

I CONSENSO BRASILEIRO DE TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR DE METÁSTASE HEPÁTICA COLORRETAIS. MÓDULO 1: AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

First Brazilian consensus on multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 1: Pre-treatment evaluation

Felipe José Fernandez **COIMBRA**, Heber Salvador de Castro **RIBEIRO**, Márcio Carmona **MARQUES**, Paulo **HERMAN**, Rubens **CHOJNIAK**, Antonio Nocchi **KALIL**, Evanius Garcia **WIERMANN**, Sandro Roberto de Araújo **CAVALLERO**, Fabrício Ferreira **COELHO**, Paulo Henrique de Souza **FERNANDES**, Anderson Arantes **SILVESTRINI**, Maria Fernanda Arruda **ALMEIDA**, Antônio Luis Eiras de **ARAÚJO**, Marcos **PITOMBO**, Heberton Medeiros **TEIXEIRA**, Fábio Luiz **WAECHTER**, Fábio Gonçalves **FERREIRA**, Alessandro Landskron **DINIZ**, Giuseppe **D'IPPOLITO**, Maria Dirlei F. de Sousa **BEGNAMI**, Gabriel **PROLLA**, Silvio Márcio Pegoraro **BALZAN**, Thiago Bueno de **OLIVEIRA**, Luís Arnaldo **SZULTAN**, Javier **LENDOIRE**, Orlando Jorge Martins **TORRES**

Trabalho realizado pelas seguintes sociedades: Capítulo Brasileiro da International Hepato-pancreatobiliary Association – CB-IHPBA; Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica – SBCO; Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC; Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva – CBCD; e Colégio Brasileiro de Cirurgiões – CBC, American Hepato-Pancreato-Biliary Association – AHPBA, São Paulo, SP, Brasil

DESCRITORES: Câncer colorretal. Metástases hepáticas. Consenso Brasileiro. Avaliação pré-tratamento.

Correspondência:

Felipe José Fernández Coimbra
E-mail: coimbra.felipe@uol.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 12/05/2015
Aceito para publicação: 11/08/2015

HEADINGS - Colorectal cancer. Liver metastases. Brazilian consensus. Pre-treatment workout.

RESUMO – Racional: As metástases hepáticas de câncer colorretal são evento frequente e potencialmente fatal na evolução de pacientes com estas neoplasias. **Objetivo:** Neste módulo procurou-se contextualizar esta situação clínica, bem como parametrizar dados epidemiológicos e de resultados das diversas modalidades de tratamento estabelecidas. **Método:** Foi realizada discussão sobre como detectar e estadiar o câncer colorretal metastático, bem como o emprego dos métodos de imagem na avaliação de resposta ao tratamento sistêmico instituído. **Resultado:** Fundamentou na definição de quais pacientes teriam suas metástases consideradas ressecáveis e de como se poderia ampliar a gama de pacientes submetidos às modalidades de tratamento ditas de intuito curativo. **Conclusão:** Foram apresentados os fatores prognósticos clínicos, patológicos e moleculares com validação para serem levados em consideração na prática clínica.

ABSTRACT – Background: Liver metastases of colorectal cancer are frequent and potentially fatal event in the evolution of patients with these tumors. **Aim:** In this module, was contextualized the clinical situations and parameterized epidemiological data and results of the various treatment modalities established. **Method:** Was realized deep discussion on detecting and staging metastatic colorectal cancer, as well as employment of imaging methods in the evaluation of response to instituted systemic therapy. **Results:** The next step was based on the definition of which patients would have their metastases considered resectable and how to expand the amount of patients eligible for modalities with curative intent. **Conclusion:** Were presented clinical, pathological and molecular prognostic factors, validated to be taken into account in clinical practice.

INTRODUÇÃO

As metástases hepáticas de câncer colorretal são evento frequente e potencialmente fatal na evolução de pacientes com estas neoplasias. Neste módulo procurou-se contextualizar esta situação clínica, bem como parametrizar dados epidemiológicos e de resultados das diversas modalidades estabelecidas de tratamento.

MÉTODO

Foi realizada discussão sobre como detectar e estadiar o câncer colorretal metastático, bem como o emprego dos métodos de imagem na avaliação de resposta ao tratamento sistêmico instituído.

RESULTADOS

Tópico 1 - Epidemiologia e resultados dos tratamentos em metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR)

O câncer colorretal (CCR) ocupa o quarto lugar nas estatísticas mundiais de incidência de câncer, com aproximadamente 1.360.000 casos/ano. Em relação à mortalidade, estima-se que ocorram mais de 693.000 óbitos relacionados à doença

no mundo, sendo a terceira causa de óbito em mulheres e a quarta em homens¹. O número de casos novos estimados para o Brasil, em 2014, é de aproximadamente 32.600, sendo o terceiro câncer mais frequente nos homens e o segundo em mulheres, excluindo os cânceres de pele não melanoma².

Aproximadamente metade dos pacientes com CCR apresentarão metástases durante a vida^{3,4,5,6,7,8}. O sítio mais comum é o fígado, sendo acometido em até 80% dos casos^{8,9,10,11,12,13}, correspondendo a aproximadamente metade de todos os pacientes com câncer colorretal^{3,4,5,6,7,8} e como local único de metástase em 20-50% dos mesmos^{14,15,16}, no entanto, apenas 15-30% são candidatos à ressecção^{12,13,17}.

Em estudos populacionais, a frequência de MHCCR sincrônica varia de 14,5 a 24%^{8,12,14,18,19,20,21}. Em estudo populacional francês com seguimento de 24 anos de pacientes com diagnóstico de CCR, houve estabilidade no diagnóstico de MHCCR sincrônica durante o período e calcularam a sua incidência bruta em 11,3/100.000 para homens e 6,9/100.000 para mulheres, quando ajustada por idade essa incidência é de 7,6/100.000 e 3,7/100.000 respectivamente⁸.

A frequência das MHCCR metacrônicas é bastante variável na literatura, pela diferença de base de dados e diversidade de definições. Em estudos prospectivos e retrospectivos de centros de referência esta frequência chega a 35%^{22,23,24}. Em estudos observacionais prospectivos e nos populacionais essa frequência é menor, variando de 5,7% a 16,3%^{8,14,18,19,23}. A maioria das MHCCR ocorrem nos primeiros três anos^{8,14,16,18,19}. A incidência é de aproximadamente 4,3% em um ano, 8,7% em dois, 12% em três e 16,5% em cinco anos após ressecção^{8,18}.

Ponto interessante a ser ressaltado é que a incidência de MHCCR pode ser menor em pacientes com doença hepática crônica, tais como esteatose²⁵, hepatopatia por vírus B e C^{26,27,28}. Em metanálise de estudos observacionais, observou-se menor incidência de MHCCR (OR=0,26 [0,18-0,38], p<0,0001) nos pacientes com doenças hepáticas crônicas²⁹.

