveniente da artéria hepática, contrariamente ao parênquima hepático normal cuja irrigação provém da veia porta, este produto é captado e fica retido nos capilares [103-104]. Como a semi-vida média do $^{90}\text{Yttrium}$ é de 2,67 dias, 94% da radiação é emitida durante os primeiros onze dias após a sua administração [105]. Contrariamente ao processo de quimioembolização, na radioterapia interna selectiva (SIRT) a resposta biológica é optimizada pela preservação da

perfusão e do fluxo sanguíneo, ao invés da quimioembolização que induz hipoxia, e como tal não deve ser utilizada em conjunto com a radioterapia selectiva pois impede a acção das partículas emissoras de radiação junto das células tumorais.

Aproximadamente um terço dos doentes submetidos a SIRT, desenvolve dor abdominal imediata, sendo necessário controlo da dor com administração de narcóticos. A complicação mais grave é a úlcera duodenal ou gástrica como consequência do refluxo das microesferas com ⁹⁰Yttrium e a hepatite induzida por nível de radiação superior ao tolerado [106].

Esta terapêutica foi testada em 38 doentes com metástases hepáticas irressecáveis, com sobrevida aos 6, 12 e 18 meses de 70%, 46% e 46% respectivamente [107]. Apoiado em diversos estudos, a sobrevida média observada após a utilização do SIRT não é superior ao observado com a administração dos actuais agentes de quimioterapia.

Foi publicado pela ASCO em 2005, uma análise retrospectiva apoiada em 329 pacientes submetidos a terapêutica com SIRT, que após falência da resposta aos agentes de quimioterapia de primeira e segunda linha observou-se uma sobrevida média de 11 meses, superior aos 5 meses do grupo de controlo [108]. Estes resultados são encorajadores, pelo que estão a ser desenvolvidos estudos de combinação entre terapêutica com SIRT associada a agentes químicos e biológicos [109].

Casos Clínicos

Caso clínico 1

Paciente A.M.V, sexo masculino, 50 anos de idade que em Novembro de 2005, na sequência da realização de uma colonoscopia no médico assistente, diagnosticou-se uma lesão vegetante localizada no cólon transverso, cujo resultado da biopsia foi de adenocarcinoma. Sem evidência de metastização à distância. Foi submetido a hemicolectomia direita alargada ao cólon transverso. Anatomia patológica descreve tratar-se de um adenocarcinoma com componente mucinoso pT2N1Mx. Realizou quimioterapia com esquema FOLFORI. Aos 24 meses de seguimento realizou TAC abdomino-pélvica que descreve uma imagem sugestiva de metástase hepática no segmento VII com cerca de 33 mm de eixo maior (fig. 5).

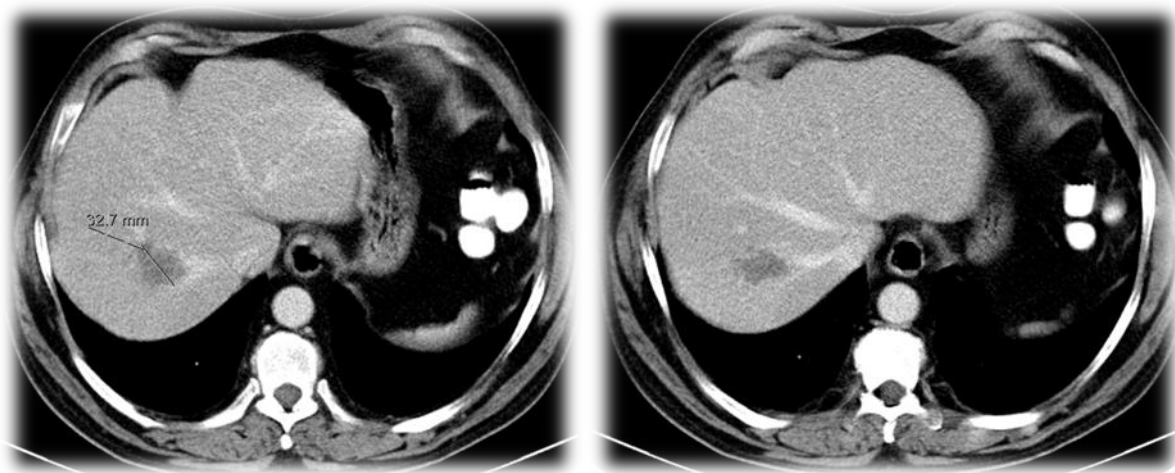


Fig. 5- TAC abdomino-pélvica. Imagem com cerca de 33 mm, sugestiva de processo metastático hepático no segmento VII

Proposto para ressecção cirúrgica da metástase hepática, tendo-se identificado durante a intervenção cirúrgica duas adenopatias retropancreáticas cujo estudo extemporâneo confirmou tratar-se de metástases ganglionares de adenocarcinoma. Não se procedeu à intervenção cirúrgica planeada, tendo iniciado quimioterapia neoadjuvante (FOLFORI associada a bevacizumab). Realizou TAC abdomino-pélvica de controlo que identificou formação nodular localizada no segmento VII, que não sofreu alterações significativas. Na PET não se evidenciaram focos de doença metabolicamente activa, sugestivos de infiltração maligna. Em Outubro de 2008 foi submetido a hepatectomia direita, cuja intervenção decorreu sem intercorrências. Ao exame morfológico a lesão corresponde a um adenocarcinoma mucinoso, compatível com metástase de tumor primitivo do cólon (fig.6).

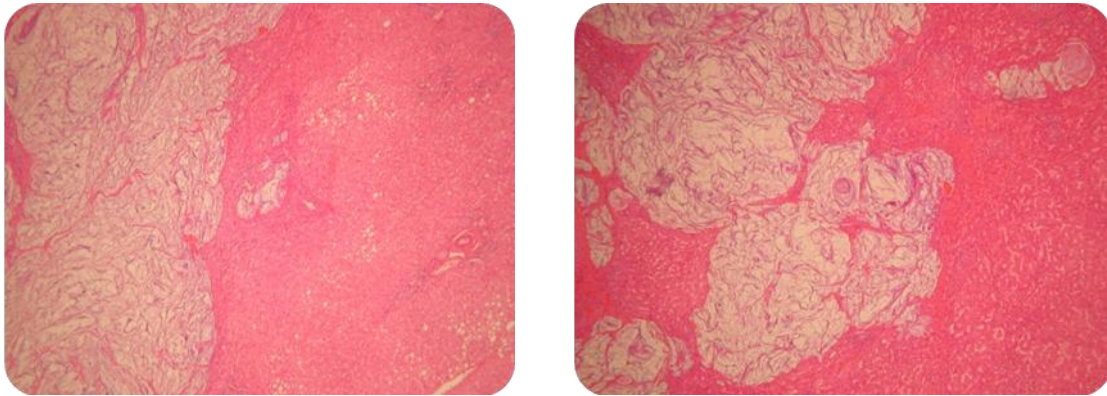


Fig. 6- Metástase de adenocarcinoma mucinoso compatível com primitivo do cólon. Parênquima hepático envolvente sem alteração da arquitectura lobular. Discreto infiltrado inflamatório nos espaços porta e esteatose intra-acinar. O halo periférico deste tumor é difuso, pois tem contorno polilobado e nunca se observa a pseudocápsula fisiológica. Ampliação =50x (Cortesia Dra. Joana Alves)

Pós-operatório fez infecção hospitalar por *Staphylococcus haemolyticus*, que resolveu após a administração de Linezolid.