Deve-se atentar ao fato de que não existem estudos epidemiológicos brasileiros específicos para determinar a proporção de pacientes portadores de CCR que evoluem com metástases hepáticas. Além disso, as estimativas do INCA podem ser subestimadas pelo fato da subnotificação, além de que os dados são recolhidos apenas em alguns centros de referência no Brasil, o que não representa a totalidade da população.

Ressaltada a observação acima, se for feita estimativa livre para a população brasileira, com base nas taxas de incidência previstas pelo INCA para o CCR em 2014, que é de 32.600 casos novos/ano, pode-se supor que cerca de 16.300 (50%) pacientes têm ou terão MHCCR, dentre as quais 2.445 a 4.890 pacientes/ano (15-30%) serão candidatos potenciais para ressecções hepáticas.

Várias modalidades podem ser utilizadas no tratamento destas metástases, seja de forma isolada ou associada. A hepatectomia exclusiva mostrou benefício quando comparada aos pacientes irresssecáveis, com taxa sobrevida global em cinco anos de 55,2% vs 19,5% e a sobrevida global mediana de 65,3 vs 26,7 meses, respectivamente³⁰. Infelizmente as taxas de recidiva após ressecção hepática exclusiva podem atingir 60-70% dos casos^{31,32}.

Visando as mesmas metástases ressecáveis, o EORTC Intergroup, avaliou o papel da quimioterapia, com o esquema FOLFOX4 perioperatório. Este estudo mostrou aumento absoluto na sobrevida livre de progressão de 8,1% (33,2% vs 42,4%, HR: 0,77, p=0,041) nos pacientes elegíveis, com maior número de complicações para o grupo submetido à quimioterapia³².

Outros estudos tiveram como objetivos mostrar o benefício da quimioterapia ofertada de forma "adjuvante" à ressecção. Uma metanálise englobando três estudos clínicos randomizados confirmou o ganho de sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de doença, porém o benefício

em sobrevida global não foi alcançado³³.

Contudo, no cenário de doença metastática irresssecável, a quimioterapia tem papel inquestionável. Estudos avaliaram o papel dela (sem anticorpo monoclonal) e constataram taxa de conversão para tumores ressecáveis de aproximadamente 13,5%³⁴. E nos tumores que tornaram-se ressecáveis a sobrevida em cinco anos ficou entre 23-35%^{34,35,36}, e sobrevida em 10 anos em torno de 27%³⁵. Quando acrescenta-se mais drogas ao esquema quimioterápico - como no esquema FOLFOXIRI - aumenta-se a taxa de conversão para 36%, acompanhada de ganho de sobrevida global, que atingiu mediana de 22,6 meses³⁷.

Neste mesmo cenário de doença metastática irresssecável, o cetuximabe foi avaliado quando associado ao esquema FOLFIRI ou FOLFOX. A ressecabilidade das lesões hepáticas foi atingida em 38% dos pacientes. Além disso, em análise retrospectiva do status KRAS, a taxa de ressecabilidade aumentou para 60% nos pacientes KRAS wild-type tratados com cetuximabe³⁸. Em outro estudo apenas com FOLFOX associado ou não ao cetuximabe, a sobrevida global em cinco anos e a mediana foi de 30% e 24,4 meses respectivamente, com taxa de ressecção completa de 25,7%. A sobrevida mediana nos pacientes submetidos à ressecção completa foi de 46,4 meses³⁹. Estudos com o panitumumabe mostraram resultados semelhantes com sobrevida global mediana ainda não atingida nos pacientes com ressecção completa⁴⁰. Estudos fase II mais recentes avaliando o papel da terapia alvo, sem restringir o sítio de metástase, evidenciaram sobrevida global mediana de 25-29,9 meses^{41,42}.

Para entender o impacto das metástases hepáticas na sobrevida dos pacientes, pode-se fazer uma comparação, não ideal, entre os estudos acima apresentados, com aqueles que avaliaram o papel dos mesmos tratamentos na doença não metastática, especialmente nos tumores com estadiamento clínico III. As taxas de sobrevida variam de 47% em três anos quando apenas a operação é oferecida⁴³, 57% em cinco anos, quando acrescenta-se quimioterapia adjuvante com o esquema 5-Fluorouracil e Leucovorin⁴⁴, e 72,9% em seis anos quando a oxaliplatina é associada ao esquema anterior⁴⁵.

Em comparação não ideal, conclui-se que o fato do paciente possuir MHCCR pode reduzir a sua chance de estar vivo em cinco anos em pelo menos 50%. Por isto a metástase hepática é tida como a principal causa de morbi-mortalidade nestes pacientes¹², sendo responsável pelo menos por 2/3 dos óbitos relacionados à doença³.

Recomendações

- Metade de todos os pacientes com CCR terão lesão metastática, sendo que destes 80% terão o fígado acometido, dentre os quais 15 a 30% serão potencialmente ressecáveis.

Concordância (97%)

- Perspectiva baseada nos dados do INCA e na literatura mundial, sugerem entre 2.445 a 4.890 pacientes portadores de metástases hepáticas potencialmente ressecáveis. **Concordância (90%)**
- A metástase hepática é o principal mecanismo de óbito nos pacientes com CCR. **Concordância (85%)**
- Tratamento multimodal tem as melhores respostas, com aumento na sobrevida global comparado a procedimento cirúrgico isolado. **Concordância (92%)**

Tópico 2 - Diagnóstico e estadiamento de MHCCR

As técnicas de imagem que permitem avaliação de metástases hepáticas incluem ultrassom (US), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (FDG-PET)^{46,47}. A modalidade de escolha é determinada pela disponibilidade local e experiência do serviço.

Ultrassom transabdominal

Apesar de ser método amplamente disponível e de baixo custo, exhibe baixas taxas de sensibilidade e, portanto, tem aplicação restrita na avaliação das MHCCR.

A sensibilidade global varia entre 50-77%, porém não ultrapassa 20% nas lesões menores que 1 cm.

Tem como principais desvantagens: 1) método operador-dependente; 2) avaliação limitada em pacientes obesos, com distensão gasosa intestinal ou pouco colaborativos.

O uso de contraste intravenoso (microbolhas) aumenta a sensibilidade para detecção de lesões hepáticas focais em cerca de 20%, com resultados próximos aos da TC com multidetectores^{48,49}. Entretanto, é técnica de uso recente e pouco disponível em nosso meio.

Tomografia computadorizada (TC)

É método amplamente disponível e com custo relativamente baixo; atualmente considerado técnica padrão para estadiamento, avaliação de resposta e seguimento oncológico.

O exame deve ser realizado em tomógrafo com múltiplos detectores (TCMD), com estudo dinâmico com contraste iodado intravenoso.

As limitações/desvantagens da técnica incluem exposição à radiação ionizante, risco de reações de anafilaxia ao contraste iodado e potencial de comprometimento da função renal.

As principais limitações diagnósticas são a identificação e caracterização de lesão hepática focal em fígados com deposição gordurosa^{50,51} e a caracterização de lesões subcentimétricas^{52,53,54}.