Iniciou quimioterapia adjuvante com esquema FOLFORI. Actualmente aos 46 meses da ressecção do tumor primário e aos 12 meses após a ressecção hepática, encontra-se clinicamente bem, não havendo evidência de recidiva tumoral (fig. 7).

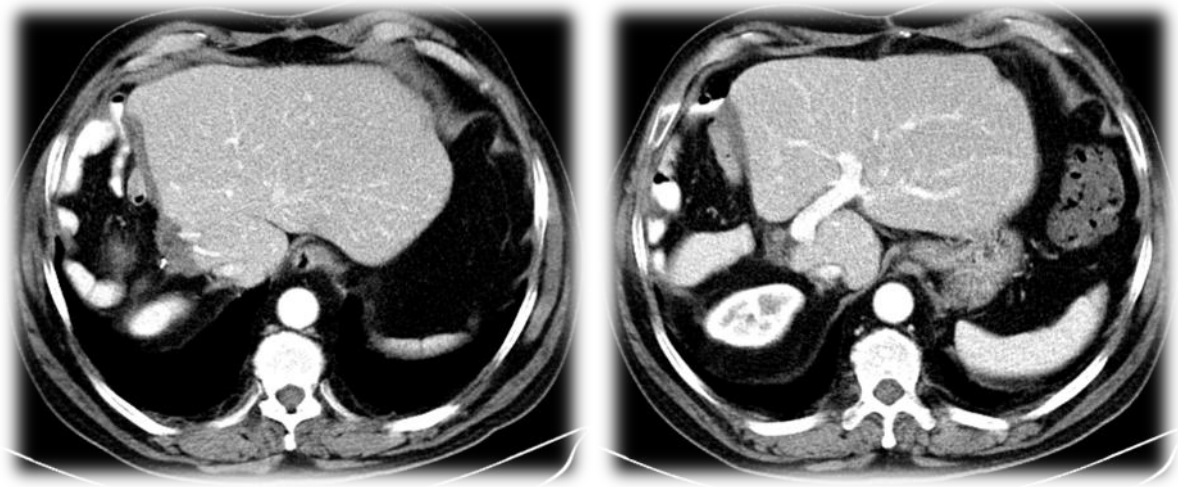


Fig. 7- TAC multi-cortes do abdómen e pélvis antes e após administração de contraste intravenoso. Na região hepática foram obtidas imagens em fase arterial e portal. O fígado restante apresenta morfologia e dimensões normais, textura homogênea.

Caso clínico 2

Paciente M.A.J.R., sexo feminino, 53 anos de idade, referenciada pelo Instituto Maternal onde foi submetida a anexectomia por volumoso tumor do ovário direito, com achado intra-operatório de formação tumoral ao nível do sigmóide. Realizou colonoscopia que revelou aos 20 cm da margem anal existência de adenocarcinoma. Anatomia patológica descreve metástase do ovário direito por adenocarcinoma do cólon. Lavado peritoneal positivo.

Submetida a sigmoidectomia e colocação de cateter totalmente implantável. Anatomia patológica identificou adenocarcinoma pT4N2M1(ovário). Realizou quimioterapia adjuvante segundo esquema de FOLFORI durante 6 meses.

No 6º mês de seguimento, para esclarecimento de foco de retenção de radiofármaco em ansa de intestino delgado realizou PET sem identificação de qualquer alteração sugestiva de doença neoplásica local ou de lesões secundárias.

Ao 14º mês de seguimento, observou-se elevação do CA 19.9, o que motivou a realização de TAC e posterior RMN, com identificação no lobo direito, de 4 formações nodulares: uma lesão hipodensa com discreto realce periférico com cerca de 13mm, localizada ao segmento VIII/VII, uma localizada ao segmento VII e outras duas no segmento VI. No lobo esquerdo existe formação nodular hipodensa milimétrica não caracterizada (fig. 8).

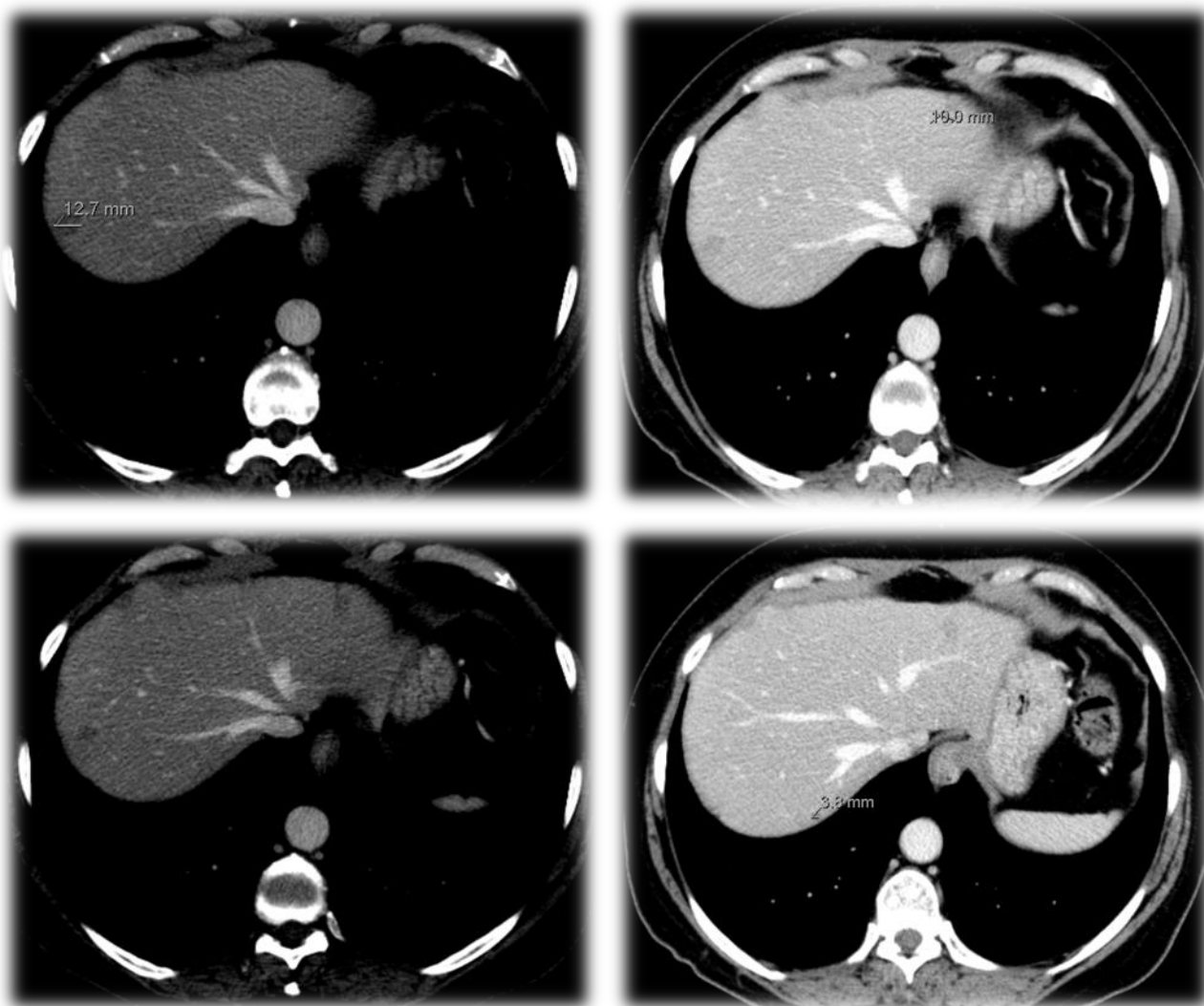


Fig. 8- TAC abdomino-pélvica: lobo direito, lesão nodular hipodensa com cerca de 13mm, localizada ao segmento VIII/VII e três formações nodulares hipodensas milimétricas (uma localizada ao segmento VII e duas outras ao segmento VI). No lobo esquerdo existe formação nodular hipodensa milimétrica sem significado.