Ressonância magnética (RM)

É a técnica de imagem mais acurada para detecção e caracterização das lesões hepáticas focais. Entretanto, é método de alto custo e de disponibilidade restrita. Outras limitações incluem exposição ao campo magnético da RM e restrição de uso do gadolínio em pacientes com insuficiência renal.

O exame pode ser realizado em equipamentos de 1.5 ou 3 Tesla e o protocolo deve incluir sequências ponderadas em T1, T2, Difusão (DWI) e T1 volumétrico (3D) com estudo dinâmico após contraste.

O estudo dinâmico é usualmente realizado com administração de um quelato de gadolínio de distribuição extracelular; porém, um agente hepatobiliar (gadonetato dissódico) já se encontra disponível para uso no Brasil. O agente hepatobiliar aumenta a taxa de detecção das metástases hepáticas⁵⁵.

Estudos retrospectivos e metanálises recentes demonstraram superioridade da RM na avaliação das metástases hepáticas do carcinoma colorretal, destacando-se: 1) RM apresentou sensibilidade superior à TC tanto na análise por paciente (81,1-88,2% vs 74,8-83,6%) quanto na análise por lesão (80,3-86,3% vs 74,4-82,6%). Tal superioridade está relacionada à maior detecção de lesões inferiores a 1 cm^{50,51}; 2) RM com estudo convencional + DWI + contraste hepatobiliar é o método mais sensível e específico para a caracterização de MHCR, especialmente nas lesões menores que 1 cm (sensibilidade 94% e especificidade 95%)^{56,57,58}; 3) uso combinado de DWI e estudo dinâmico com Gd-EOB-DTPA aumenta significativamente a performance diagnóstica da RM, com taxa de detecção superior à das técnicas isoladas^{57,58,59,60}; 4) RM com contraste hepatobiliar tem maior acurácia que o FDG-PET/TC com contraste na detecção de pequenas metástases hepáticas (92% vs 60%)⁶¹.

Em estudo prospectivo randomizado multicêntrico, a performance da RM com contraste hepatobiliar foi superior à da TC com contraste iodado e da RM com gadolínio extracelular como método de primeira linha na avaliação inicial de MHCR⁶².

Tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18-desoxiglicose (FDG-PET)

Ela exhibe altas taxas de sensibilidade e especificidade na detecção de metástases hepáticas, com índices próximos a 95%. Além disso, é útil na identificação de metástases extra-hepáticas e recorrência local. Entretanto, sua aplicação é restrita devido à baixa disponibilidade e alto custo.

As principais limitações diagnósticas consistem na detecção de pequenos nódulos pulmonares e pequenas metástases

hepáticas e na avaliação após quimioterapia^{50,51,61}.

Alguns estudos demonstraram que em pacientes candidatos à ressecção cirúrgica de MHCR, o FDG-PET/CT pode identificar sítios extra-hepáticos de metástases não detectados por outros métodos, contribuindo para a redefinição do plano terapêutico^{63,64,65}. Porém, em ensaio clínico randomizado recente não se observou mudança significativa da proposta cirúrgica com o uso do FDG-PET/CT, comparado à TCMD isolada⁶⁶.

Ultrassom intraoperatório (USIOP)

Quando combinado à exploração cirúrgica constitui método padrão-ouro para detecção de metástases hepáticas e frequentemente altera o plano cirúrgico inicial⁶⁷. É método operador-dependente e deve ser realizado por radiologista ou cirurgião experiente na técnica, utilizando-se probe intraoperatório (5 - 12 MHz) que mostrou: 1) em estudo com 250 pacientes, com avaliação pré-operatória realizada com TC helicoidal, USIOP detectou lesões hepáticas adicionais em 27% dos pacientes⁶⁸; 2) em tempos atuais, mesmo com o uso rotineiro da TCMD, ainda se observa benefício do USIOP, com alteração da proposta cirúrgica em até 20% dos casos^{69,70}.

Avaliação de resposta ao tratamento sistêmico

A avaliação de resposta por métodos de imagem pode ser realizada com base nas seguintes perspectivas:

Crítérios dimensionais

O critério RECIST (versão 1.1) representa o modelo padrão e mais utilizado para a avaliação de resposta de tumores sólidos⁷¹.

Crítério morfológico

Tem-se mostrado válido nos casos de terapia alvo com Bevacizumab. Entretanto, foi descrito em estudo com TCMD de alta qualidade, realizado em centro especializado, e deve ainda ser validado em estudos independentes⁷².

Métodos funcionais

Apesar de representarem alvo de diversos estudos, ainda não há dados suficientes que suportem o uso rotineiro do FDG-PET e outras técnicas funcionais, como a RM com difusão, na avaliação de resposta para MHCR⁷³.

Recomendações

- TCMD com estudo dinâmico pós-contraste constitui técnica de imagem de escolha para estadiamento, avaliação de resposta e seguimento oncológico. Para a avaliação inicial das metástases hepáticas, recomenda-se o uso da TCMD ou da RM, a depender da disponibilidade e experiência do serviço. **Concordância (99%)**
- RM com DWI e estudo dinâmico com contraste hepatobiliar é a técnica de melhor performance diagnóstica para avaliação de metástases hepáticas. Quando disponível, as evidências atuais suportam o seu uso como modalidade de escolha no planejamento pré-cirúrgico de MHCR. **Concordância (76%)**
- Resultados controversos em relação ao impacto do FDG-PET/CT no planejamento de ressecção de metástases hepáticas. Considerar em pacientes candidatos à ressecção cirúrgica, nos quais a identificação de doença extra-hepática pode modificar o plano terapêutico. **Concordância (83%)**
- Apesar dos avanços nas técnicas de imagem pré-operatória, o USIOP combinado à palpação manual do fígado constitui o método padrão-ouro para detecção de metástases hepáticas. **Concordância (89%)**
- RECIST 1.1 mantém-se como critério padrão para a avaliação de resposta, que deve ser preferencialmente realizada utilizando-se a mesma técnica de estadiamento inicial. Recomenda-se TCMD para o seguimento oncológico. **Concordância (89%)**

Tópico 3 - Definição de ressecabilidade*Como estimar a massa/função do futuro fígado remanescente**Volumetria hepática*

A literatura demonstra resultados superponíveis em termos de estimativa de massa hepática residual quando comparado à tomografia e à ressonância magnética. A ultrassonografia apresenta limitações inerentes ao método neste quesito, principalmente à variabilidade inter-observador. Já a TC e RM apresentam resultados semelhantes, mas há muito mais estudos com TC que apresentam resultados mais validados⁷⁴. Há que se ressaltar a correlação com volume medido em imagem e peso cirúrgico do fígado ressecado, de onde se depreende que ambos os métodos subestimam este dado. O cálculo da volumetria hepática através da TC e RM é acurado e recomendado para o planejamento cirúrgico, com resultados similares, utilizando-se diferentes fatores de correção⁷⁵: TC - fator de correção: 0.85; RM - fator de correção: 0.78. A principal causa de discrepância entre a volumetria hepática calculada pela TC e o volume ex-vivo é a perfusão sanguínea e deve-se considerar superestimação da ordem de 13%⁷⁶. A volumetria hepática através da TC realizada de forma manual ou automática correlaciona-se fortemente com o volume hepático real. A forma automática é mais rápida⁷⁷. Programas abertos e gratuitos podem ser usados pelo cirurgião para o cálculo da volumetria hepática através da TC, com resultados semelhantes àqueles obtidos pelo radiologista usando programa dedicados em estações de trabalho⁷⁸.

É importante ressaltar que as estimativas baseadas apenas em porcentagem do volume hepático estão sujeitas à limitação e devem ser vistas criticamente principalmente em pacientes com esteatose hepáticas/obesidade e longos cursos de quimioterapia no passado. Algumas fórmulas foram desenvolvidas e validadas em busca de maior segurança e devem ser utilizadas com cuidado principalmente em pacientes após embolização portal com crescimento modesto⁷⁹.

Critério anatômicos, biológicos e clínicos de ressecabilidade/operabilidade

A ressecabilidade deve ser definida por cirurgião experiente em cirurgia hepática⁸⁰. Os critérios anatômicos de ressecabilidade consistem em: ressecção completa do tumor, ausência de tumor residual, preservação de pelo menos uma de três veias supra-hepáticas, manutenção do pedículo portal homolateral, parênquima hepático remanescente >20%⁸¹. A margem mínima recomendada no momento da ressecção é a microscópica livre. Margem microscópica positiva, embora possa ser aceita como achado adverso no pós-operatório, não deve ser oferecida como opção se os exames de imagem permitirem antecipadamente tal avaliação^{82,83}. A cirurgia R1 ofereceu sobrevida semelhante à ressecção R0 em séries selecionadas, mas ainda é motivo de bastante controvérsia⁸⁴.

Uma avaliação clínica cuidadosa deve preceder qualquer operação hepática, particularmente em pacientes com muitas comorbidades ou idosos. Ressaltando que ressecções em pacientes acima de 70 anos apresentam resultados semelhantes àqueles abaixo de 70, com morbimortalidade maior nos primeiros 90 dias⁸⁵. Não existem estudos que definam os fatores biológicos e clínicos abaixo elencados, como critério de ressecabilidade; entretanto, são fatores prognósticos importantes e devem ser levados em consideração. São eles: KRAS, NRAS, BRAF. CA 19-9, CEA, resposta à QT, número, tamanho e localização das metástases, sincrônicas ou metacrônicas, presença de lesões extra-hepáticas, relação neutrófilos, linfócitos, lesão hipocogênica na ecografia, expressão do hTERT, intervalo livre de doença, margens cirúrgicas, ressecções repetidas^{86,87}.

Estratégias para aumentar a ressecabilidade*Embolização portal pré-operatória (EPPO)*

A embolização portal pré-operatória percutânea aumenta

o lobo hepático contralateral com baixo índice de complicação, e praticamente sem mortalidade pelo procedimento. A hepatectomia deve ser realizada no período de três a quatro semanas após o procedimento de embolização⁸⁸. A embolização portal pré-operatória percutânea deve ser indicada antes da hepatectomia onde se planeja a remoção de mais de quatro segmentos hepáticos e quando o fígado futuro remanescente (FFR) for: <20% em doentes com fígado normal; <30% em doentes pós-quimioterapia e <40% em doentes cirróticos^{13,89}. Quimioterapia e anti-angiogênicos não prejudicam a regeneração hepática após embolização portal, devendo estas serem interrompidas seis semanas antes do procedimento de embolização⁹⁰. Mesmo após a EPPO, existe a ocorrência de insuficiência hepática transitória em cerca de 2,5% dos casos e insuficiência hepática aguda fatal em 1% dos casos de hepatectomias maiores para metástases de câncer colorretal. A EPPO não garante a ressecabilidade, pois 15% dos doentes não conseguem a hepatectomia, na grande maioria das vezes pela progressão da doença neoplásica ou crescimento inadequado⁸⁸.

Hepatectomia em dois tempos

A indicação da hepatectomia em dois tempos (H2T) é infrequente e deve ser considerada em pacientes inicialmente irressecáveis, com metástases bilobares, em quem a ressecção em um tempo único não será factível por insuficiente FFR, mesmo com o uso de EPPO e terapias ablativas. Após o 1º estágio de ressecção, ¼ dos doentes não conseguirão chegar ao 2º estágio por progressão da doença neoplásica na maioria das vezes. O 2º estágio tem o dobro de morbidade e mortalidade do 1º estágio. Os doentes que completam os dois estágios podem ter sobrevida semelhante àqueles que fazem apenas uma ressecção no seu tratamento^{91,92}. Algumas recomendações sobre a técnica cirúrgica devem ser destacadas como: evitar deixar metástase viável no FFR após o 1º estágio, utilizando ARF se necessário; no 1º estágio evitar dissecação do pedículo e mobilização do lobo a ser ressecado no 2º estágio⁹³; a ressecção do tumor primário junto com o 1º estágio nos doentes com metástases sincrônicas diminui procedimentos e facilita a quimioterapia⁹⁴. Quimioterapia no intervalo entre o 1º e 2º estágios não garante menor taxa de progressão da doença nem maior chance de completar o 2º estágio⁹⁵.

ALPPS

A estratégia de ALPPS deve ser realizada por equipes com experiência em operações hepáticas complexas^{96,97,98,99}. Durante as etapas do ALPPS, deve-se evitar a associação de operações abdominais maiores⁹⁷. A indicação para ALPPS é a ressecção com intenção curativa de grandes tumores hepáticos com volume de FFR inadequada e como alternativa à estratégia de dois tempos clássica. ALPPS como estratégia de resgate em pacientes submetidos à embolização/ligadura portal com ganho insuficiente de massa hepática residual é opção técnica factível, permitindo aumento adicional de massa hepatocitária^{100,101,102}. ALPPS é opção técnica em pacientes com trombose de ramo portal que impeçam a embolização percutânea^{96,103}. O potencial de progressão tumoral na estratégia do ALPPS é no mínimo o mesmo que o da embolização portal^{104,105,106}. Entretanto, ALPPS resulta em maiores índices de morbimortalidade assim como de complicações pós-operatórias mais severas em ambas as etapas cirúrgicas^{96,107,108}. A hipertrofia do fígado residual proporcionada pelo ALPPS (±75%) é semelhante à embolização portal percutânea que inclui o segmento IV, e significativamente superior à embolização/ligadura portal direita isolada¹⁰⁸.