A doente fez quimioterapia neoadjuvante (FOLFORI associada a bevacizumab). Realizou laparotomia em Julho de 2007 com auxílio de ecografia intraoperatória, tendo-se identificado 7 lesões milimétricas, a saber: duas localizadas ao nível dos segmentos II e III, e uma formação nodular nos seguintes segmentos IV, V, VI, transição V/VIII e no segmento VIII junto a veia supra-hepática direito.

Após a metastasectomia das lesões nos segmentos II, III, IV, procedeu-se à laqueação do ramo direito da veia porta e alcoolização da mesma, para promover hipertrofia do lobo esquerdo. Pós-operatório decorreu sem intercorrências tendo iniciado novo ciclo de quimioterapia à 3^a semana de pós-operatório. A TAC abdomino-pélvica de controlo foi realizada às 5 semanas de pós-operatório identificando-se hipertrofia do lobo esquerdo do fígado, compensatória em relação com a laqueação/embolização do ramo portal direito. Todo o parênquima hepático direito estava hipoperfundido de um modo homogéneo em fase portal, não se identificando permeabilidade do ramo direito da veia porta, nem a presença de formação nodular anteriormente descrita a nível do segmento VIII/VII. No segmento II/III identificava-se formação com 1,6 cm de morfologia vagamente nodular, em relação com área de fibrose reaccional. Neste exame contrariamente aos exames anteriores, observa-se ao nível do segmento V, imagem nodular hipodensa com cerca de 15 mm, adjacente ao leito vesicular, sugestiva de lesão secundária (fig. 9).

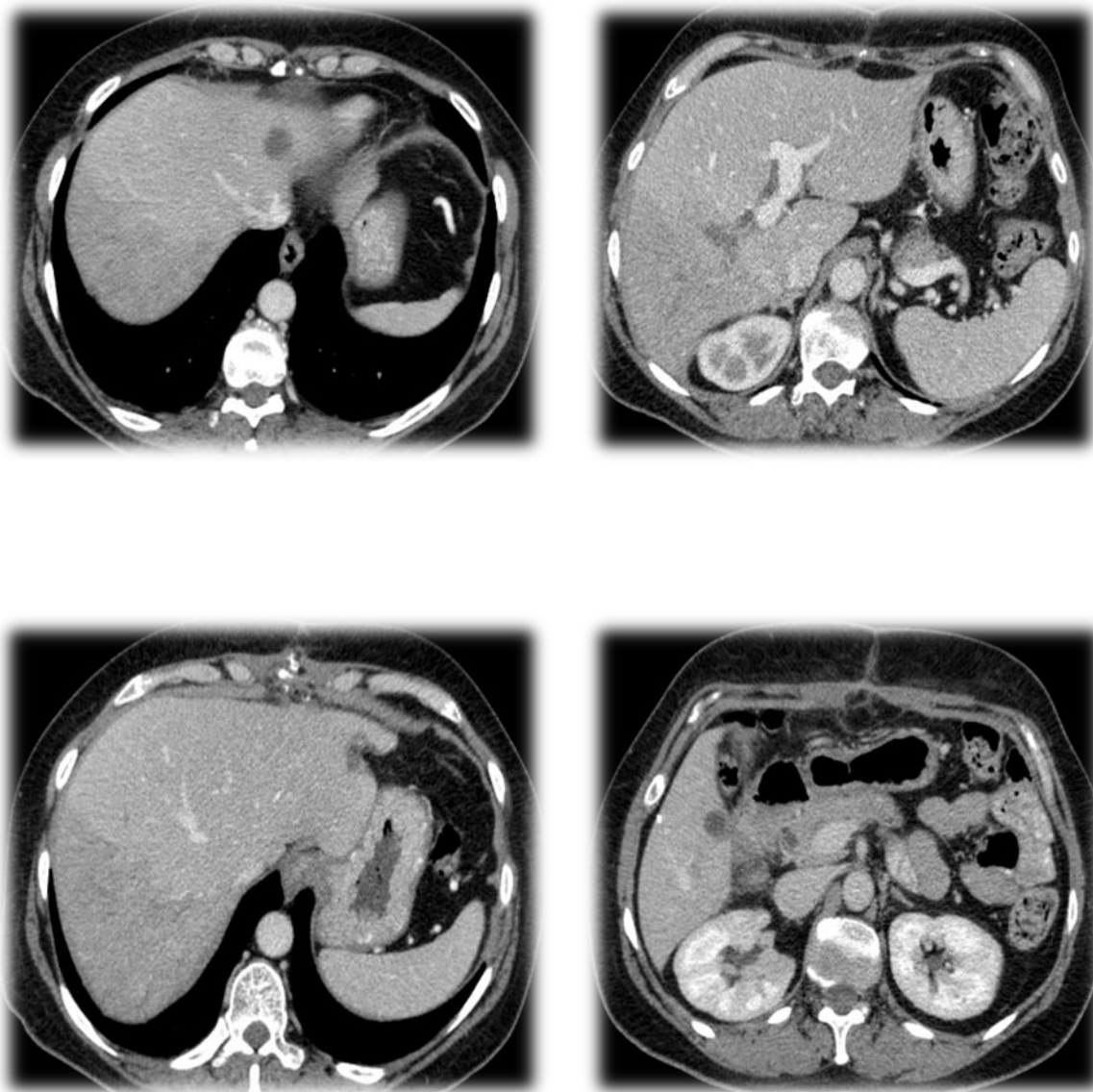


Fig.9- TAC abdomino-pélvica após embolização do ramo direito da veia porta e quimioterapia (FOLFORI). Hipertrofia compensatória do lobo esquerdo do fígado. Hipotrofia do lobo hepático direito em fase portal. Não foi identificada formação nodular descrita a nível do segmento VIII/VII. No segmento II/III identifica-se formação com 1,6 cm, em relação com área de fibrose reaccional. Observa-se ao nível do segmento V, imagem nodular hipodensa com cerca de 15 mm, adjacente ao leito vesicular, sugestiva de lesão secundária

Em Setembro de 2007 foi realizada hepatectomia direita, sem intercorrências. O pós-operatório complicou-se por atelectasia do lobo inferior do pulmão direito. O estudo histológico confirmou presença de metástase hepática única de 1 cm com margem de ressecção de 5,5 cm (fig.10).