Radiofrequência associada à ressecção

A ablação por radiofrequência (ARF) não substitui a ressecção hepática no tratamento das metástases hepáticas de câncer colorretal, mesmo em tumores menores que 3 cm¹⁰⁹. A indicação da ARF associada à ressecção hepática é rara, mas sua utilização ocorre em ¼ dos doentes que necessitam de

hepatectomias repetidas no curso de seu tratamento, e está associada à maior recidiva intra-hepática¹¹⁰. Em doentes com metástases bilobares onde foi indicada ressecção em associação com ARF, a recidiva foi igual no sítio de ablação, na margem da ressecção em cunha e na margem da ressecção segmentar. A ressecção associada à ARF de mais de 10 lesões está associada ao menor tempo para a recidiva¹¹¹. Deve-se sempre buscar área de ablação que oferece margem mínima de 1 cm além do tumor. A sua utilização ideal é para tumores de até 3 cm, quando a operação com ressecção não é factível e/ou pacientes sem condições cirúrgicas, quando a via percutânea é a preferencial.

Recomendações

- Critérios anatômicos de ressecabilidade:
o Ressecção completa de todos os tumores com margem livre.
o Preservação de pelo menos uma de três veias hepáticas.
o Manutenção do pedículo portal homolateral (artéria, porta e via biliar).
o Volume hepático remanescente suficiente. **Concordância (98%)**
- TC e/ou RNM são recomendadas para o planejamento cirúrgico, com resultados similares em termos de avaliação do fígado remanescente futuro. **Concordância (93%)**
- A embolização portal pré-operatória percutânea deve ser indicada quando se planeja a ressecção de mais de quatro segmentos hepáticos que resultem em FRF <20% em pacientes com fígado normal, 30% pós-quimioterapia e 40% em pacientes cirróticos. **Concordância 95%**
- A indicação da hepatectomia em dois tempos é menos frequente e deve ser considerada em pacientes inicialmente irressecáveis, com metástases bilobares, em quem a ressecção em um tempo único não será factível por insuficiente FFR mesmo com o uso de EPPO e terapias ablativas. **Concordância 92%**
- A ablação por radiofrequência não substitui a ressecção de MHCCR mesmo para nódulos menores que 3 cm, podendo ser empregada em pacientes não candidatos à operação ou como estratégia associada à ressecção em casos multinodulares. **Concordância 90%**
- ALPPS é técnica complexa para provocar hipertrofia do FRF, associada com morbimortalidade pós-operatórias significativas. Suas indicações consistem em casos selecionados como alternativa à hepatectomia em dois tempos clássica ou como resgate em caso de falha de hipertrofia pós-embolização portal percutânea. Sugere-se sua realização em centros especializados com alto volume de cirurgia hepática dentro de protocolos de estudo. **Concordância 96%**

Tópico 4 - Fatores prognósticos clínicos, patológicos e moleculares relevantes na definição de conduta

Existem fatores que podem auxiliar na estimativa do prognóstico de pacientes com metástase hepáticas de câncer colorretal metastático submetidos à hepatectomias. Estes fatores podem ser considerados individualmente ou em associação como nos clinical risk scores. Estes fatores prognósticos são úteis para compreender os potenciais benefícios e riscos de recorrência, mas não devem, isoladamente ou em conjunto, serem utilizados para contraindicar pacientes para ressecção cirúrgica. Alguns fatores prognósticos como margem, complicações pós-operatórias e resposta patológica à quimioterapia somente podem auxiliar na estimativa do benefício ou risco após a operação.

Idade e complicações pós-operatórias

Um estudo de 20.023 pacientes estágio IV recrutados em ensaios clínicos randomizados (ECR) realizado pelo banco de dados do ARCAD demonstrou que pacientes mais jovens e idosos estavam associados à pior sobrevida global (SG) e

sobrevida livre de progressão (SLP)¹¹². No entanto, esta série de pacientes analisou somente pacientes tratados com quimioterapia paliativa em primeira linha, sem analisar o subgrupo de pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas.

Em uma série retrospectiva com 806 pacientes submetidos à hepatectomia em um centro único francês, 7% dos pacientes tinham ≤ 40 anos. Análise multivariada demonstrou que idade ≤ 40 anos era fator prognóstico independente associado a pior SLP¹¹³.

Na série do Livermet Survey com 7764 pacientes, 20.9% tinham idade ≥ 70 anos. A mortalidade em 60 dias para pacientes ≥ 70 anos foi de 3.8 vs 1.6% para os pacientes mais jovens ($p < 0.001$) e a SG em três anos de 57.1 vs 60.2% ($p < 0.001$) respectivamente¹¹⁴. Portanto, a ressecção de metástases hepáticas em pacientes mais idosos tem resultados semelhantes aos mais jovens, com mortalidade aceitável.

Metanálise de quatro estudos com 2280 pacientes demonstrou diminuição da sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos (OR 1.98) e SG em cinco anos (OR 1.68) para os pacientes que tiveram complicações pós-operatórias¹¹⁵.

Múltiplas metástases hepáticas

O Memorial Sloan Kettering Cancer Center analisou seu banco de dados de pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas entre 1998 e 2002 e do total de 584 pacientes, 98 (17%) tinham quatro ou mais metástases¹¹⁶. Neste grupo de pacientes, a SG mediana foi de 41 meses e a SG em cinco anos foi de 33%. No entanto, a SLD mediana foi de 14 meses, a SLD em três anos foi 12% e em cinco anos foi 0%, demonstrando o alto risco de recidiva para pacientes com quatro ou mais metástases hepáticas.

Uma série retrospectiva japonesa com 736 pacientes dividiu os pacientes em três grupos: grupo A com 1-3 metástases (n=493 pacientes), grupo B com 4-7 metástases (n=141 pacientes) e grupo C com 8 ou mais metástases (n=102 pacientes)¹¹⁷. A SG em cinco anos foi de 56% no grupo A, 41% no grupo B e 33% no grupo C. No entanto a sobrevida livre de recorrência em cinco anos foi de 29% para o grupo A, 12% para o grupo B e 1.7% para o grupo C.

Metanálise fatores prognósticos

Metanálise de sobrevida após ressecções hepáticas em câncer colorretal metastático demonstrou relação preditiva com sobrevida modesta mas significativa com sete fatores prognósticos: linfonodo positivo no tumor primário, nível de CEA, doença extra-hepática, grau tumoral, margem positiva, mais de uma metástase hepática e diâmetro tumoral > 3 cm¹¹⁸. Os riscos meta-relativos calculados para estes sete fatores prognósticos variaram de 1.52 a 2.02.

Recidiva precoce em ≤ 6 m

Na série retrospectiva do Livermet Survey com 6025 pacientes, 2734 (45.4%) recorreram, sendo que 639 (10.6%) tiveram recorrência precoce¹¹⁹. A SG em cinco anos foi de 26.9% para os pacientes com recidiva precoce contra 49.4% ($p < 0.0001$) para os que não tiveram recidiva precoce. Análise multivariada demonstrou que os fatores prognósticos associados à recidiva precoce são: tumor T3-4, metástases sincrônicas, mais do que três metástases, 0-mm de margem e uso de ablação por radiofrequência (RFA) junto com a ressecção.