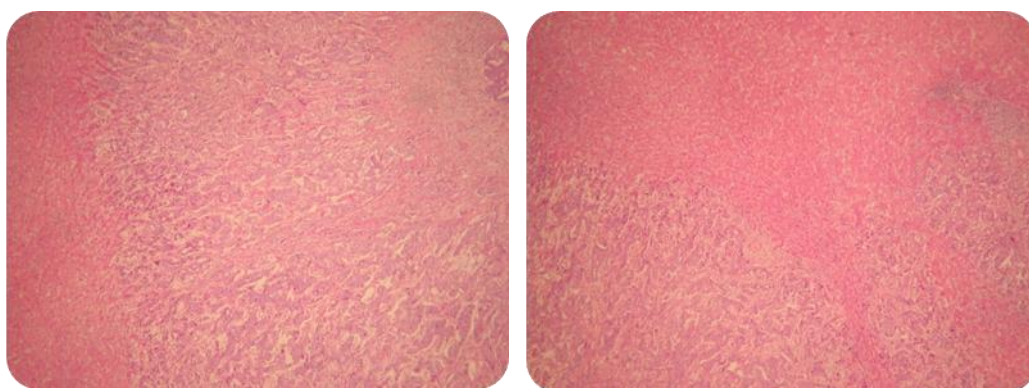


Fig.10- Ao exame histológico: metástase hepática de adenocarcinoma, compatível com primitivo do cólon. No restante parênquima hepático observa-se muito discreto e focal infiltrado inflamatório de células mononucleadas portal, sem fibrose. Esteatose de padrão misto (microvesicular e macrovesicular) que atinge cerca de 30% do parênquima hepático. O halo periférico é difuso polilobado, observando-se ainda algumas áreas espiculadas (infiltrativas). Ampliação =50x (Cortesia Dra. Joana Alves)

Aos 48 meses após a ressecção do tumor primário encontra-se clinicamente assintomática, identificando-se na TAC abdomino-pélvica realizada 18 meses após a hepatectomia direita, duas formações vagamente nodulares nos segmentos II e III, em localização periférica, com

caracterização imagiológica semelhante aos exames anteriormente realizados, em provável relação com alterações sequelares (fig.11).

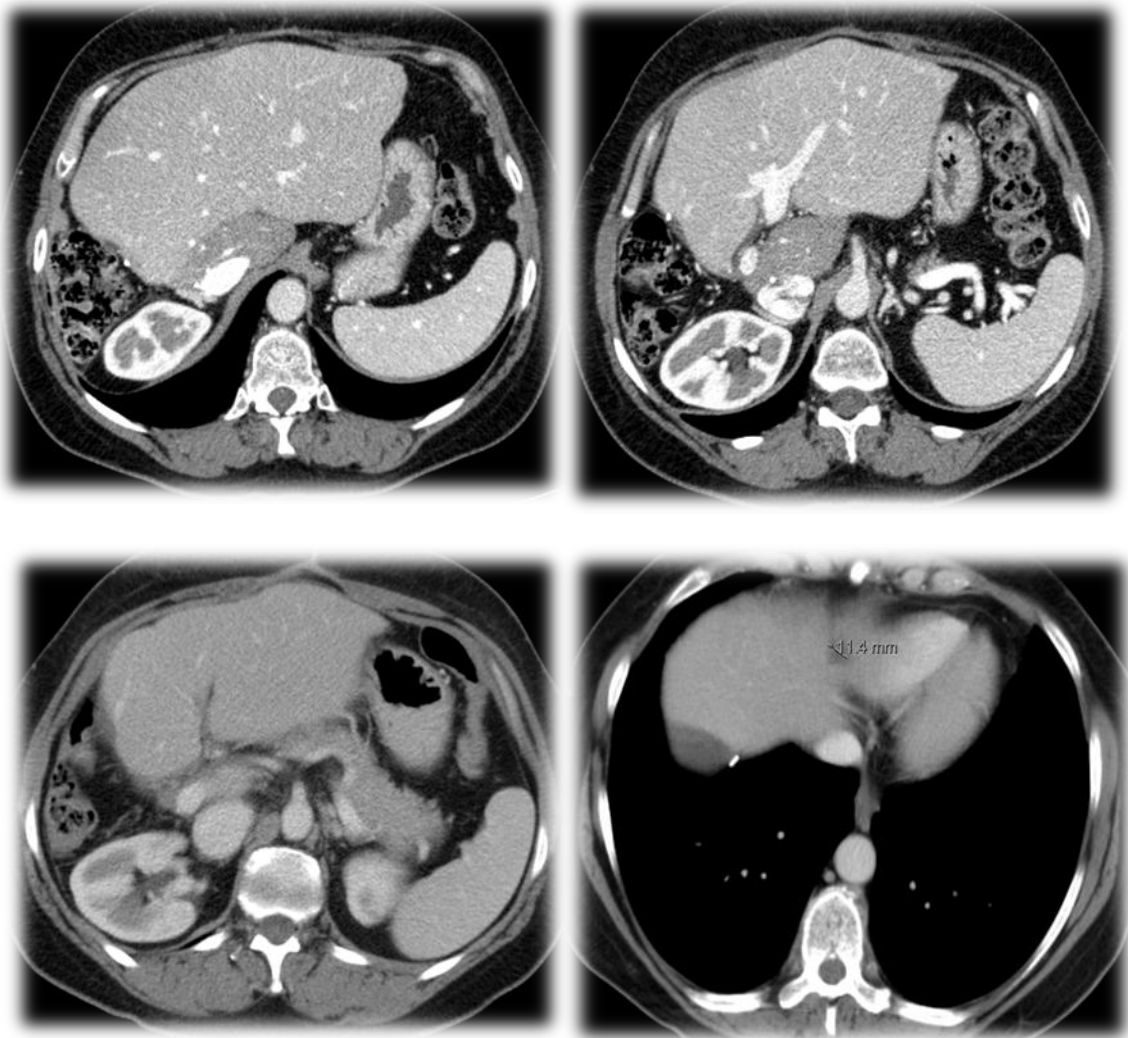


Fig.11- No segmento II e III, em localização periférica observam-se duas formações vagamente nodulares, em provável relação com área de fibrose reaccional. Restante parênquima hepático de textura homogénea.

Caso clínico 3

Paciente M.F.S.R., sexo feminino, com 77 anos de idade que em Maio de 2002 foi submetida a sigmoidectomia de urgência por quadro de oclusão intestinal. Resultado histológico descreve adenocarcinoma pT3N3Mx. Sem evidência de metastização à distância, aos 24 meses de seguimento foi identificada uma lesão secundária do segmento VIII do fígado (fig. 12).

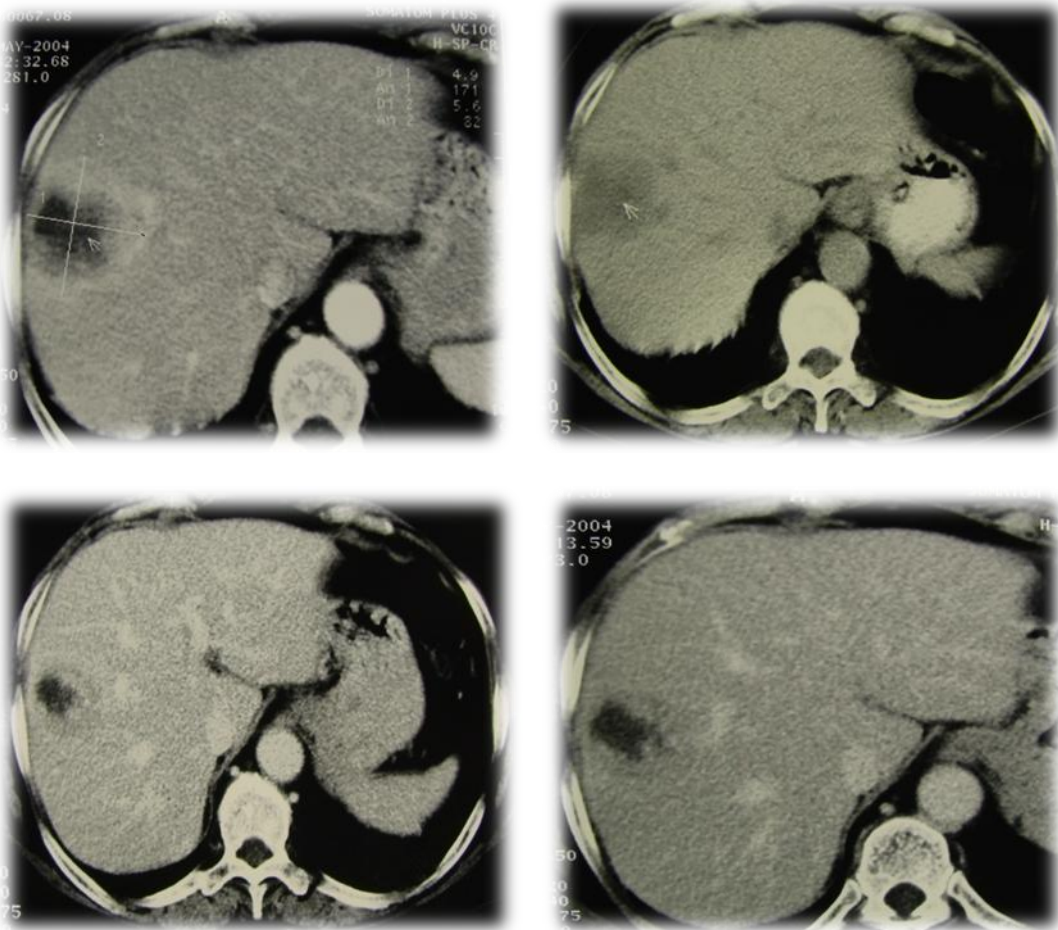


Fig. 12- TAC abdomino-pélvica: lobo direito (segmento VIII) volumosa formação nodular de 5,6x4,9 cm de diâmetro, heterogênea com áreas hipodensas provavelmente relacionadas com necrose

Após quimioterapia com FOLFORI foi submetida a ablação da lesão metastática por radiofrequência.

Em Outubro de 2005 verificou-se recorrência da lesão (Fig. 13) pelo que foi submetida a uma hepatectomia direita, não se verificando intercorrências intra ou pós-operatórias.

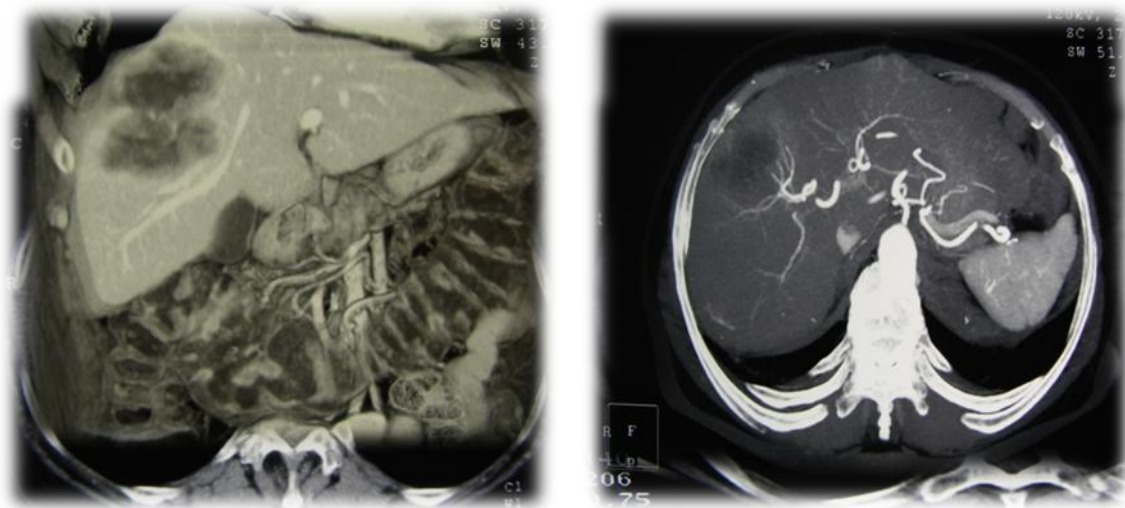


Fig. 13- TAC abdomino-pélvica: lobo direito (segmento VIII), formação nodular hipodensa, medindo 5x5,1 cm, com realce periférico homogéneo

Ao exame histológico identificou tratar-se de metástase hepática de adenocarcinoma, compatível com primitivo do cólon (Fig. 14). Iniciou quimioterapia com esquema de FOLFORI durante 3 meses (Fig. 15).

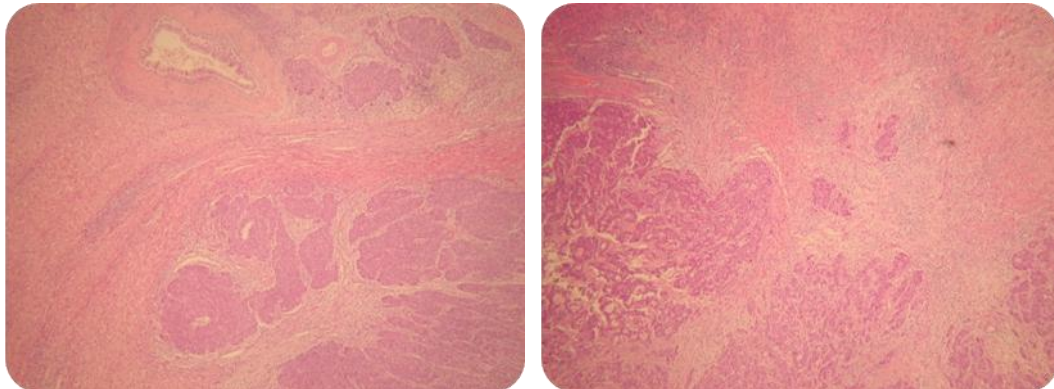


Fig.14- Ao exame histológico identifica-se metástases hepáticas de adenocarcinoma. O parênquima hepático adjacente tem infiltrado inflamatório de células mononucleadas periportal. O restante parênquima hepático tem lesão de esteatose moderada predominantemente de tipo macrovesicular. Este nódulo tem um infiltrado inflamatório reactivo e disperso, sendo todo o contorno polilobado nunca se observando a pseudocápsula fisiológica (não se identifica reacção fibroinflamatória que delimite o tumor claramente do parênquima hepático). Ampliação =50x (Cortesia Dra. Joana Alves)

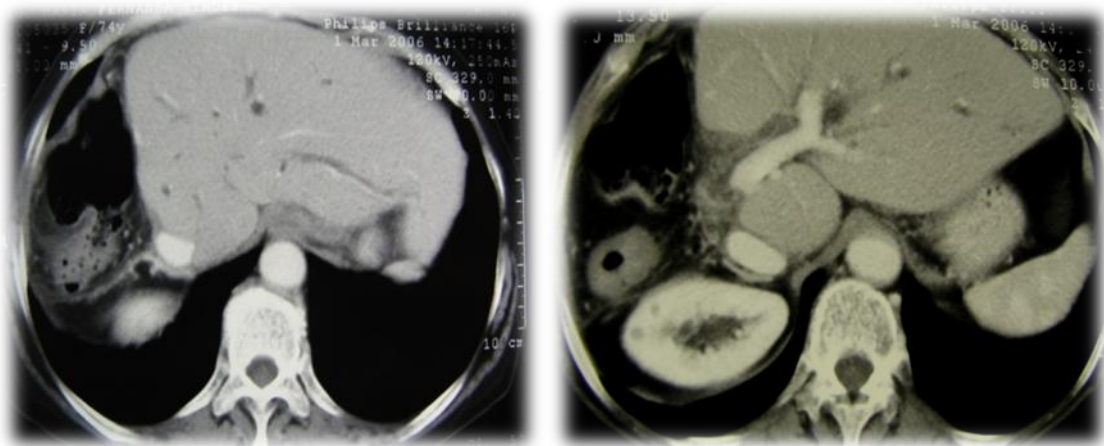


Fig. 15- TAC abdomino-pélvica: parênquima hepático de textura homogénea.