Clinical Risk Scores

Os clinical risk scores e nomogramas visam estimar o benefício da ressecção hepática correlacionando fatores prognósticos com sobrevida^{120,121,122,123,124,125,126}. Por exemplo, os critérios de Fong foram: tumores primários com linfonodo positivo, SLD < 12 meses, mais do que um nódulo, tumor maior que 5 cm e CEA > 200 ng/mL¹²⁰. A presença ou ausência de cada um destes fatores levam ao escore de 0 a 5, que correlaciona-se com a SG em cinco anos. A maior parte dos Clinical Risk

Scores são pouco utilizados e a falta de validação externa destes cálculos de risco impede sua utilização na seleção de pacientes candidatos à ressecção hepática.

Resposta patológica à QT pré-operatória

Séries retrospectivas demonstram que resposta patológica à quimioterapia pré-operatória, com definições variáveis de resposta de uma série para outra, correlacionam-se com melhora da SG^{127,128}.

Margens de ressecção

Várias séries retrospectivas demonstram que margens positivas estão associadas ao maior risco de recorrência na margem cirúrgica, mas que ressecções completas (não os milímetros de margem) são mais importantes^{82,84,129,130}. Metanálise com 18 estudos e 4821 pacientes demonstrou que margens negativas ≥ 1 cm são superiores às margens negativas < 1 cm em SG cinco anos (46 vs 38%, $p=0.009$)¹³¹.

Em um estudo observacional prospectivo com 2715 pacientes margem positiva foi definida como de < 1 mm e margem negativa como > 1 mm. Nesta série, a SLD em três anos em pacientes com margem > 1 mm foi de 33% e não houve ganho adicional em SLD com margens maiores que 1 mm¹³².

KRAS, NRAS e BRAF

KRAS e NRAS são fatores preditivos de terapia com anti-EGFR, mas têm papel menos estabelecido como fator prognóstico em câncer colorretal metastático^{133,134,135}. Análise retrospectiva de série com 202 pacientes sugere KRAS como um possível fator prognóstico após operação de metástases hepáticas (HR1.99)¹³⁴. No entanto, BRAF é forte fator prognóstico adverso em câncer colorretal metastático e também pós-metastatemia^{136,137}.

Existe alta concordância ($> 90\%$) em resultados de RAS/BRAF entre primário e metástases e, portanto, o teste pode ser feito tanto em biópsias do tumor primário quanto em biópsias de metástases^{138,139}.

Recomenda-se que o laudo deva conter: 1) tipo de teste realizado e a sensibilidade; 2) tipo de material testado (tumor primário ou metástase); 3) tipo de extração (macro ou laser) e a porcentagem de tumor representada; 4) códon mutado e o tipo de mutação; 5) cut-off utilizado no laboratório para a interpretação dos resultados.

Recomendações

- Fatores prognósticos, nomogramas ou Clinical Risk Scores podem auxiliar na avaliação de prognóstico de pacientes no pré-operatório, pelo uso de vários fatores prognósticos bem estabelecidos, mas não devem interferir na seleção ou contraindicar a operação em pacientes candidatos à ressecção de metástases hepáticas. **Concordância (86%)**
- CEA elevado ≥ 200 , doença extra-hepática, grau de diferenciação (indif.), margens positivas, mais de uma metástase hepática, LFN positivo (tumor primário), metástase > 3 cm e complicações pós-operatórias são fatores prognósticos adversos. **Concordância (96%)**
- Margens cirúrgicas positivas aumentam risco de recaída. **Concordância (97%)**
- Recomenda-se, sempre que possível, buscar margens > 1 cm; porém, na impossibilidade desta, margens livres subcentimétricas são suficientes. **Concordância (86%)**
- Checar status de mutações na família RAS é obrigatório para pacientes considerados para terapia anti-EGFR. **Concordância (97%)**
- BRAF mutado é forte fator prognóstico de desfecho desfavorável em câncer colorretal metastático e pós-ressecção de metástases hepáticas. **Concordância (94%)**

CONCLUSÃO

Foram apresentados os fatores prognósticos clínicos, patológicos e moleculares com validação para serem levados em consideração na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- GLOBOCAN2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. acessado em 19/07/2014.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>.
- Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthery JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13(10):1271-80.
- Al-Asfoor A, Fedorowicz Z. Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):CD006039.
- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15(3):938-46.
- Sheth KR, Clary BM. Management of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18(3):215-23.
- Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15(9):933-9.
- Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):254-9.
- Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 1979;189(4):496-502.
- Shindo K. Recurrence of carcinoma of the large intestine. A statistical review. *Am J Proctol* 1974;25(3):80-90.
- Mantke R, Schmidt U, Wolff S, Kube R, Lippert H. Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicenter observational study. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(3):259-65.
- Pawlik TM, Shulick R, Chot M. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13(1):51-64.
- Lupinacci RM, Coelho FF, Perini MV, Lobo EJ, Ferreira FG, Szutan LA, et al. Current management of liver metastases from colorectal cancer: recommendations of the São Paulo Liver Club. *Rev Col Bras Cir* 2013;40(3): 251-60.
- Ghiringhelli F, Hennequin A, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metastases: A French population-based study. *Dig Liver Dis* 2014;46(9):854-8.
- Zavadsky KE, Lee YT. Liver metastases from colorectal carcinoma: incidence, resectability, and survival results. *Am Surg* 1994;60(12):929-33.
- Pugh S, Fuller A, Rose P, Perera-Salazar R, Mellor J, George S, et al. What is the true incidence of metachronous colorectal liver metastases? Evidence from the UK FACS (follow-up after colorectal surgery) trial. *Gut (Medical Abstracts)* 2012;61 Suppl 2:A24.
- Coimbra FJF, Pires TC, Costa Jr WL, Diniz AL, Ribeiro HSC. Avanços no tratamento cirúrgico das metástases hepáticas colorretais. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(2):220-7.
- Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(4):465-74.
- Hackl C, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Piso P, Schlitt HJ. A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(11):1475-81.
- Kune GA, Kune S, Field B, Wgite R, Brough W, Schelleberger R, et al. Survival in patients with large-bowel cancer. A population-based investigation from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Dis Colon Rectum* 1990;33(11):938-46.
- Alley PG, McNee RK. Colorectal cancer in Auckland 1981-1982: patients with liver metastases. *N Z Med J* 1985;98(785):697-9.