Em Maio de 2006 foi identificada uma metástase cerebral sem indicação para intervenção cirúrgica. Foi submetida a radioterapia com uma dose de 20Gy/5 fracções. Por progressão da doença, acabou por falecer em Junho de 2006, 49 meses após a ressecção do tumor primário.

Discussão

Os presentes casos clínicos ilustram a diversidade de apresentações clínicas das metástases hepáticas do CCR, assim como as diversas abordagens terapêuticas que podem ser utilizadas. Nos casos clínicos apresentados, as metástases hepáticas foram diagnosticadas entre os 19 e os 24 meses após a ressecção do CCR primário.

No primeiro caso clínico apresentado trata-se de uma metástase hepática única localizada no lobo direito (segmento VII) com cerca de 3 cm. Pelo facto de que o paciente não apresentar antecedentes patológicos que contra-indicassem a intervenção cirúrgica, foi submetido a hepatectomia direita, dado ser este o procedimento terapêutico com melhor sobrevida sendo o único potencialmente curativo.

No segundo caso clínico apresentado a metastização hepática de CCR inicialmente descrita como limitada ao lobo hepático direito (1 formação nodular 13mm localizada no segmento VIII/VII e três formações nodulares hipodensas milimétricas uma localizada no segmento VII e duas outras no segmento VI), com o advento da utilização da ecografia intra-operatória permitiu identificar lesões nodulares no lobo esquerdo não caracterizadas na TAC abdomino-pélvica. Perante este facto a paciente foi abordada cirurgicamente como tendo metastização bilobar, pelo que se realizou metastasectomia das lesões superficiais nos segmentos II e III e posterior embolização do ramo direito da veia porta. Pelas características das lesões infra-

centimétricas no lobo esquerdo do fígado, e no caso de haver disponibilidade intra-operatória poderia utilizar-se radiofrequência associada a embolização do ramo direito da veia porta. Depois desta intervenção cirúrgica, é fundamental avaliar o comportamento das metástases após quimioterapia, dado que se houver progressão das mesmas provavelmente estes pacientes poderão não ser candidatos a cirurgia. No caso apresentado, a hipertrofia compensatória do lobo esquerdo foi suficiente para permitir a hepatectomia direita.

No terceiro caso clínico trata-se uma paciente com uma formação metastática nodular localizada ao lobo direito (segmento VIII) com aproximadamente 5,5 cm de diâmetro. Nesta situação a paciente foi referenciada após recidiva de metástase hepática inicialmente submetida a terapêutica por radiofrequência. Na maioria das lesões superiores a 3 centímetros, a destruição tumoral pode ser incompleta, pelo que nesta condição a opção inicial pela radiofrequência não parece ter sido a mais adequada. Dado que a paciente não possuía antecedentes patológicos dignos de registo, a opção cirúrgica poderia ter sido a terapêutica inicial. Na eventual suposição da paciente apresentar contra-indicação para uma intervenção cirúrgica, poderia conjugar-se diferentes procedimentos terapêuticos como por exemplo a quimioterapia associada a agentes inibidores da angiogénese. No caso de se obter resposta positiva com diminuição das dimensões, posterior ablação por radiofrequência.

Conclusão

A doença oncológica tem aumentado a sua incidência e prevalência em todo o mundo, sendo actualmente uma das principais causas de morte nas sociedades contemporâneas.

Em relação ao diagnóstico de CCR a idade média é de 72 anos, sendo que a maioria das metástases hepáticas metácronas (70%), a idade média para o seu diagnóstico seja semelhante. Na verdade, as metástases hepáticas de CCR são uma patologia de pacientes idosos, que na sua maioria apresentam co-morbilidades associadas a condições clínicas delicadas. Nos doentes que desenvolvem CCR, a metastização hepática afecta aproximadamente 50 a 60% dos pacientes, sendo considerado o principal órgão de metastização à distância.

Actualmente o único tratamento com potencial curativo é a ressecção hepática, embora este procedimento apenas possa ser realizado de início em 10 a 20% dos pacientes. A ressecção hepática com intuito curativo, classicamente admitia como margem cirúrgica mínima 1cm, de forma a obter uma sobrevida livre de doença superior, embora actualmente seja aceite que o importante seja obter uma margem histológica negativa.

Apoiado em vários estudos comparativos da ressecção hepática de metástases hepáticas de CCR em diferentes fases etárias, parece não haver diferenças significativas em termos de mortalidade e de complicações, pelo que este factor não deve ser uma contra-indicação.

Com o intuito de aumentar o número de candidatos a ressecção hepática, tem sido desenvolvidas múltiplas opções terapêuticas, que quando conjugadas podem permitir um aumento da sobrevida e do período livre de doença.

Uma das opções terapêuticas que mais impacto teve no tratamento deste tipo de patologia foi o aparecimento dos agentes inibidores da angiogénese, que são anticorpos monoclonais que em associação com esquemas de quimioterapia, e dependendo da resposta tumoral, podem levar à redução parcial ou total das metástases hepáticas. Este facto permite aumentar o número de pacientes susceptíveis a ressecção hepática, dado que apesar da excelente resposta por vezes observada em alguns pacientes, a quimioterapia com os agentes inibidores da angiogénese não permite a cura.

Paciente com metástases hepáticas bilaterais, a ressecção curativa pode não ser possível mesmo após quimioterapia neoadjuvante, pois pode não incluir toda a lesão tumoral, sendo candidatos a hepatectomia alargada ou a hepatectomia em dois tempos operatórios com ou sem prévia embolização dum ramo da veia porta.

A utilização da radiofrequência para ablação das metástases hepáticas, está indicada para o tratamento de metástases hepáticas não passíveis de abordagem cirúrgica, embora actualmente seja necessário a realização de mais estudos, de avaliação da equivalência ressecção versus radiofrequência.

As restantes opções de tratamento tratadas têm pouca utilidade actual, embora possam ser úteis em casos clínicos seleccionados.

Dada a variedade de tratamentos e a sua especificidade, a abordagem das metástases hepáticas de CCR deve ser multidisciplinar, e estar integrada numa unidade hepático-bilio-pancreática. Só deste modo é possível aumentar a experiência e otimizar procedimentos.

Abreviaturas

5-FU – 5- fluorouracilo

ADN - ácido desoxirribonucleico

ARN - ácido ribonucleico

CCR - carcinoma colo-rectal

CEA - antigénio carcinoembrionário

EGFP - proteína verde fluorescente

EGFR – receptor do factor de crescimento epidérmico

FGF - factor crescimento de fibroblastos

GSK3 β - *glycogen synthase kinase 3 beta*

HGF - factor crescimento dos hepatócitos

Ig G – imunoglobulina G

IL-8 - interleucina 8

LV - leucovorina

PET – tomografia emissão de positrões

SIRT – radioterapia interna selectiva

TAC – tomografia axial computadorizada

VEGF - factor crescimento do endotélio vascular

Bibliografia

1. Vauthey, J.N., D. Zorzi, and T.M. Pawlik, *Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work?* Semin Oncol, 2005. **32**(6 Suppl 9): p. S118-22.
2. Khatri, V.P., N.J. Petrelli, and J. Belghiti, *Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit?* J Clin Oncol, 2005. **23**(33): p. 8490-9.
3. Adam, R., et al., *Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases?* Ann Surg, 2004. **240**(6): p. 1052-61; discussion 1061-4.
4. Jaeck, D., et al., *A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases.* Ann Surg, 2004. **240**(6): p. 1037-49; discussion 1049-51.
5. Butler, T.P. and P.M. Gullino, *Quantitation of cell shedding into efferent blood of mammary adenocarcinoma.* Cancer Res, 1975. **35**(3): p. 512-6.
6. Carmeliet, P. and R.K. Jain, *Angiogenesis in cancer and other diseases.* Nature, 2000. **407**(6801): p. 249-57.
7. Folkman, J., *Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis.* N Engl J Med, 1995. **333**(26): p. 1757-63.

8. Liotta, L.A. and W.G. Stetler-Stevenson, *Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation*. *Cancer Res*, 1991. **51**(18 Suppl): p. 5054s-5059s.
9. Papetti, M. and I.M. Herman, *Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002. **282**(5): p. C947-70.
10. Tonra, J.R. and D.J. Hicklin, *Targeting the vascular endothelial growth factor pathway in the treatment of human malignancy*. *Immunol Invest*, 2007. **36**(1): p. 3-23.
11. Kabbinavar, F., et al., *Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(1): p. 60-5.
12. Saltz, L.B., et al., *Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(7): p. 1201-8.
13. Menon, K.V., et al., *Outcomes after major hepatectomy in elderly patients*. *J Am Coll Surg*, 2006. **203**(5): p. 677-83.
14. Fong, Y., et al., *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. *Ann Surg*, 1999. **230**(3): p. 309-18; discussion 318-21.
15. Figueras, J., et al., *Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients*. *Dis Colon Rectum*, 2007. **50**(4): p. 478-88.
16. Zakaria, S., et al., *Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems?* *Ann Surg*, 2007. **246**(2): p. 183-91.

17. Adam, R., et al., *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival*. *Ann Surg*, 2004. **240**(4): p. 644-57; discussion 657-8.
18. Vauthey, J.N., *Colorectal liver metastases: treat effectively up front and consider the borderline resectable*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(29): p. 4524-5.
19. Rubbia-Brandt, L., et al., *Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery*. *Ann Oncol*, 2007. **18**(2): p. 299-304.
20. Ekberg, H., et al., *Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries*. *Br J Surg*, 1986. **73**(9): p. 727-31.
21. Charnsangavej, C., et al., *Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement*. *Ann Surg Oncol*, 2006. **13**(10): p. 1261-8.
22. Cady, B., et al., *Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome*. *Ann Surg*, 1998. **227**(4): p. 566-71.
23. Mentha, G., et al., *Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases*. *Br J Surg*, 2009. **96**(1): p. 95-103.
24. Hamady, Z.Z., et al., *Hepatic resection for colorectal metastasis: impact of tumour size*. *Ann Surg Oncol*, 2006. **13**(11): p. 1493-9.
25. Minagawa, M., et al., *Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results*. *Ann Surg*, 2000. **231**(4): p. 487-99.
26. Scheele, J., et al., *Resection of colorectal liver metastases*. *World J Surg*, 1995. **19**(1): p. 59-71.

27. Elias, D., et al., *Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease*. *Ann Surg Oncol*, 2004. **11**(3): p. 274-80.
28. Bipat, S., et al., *Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis*. *Radiology*, 2005. **237**(1): p. 123-31.
29. Kinkel, K., et al., *Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis*. *Radiology*, 2002. **224**(3): p. 748-56.
30. Rosenbaum, S.J., et al., *False-positive FDG PET uptake--the role of PET/CT*. *Eur Radiol*, 2006. **16**(5): p. 1054-65.
31. Fernandez, F.G., et al., *Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET)*. *Ann Surg*, 2004. **240**(3): p. 438-47; discussion 447-50.
32. White, R.R. and T.N. Pappas, *Laparoscopic staging for hepatobiliary carcinoma*. *J Gastrointest Surg*, 2004. **8**(8): p. 920-2.
33. Grobmyer, S.R., et al., *Diagnostic laparoscopy prior to planned hepatic resection for colorectal metastases*. *Arch Surg*, 2004. **139**(12): p. 1326-30.
34. Skandalakis, J.E., et al., *Hepatic surgical anatomy*. *Surg Clin North Am*, 2004. **84**(2): p. 413-35, viii.
35. Yigitler, C., et al., *The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant?* *Liver Transpl*, 2003. **9**(9): p. S18-25.
36. Abdalla, E.K., et al., *Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization*. *Arch Surg*, 2002. **137**(6): p. 675-80; discussion 680-1.

37. Ijichi, M., et al., *Portal embolization relieves persistent jaundice after complete biliary drainage*. *Surgery*, 2001. **130**(1): p. 116-8.
38. Uesaka, K., Y. Nimura, and M. Nagino, *Changes in hepatic lobar function after right portal vein embolization. An appraisal by biliary indocyanine green excretion*. *Ann Surg*, 1996. **223**(1): p. 77-83.
39. Vauthey, J.N., et al., *Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified?* *Ann Surg*, 2004. **239**(5): p. 722-30; discussion 730-2.
40. Chun, Y.S., et al., *Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival*. *J Gastrointest Surg*, 2007. **11**(11): p. 1498-504; discussion 1504-5.
41. Curley, S.A., *Radiofrequency ablation of malignant liver tumors*. *Oncologist*, 2001. **6**(1): p. 14-23.
42. McKay, A., E. Dixon, and M. Taylor, *Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases*. *Br J Surg*, 2006. **93**(10): p. 1192-201.
43. Livraghi, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection*. *Radiology*, 1999. **210**(3): p. 655-61.
44. Curley, S.A., et al., *Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients*. *Ann Surg*, 1999. **230**(1): p. 1-8.
45. Ni, Y., et al., *A review of the general aspects of radiofrequency ablation*. *Abdom Imaging*, 2005. **30**(4): p. 381-400.
46. Hong, K., C.S. Georgiades, and J.F. Geschwind, *Technology insight: Image-guided therapies for hepatocellular carcinoma--intra-arterial and ablative techniques*. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006. **3**(6): p. 315-24.

47. Abdalla, E.K., et al., *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases*. *Ann Surg*, 2004. **239**(6): p. 818-25; discussion 825-7.
48. Amersi, F.F., et al., *Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors*. *Arch Surg*, 2006. **141**(6): p. 581-7; discussion 587-8.
49. Shimada, H., et al., *Treatment for multiple bilobar liver metastases of colorectal cancer*. *Langenbecks Arch Surg*, 2006. **391**(2): p. 130-42.
50. Dick, E.A., et al., *Ablative therapy for liver tumours*. *Gut*, 2002. **50**(5): p. 733-9.
51. Gannon, C.J. and S.A. Curley, *The role of focal liver ablation in the treatment of unresectable primary and secondary malignant liver tumors*. *Semin Radiat Oncol*, 2005. **15**(4): p. 265-72.
52. Seifert, J.K. and T. Junginger, *Cryotherapy for liver tumors: current status, perspectives, clinical results, and review of literature*. *Technol Cancer Res Treat*, 2004. **3**(2): p. 151-63.
53. Bageacu, S., et al., *Cryosurgery for resectable and unresectable hepatic metastases from colorectal cancer*. *Eur J Surg Oncol*, 2007. **33**(5): p. 590-6.
54. Liu, L.X., W.H. Zhang, and H.C. Jiang, *Current treatment for liver metastases from colorectal cancer*. *World J Gastroenterol*, 2003. **9**(2): p. 193-200.
55. Adam, R., et al., *Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal*. *Ann Surg Oncol*, 2001. **8**(4): p. 347-53.
56. Lentz, F., et al., *Pharmacogenomics of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin in hepatic metastases of colorectal cancer: clinical implications*. *Am J Pharmacogenomics*, 2005. **5**(1): p. 21-33.
57. Pitot, H.C., *US pivotal studies of irinotecan in colorectal carcinoma*. *Oncology (Williston Park)*, 1998. **12**(8 Suppl 6): p. 48-53.