22. Bengmark S, Hafström L. The natural history of primary and secondary malignant tumor of the liver. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969;23(1):198-202.
23. Thomasset SC, Dennison AR, Metcalfe MS, Steward WP, Garcea G. Changing trends in the presentation of colorectal liver metastases in a single hepatobiliary tertiary referral centre over fourteen years. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(11):1243-7.
24. Taylor I, Mullee MA, Campbell MJ. Prognostic index for the development of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1990;77(5):499-501.
25. Murono K, Kitayama J, Tsuno NH, Nozawa H, Kawai K, Sunami E, et al. Hepatic steatosis is associated with lower incidence of liver metastasis from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(8):1065-72.
26. Li Destri G, Castaing M, Ferlito F, Minutolo V, Di Cataldo A, Puleo S. Rare hepatic metastases of colorectal cancer in livers with symptomatic HBV and HCV hepatitis. *Ann Ital Chir* 2013;84(3):323-7.
27. Wang FS, Shao ZG, Zhang JL, Liu YF. Colorectal liver metastases rarely occur in patients with chronic hepatitis virus infection. *Hepatogastroenterology* 2012;59(117):1390-2.
28. Qiu HB, Zhang LY, Zeng ZL, Wang ZQ, Luo HY, Keshari RP, et al. HBV infection decreases risk of liver metastasis in patients with colorectal cancer: A cohort study. *World J Gastroenterol* 2011;17(6):804-8.
29. Augustin G, Bruketa T, Korolija D, Milosevic M. Lower incidence of hepatic metastases of colorectal cancer in patients with chronic liver diseases: meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2013;60(125):1164-8.
30. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3677-83.
31. Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer O, Baden H. Resection of liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Dis Colon Rectum* 1994;37(11):1078-82.
32. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007-16.
33. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Staropoli N, Abbruzzese A, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep* 2012;27(6):1849-56.
34. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):347-53.
35. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescuesurgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. *Ann Surg* 2004; 240(4):644-658.
36. Ardito F, Vellone M, Cassano A, De Rose AM, Pozzo C, Coppola A, et al. Chance of cure following liver resection for initially unresectable colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2013;17(2):352-9.
37. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the gruppo oncologico nord ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-6.
38. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. 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.
39. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with Kras wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1931-8.
40. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. 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):4697-705.
41. Venook AP, Weiser MR, Tepper JE. Colorectal cancer: all hands on deck. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:83-9
42. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75.
43. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322(6):352-8.
44. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerhm, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3553-9.
45. André T, Boni C, Navarro M, Taberno J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3109-16.
46. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer (Version 1.2012). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. April 2012.
47. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer (Version 1.2012). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Jan 2012.
48. Konopke R, Kersting S, Bergert H, Bloomenthal A, Gastmeier J, Saeger, et al. Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases: a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(2):201-7.
49. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig L, Christiansen T, et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol* 2007;62(2):302-7.
50. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31(1):19-31.
51. Niekel MC, 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):674-84.
52. Kamel IR, Fishman EK. Recent advances in CT imaging of liver metastases. *Cancer J* 2004; 10(2):104-20.
53. Soyer P, Pocard M, Boudiaf M, Abitbol M, Hamzi L, Panis Y, et al. Detection of hypovascular hepatic metastases at triple-phase helical CT: sensitivity of phases and comparison with surgical and histopathologic findings. *Radiology* 2004;231(2):413-20.
54. Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology* 1999;210(1):71-4.
55. Chen L, Zhang J, Zhang L, Bao J, Liu C, Xia Y, et al. Meta-Analysis of Gadoteric Acid Disodium (Gd-EOB-DTPA)-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Liver Metastases. *PLoS One* 2012;7(11):e48681
56. Löwenthal D, Zeile M, Lim WY, Wybranski C, Fischbach F, Wieners G, et al. Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2011;21(4):832-40.
57. Shimada K, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shibata T, Togashi H. Comparison of gadolinium-EOB-DTPA-enhanced and diffusion-weighted liver MRI for detection of small hepatic metastases. *Eur Radiol* 2010;20(11):2690-8.
58. Koh DM, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. *Br J Radiol* 2011;85(1015):980-9.
59. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics* 2006;26(6):1621-36.
60. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, et al. Diagnostic efficacy of gadoteric acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18(3):457-67.
61. Seo HJ, Kim MJ, Lee JD, Chung WS, Kim YE. Gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging versus contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of colorectal liver metastases. *Invest Radiol* 2011;46(9):548-55.

62. Zech CJ, Korpphongs P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, et al. Randomized multicentre trial of gadoteric acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2014;101(6):613-21.
63. Erturk SM, Ichikawa T, Fujii H, Yasuda S, Ros PR. PET imaging for evaluation of metastatic colorectal cancer of the liver. *Eur J Radiol* 2006;58(2):229-35.
64. Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(12):1906-14.
65. Glazer ES, Beatty K, Abdalla EK, Vauthey JN, Curley SA. Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases. *Arch Surg* 2010;145(4):340-45.
66. Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, et al. Effect of PET Before Liver Resection on Surgical Management for Colorectal Adenocarcinoma Metastases - A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;311(18):1863-9.
67. Cervone A, Sardi A, Conaway GL. Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg* 2000;66(7):611-5.
68. Scaife CL, Ng CS, Ellis LM, Vauthey JN, Charnsangavej C, Curley SA. Accuracy of preoperative imaging of hepatic tumors with helical computed tomography. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):542-6.
69. Ellsmere J, Kane R, Grinbaum R, Edwards M, Schneider B, Jones D. Intraoperative ultrasonography during planned liver resections: why are we still performing it? *Surg Endosc* 2007;21(8):1280-3.
70. Sahani DV, Kalva SP, Tanabe KK, Hayat SM, O'Neill MJ, Halpern EF, et al. Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. *Radiology* 2004;232(3):810-4.
71. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-16.
72. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009;302(21):2338-44.
73. Figueiras RG, Goh V, Padhani AR, Naveira AB, Caamaño AG, Martin CV. The role of functional imaging in colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(1):54-66.
74. D'Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E, Crosara S, Canestrini S, Pozzi Mucelli R. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol* 2014;6(4):62-71.
75. Karlo C, Reiner CS, Stolzmann P, Breitenstein S, Marincek B, Weishaupt D, Frauenfelder T. CT- and MRI-based volumetry of resected liver specimen: comparison to intraoperative volume and weight measurements and calculation of conversion factors. *Eur J Radiol* 2010;75(1): e107-11.
76. Niehues SM, Unger JK, Malinowski M, Neymeyer J, Hamm B, Stockmann M. Liver volume measurement: reason of the difference between in vivo CT-volumetry and intraoperative ex vivo determination and how to cope it. *Eur J Med Res* 2010;15(8): 345-50.
77. Luciani A, Rusko L, Pichon E, Loze B, Deux JF, Laurent A, et al. Automated liver volumetry in orthotopic liver transplantation using multiphase acquisitions on MDCT. *Am J Roentgenol* 2012;198(6): w568-74.
78. Dello SA, Stoot JH, Van Stiphout RS, Bloemen JG, Wigmore SJ, Dejong CH, et al. Prospective volumetric assessment of the liver on a personal computer by nonradiologists prior to partial hepatectomy. *World J Surg* 2011;35(2):386-92.
79. Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 2008;25(2):104-9.
80. Jones RP, Vauthey JN, Adam R, Rees M, Berry D, Jackson R, et al. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012;99(11):1263-9.
81. Shah A, Alberts S, Adam R. Accomplishments in 2007 in the Management of Curable Metastatic Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Cancer Research* 2008;2(3):S13-8.
82. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Adres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241(5):715-24.
83. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 2007;246(2):295-300.
84. De Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. Resection by necessity for colorectal liver metastases. Is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008;248(4):626-37.
85. Cook EJ, Welsh FK, Chandrakumar K, John TG, Rees M. Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter? *Colorectal Dis* 2012;14(10):1210-6.
86. Frankel TL, D'Angelica TL. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 2014;109(1):2-7.
87. Evrard S. Limits of colorectal liver metastases resectability: how and why to overcome them? *Recent Results Cancer Res* 2014;203:213-29.
88. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008;247(1):49-57.
89. May BJ, Talenfeld AD, Madoff DC. Update on portal vein embolization: evidence-based outcomes, controversies, and novel strategies. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(2):241-54.
90. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. 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): 2765-72.
91. Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2013;107(2):211-6.
92. Lam VW, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2013;15(7):483-91.
93. Jaeck D, Pessaux P. Bilobar colorectal liver metastases: treatment options. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17(3):553-68.
94. Karoui M, Viganò L, Goyer P, Ferrero A, Luciani A, Aglietta M, et al. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2010;97(9):1354-62.
95. Muratore A, Zimmiti G, Ribero D, Mellano A, Viganò L, Capussotti L. Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it? *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1310-5.
96. Nadalin S, Capobianco I, Li J, Girotti P, Königsrainer I, Königsrainer 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.
97. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, De Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg* 2013 Apr;17(4):814-21.
98. Donatti M, Stavrou GA, Oldhafer KJ. Current position of ALPPS in the surgical landscape of CRLM treatment proposals. *World J Gastroenterol* 2013;19(39):6548-54.
99. Aloia T, Vauthey JN. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): what is gained and what is lost? *Ann Surg* 2012;256(3): e9.
100. Tschuor Ch, Croome KP, Sergeant G, Cano V, Schadde E, Ardiles V, et al. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion - an extension of the ALPPS approach. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(11):1230-5.
101. Gauzolino R, Castagnet M, Blanieuil ML, Richer JP. The ALPPS technique for bilateral colorectal metastases: three "variations on a theme". *Updat Surg* 2013;65(2):141-8.
102. Björnsson B, Gasslander T, Sandström P. In situ split of the liver when portal venous embolization fails to induce hypertrophy: a report of two cases. *Case Rep Surg* 2013;2012:238675.
103. Cavaness KM, Doyle MB, Lin Y, Maynard E, Chapman WC. Using ALPPS to induce rapid liver hypertrophy in a patient with hepatic fibrosis and portal vein thrombosis. *J Gastrointest Surg* 2013;17(1):207-12.
104. Oldhafer KJ, Donati M, Jenner RM, Stang A, Stavrou GA. ALPPS for patients with colorectal liver metastases: effective liver hypertrophy, but early tumor recurrence. *World J Surg* 2014;38(6):1504-9.
105. Fukami Y, Kurumiya Y, Kobayashi S. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): an analysis of tumor activity. *Updates Surg* 2014;66(3):223-5.
106. Andriani OC. Long-term results with associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). *Ann Surg* 2012;256(3):e5.

107. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschor C, Sergeant G, Amacker N, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World J Surg* 2014;38(6):1510-9.
108. Shindoh J, Vauthey JN, Zimmiti G, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, et al. 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):126-34.
109. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45(10):1748-56.
110. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg* 2008;143(12): 1204-12.
111. Eltawil KM, Boame N, Mimeault R, Shabana W, Balaa FK, Jonker DJ, et al. Patterns of recurrence following selective intraoperative radiofrequency ablation as an adjunct to hepatic resection for colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2014;110(6):734-8.
112. Lieu CH, Renfro LA, de Gramont A, Meyers JP, Maughan TS, Seymour MT, et al. Association of Age With Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Analysis From the ARCAD Clinical Trials Program. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2975-82.
113. de Haas RJ, Wicherts DA, Salloum C, Andreani P, Sotirov D, Adam R, et al. Long-term outcomes after hepatic resection for colorectal metastases in young patients. *Cancer* 2010;116(3):647-58.
114. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg* 2010;97(3):366-76.
115. Matsuda A, Matsumoto S, Seya T, Matsutani T, Kishi T, Yokoi K, et al. Does postoperative complication have a negative impact on long-term outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastasis?: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2485-92.
116. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14(3):1151-60.
117. Saiura A, Yamamoto J, Hasegawa K, Koga R, Sakamoto Y, Hata S, et al. Liver resection for multiple colorectal liver metastases with surgery up-front approach: bi-institutional analysis of 736 consecutive cases. *World J Surg* 2012;36(9):2171-8.
118. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301.
119. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliani F, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21(40):1276-86.
120. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(30):309-18.
121. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999;189(3):291-9.
122. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 1996;77(7):1254-62.
123. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Ulrich A, Pfeilschifter I, Waltert A, et al. Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3279-88.
124. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg* 2007;246(2):183-91.
125. Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, DeMatteo R, D'Angelica M, Weiser M, et al. An nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2008;247(2):282-7.
126. Reddy SK, Kattan MW, Yu C, Ceppa EP, de la Fuente SG, Fong Y, et al. Evaluation of peri-operative chemotherapy using a prognostic nomogram for survival after resection of colorectal liver metastases. *HPB* 2009;11(7):592-9.
127. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008;26(10):1635-41.
128. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5344-51.
129. Figueras J, Burdío F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidence from 663 liver resections. *Ann Oncol* 2007;18(7):1190-5.
130. Herman P, Pinheiro RS, Mello ES, Lai Q, Lupinacci RM, Perini MV, et al. Surgical margin size in hepatic resections for colorectal metastasis: impact on recurrence and survival. *Arq Bras Cir Dig* 2013;26(4):309-14.
131. Dhir M, Lyden ER, Wang A, Smith LM, Ullrich F, Are C. Influence of margins on overall survival after hepatic resection for colorectal metastasis: a meta-analysis. *Ann Surg* 2011;254(2):234-42.
132. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg* 2014;259(3):543-8.
133. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023-34.
134. Douillard JY, Tabernero J, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Terwey JH, et al. Survival outcomes in patients (pts) with KRAS/NRAS (RAS) wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) and non-liver-limited disease (non-LLD): Data from the PRIME study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2014;32 Suppl 15:3550.
135. Ciardiello F, Lenz HJ, Kohne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2014;32: Suppl 15:3506.
136. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. 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):2011-9.
137. Yaeger R, Cercak A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014;120(15):2316-24.
138. Baas JM, Krens LL, Guchelaar HJ, Morreau H, Gelderblom H. Concordance of predictive markers for EGFR inhibitors in primary tumors and metastases in colorectal cancer: a review. *Oncologist* 2011;16(9):1239-49.
139. Vakiani E, Janakiraman M, Shen R, Sinha R, Zeng Z, Shia J, et al. Comparative genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2956-62.