58. Saltz, L.B., et al., *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group.* N Engl J Med, 2000. **343**(13): p. 905-14.
59. Tournigand, C., et al., *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study.* J Clin Oncol, 2004. **22**(2): p. 229-37.
60. Rothenberg, M.L., et al., *Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial.* J Clin Oncol, 2003. **21**(11): p. 2059-69.
61. de Gramont, A., et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer.* J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 2938-47.
62. Maindrault-Goebel, F., et al., *Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6).* GERCOR. Eur J Cancer, 1999. **35**(9): p. 1338-42.
63. Gordon, M.S., et al., *Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer.* J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 843-50.
64. Yang, J.C., et al., *A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer.* N Engl J Med, 2003. **349**(5): p. 427-34.
65. Ferrara, N., et al., *Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer.* Nat Rev Drug Discov, 2004. **3**(5): p. 391-400.
66. Hurwitz, H., et al., *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2335-42.

67. Giantonio, B.J., et al., *Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200*. J Clin Oncol, 2007. **25**(12): p. 1539-44.
68. Saltz, L.B., et al., *Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(29): p. 4557-61.
69. Cunningham, D., et al., *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 337-45.
70. Jimeno, A., et al., *KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection*. J Clin Oncol, 2009. **27**(7): p. 1130-6.
71. Van Cutsem, E., et al., *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2009. **360**(14): p. 1408-17.
72. Van Cutsem, E., et al., *Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1658-64.
73. Heijstek, M.W., O. Kranenburg, and I.H. Borel Rinkes, *Mouse models of colorectal cancer and liver metastases*. Dig Surg, 2005. **22**(1-2): p. 16-25.
74. Yang, M., et al., *Whole-body optical imaging of green fluorescent protein-expressing tumors and metastases*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(3): p. 1206-11.
75. Nyati, M.K., et al., *The potential of 5-fluorocytosine/cytosine deaminase enzyme prodrug gene therapy in an intrahepatic colon cancer model*. Gene Ther, 2002. **9**(13): p. 844-9.

76. Cohen, A.D. and N.E. Kemeny, *An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer*. *Oncologist*, 2003. **8**(6): p. 553-66.
77. Vogl, T.J., et al., *Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update*. *Eur Radiol*, 2007. **17**(4): p. 1025-34.
78. Barber, F.D., G. Mavligit, and R. Kurzrock, *Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a concise overview*. *Cancer Treat Rev*, 2004. **30**(5): p. 425-36.
79. Herrmann, K.A., et al., *Liver intraarterial chemotherapy: use of the femoral artery for percutaneous implantation of catheter-port systems*. *Radiology*, 2000. **215**(1): p. 294-9.
80. Tanaka, T., et al., *Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy*. *J Vasc Interv Radiol*, 2003. **14**(1): p. 63-8.
81. Irie, T., *Intraarterial chemotherapy of liver metastases: implantation of a microcatheter-port system with use of modified fixed catheter tip technique*. *J Vasc Interv Radiol*, 2001. **12**(10): p. 1215-8.
82. Venturini, M., et al., *Complications after percutaneous transaxillary implantation of a catheter for intraarterial chemotherapy of liver tumors: clinical relevance and management in 204 patients*. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. **182**(6): p. 1417-26.
83. Lygidakis, N.J., et al., *Regional chemoimmunotherapy for nonresectable metastatic liver disease of colorectal origin. A prospective randomized study*. *Hepatogastroenterology*, 2001. **48**(40): p. 1085-7.
84. Lorenz, M. and H.H. Muller, *Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with*

- nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol, 2000. 18(2): p. 243-54.*
85. Kemeny, N., et al., *Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol, 2005. 23(22): p. 4888-96.*
86. Kemeny, N., et al., *Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol, 2001. 19(10): p. 2687-95.*
87. Gallagher, D.J., et al., *Hepatic arterial infusion plus systemic irinotecan in patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer previously treated with systemic oxaliplatin: a retrospective analysis. Ann Oncol, 2007. 18(12): p. 1995-9.*
88. D'Angelica, M., et al., *Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastases from colorectal cancer: is it really the end of an era? J Clin Oncol, 2008. 26(16): p. 2788-9; author reply 2789-90.*
89. Huang, X.Q., et al., *Severe biliary complications after hepatic artery embolization. World J Gastroenterol, 2002. 8(1): p. 119-23.*
90. Abramson, R.G., et al., *Cost-effectiveness of hepatic arterial chemoembolization for colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy. Radiology, 2000. 216(2): p. 485-91.*
91. Fiorentini, G., et al., *Intra-arterial hepatic chemoembolization in liver metastases from neuroendocrine tumors: a phase II study. J Chemother, 2004. 16(3): p. 293-7.*
92. Kress, O., et al., *Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors--a retrospective single-center analysis. Digestion, 2003. 68(2-3): p. 94-101.*

93. Azoulay, D., et al., *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization*. *Ann Surg*, 2000. **231**(4): p. 480-6.
94. Kokudo, N., et al., *Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization*. *Hepatology*, 2001. **34**(2): p. 267-72.
95. Ribero, D., et al., *Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome*. *Br J Surg*, 2007. **94**(11): p. 1386-94.
96. Nagano, Y., et al., *Gene expression profile analysis of regenerating liver after portal vein ligation in rats by a cDNA microarray system*. *Liver Int*, 2004. **24**(3): p. 253-8.
97. Elias, D., et al., *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): p. 784-8.
98. Ingold, J.A., et al., *Radiation Hepatitis*. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1965. **93**: p. 200-8.
99. Reed, G.B., Jr. and A.J. Cox, Jr., *The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease*. *Am J Pathol*, 1966. **48**(4): p. 597-611.
100. Ogata, K., et al., *Hepatic Injury Following Irradiation--a Morphologic Study*. *Tokushima J Exp Med*, 1963. **43**: p. 240-51.
101. Lawrence, T.S., et al., *The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. **23**(4): p. 781-8.
102. Robertson, J.M., et al., *Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 1993. **11**(7): p. 1286-93.
103. Stubbs, R.S., R.J. Cannan, and A.W. Mitchell, *Selective internal radiation therapy with ⁹⁰ytrium microspheres for extensive colorectal liver metastases*. *J Gastrointest Surg*, 2001. **5**(3): p. 294-302.

104. Dancey, J.E., et al., *Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres*. J Nucl Med, 2000. **41**(10): p. 1673-81.
105. Gulec, S.A. and Y. Fong, *Yttrium 90 microsphere selective internal radiation treatment of hepatic colorectal metastases*. Arch Surg, 2007. **142**(7): p. 675-82.
106. Welsh, J.S., A.S. Kennedy, and B. Thomadsen, *Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(2 Suppl): p. S62-73.
107. Stubbs, R. and S. Wickremesekera, *Selective internal radiation therapy (SIRT): a new modality for treating patients with colorectal liver metastases*. HPB (Oxford), 2004. **6**(3): p. 133-9.
108. Kennedy, A.S., *Liver Brachytherapy for Unresectable Colorectal Metastases: US Results 2000-2004*. 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium 2005.
109. Khatri, V.P., K.G. Chee, and N.J. Petrelli, *Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies*. Surg Oncol, 2007. **16**(1): p. 71-83.