

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI  
'FEDERICO II'**

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**Dottorato in Ricerca in Scienze Chirurgiche e  
Tecnologie Diagnostico-Terapeutiche Avanzate  
XXIV ciclo Coordinatore: Prof. A. Renda**

**Tesi di dottorato**

**Il trattamento delle metastasi epatiche da  
cancro del coloretto**

Relatore:

*Chiar.mo*

*Prof. Andrea Renda*

Candidato:

*Dott. Tina Scibelli*

Anno accademico 2010-2011

# INDICE

INTRODUZIONE pg 3-4

STORIA NATURALE pg5-6

CRITERI CORRENTI DI RESEZIONE EPATICA pg 7-8

VALUTAZIONE E INDAGINE PREOPERATORIA pg9-10

TRATTAMENTO PREOPERATORIO pg 11-13

RESEZIONE EPATICA E CRITERI CORRENTI DI RESEZIONE EPATICA pg14-18

FOLLOW UP DOPO RESEZIONE pg 19-20

CHIRURGIA LAPAROSCOPICA DELLE METASTASI EPATICHE pg 22-33

TECNICA OPERATORIA pg34-41

CONCLUSIONI pg 42

## INTRODUZIONE

Il cancro del colon-retto (CRC) è il quarto cancro più comune in Occidente e la seconda causa più comune di mortalità per cancro dopo il tumore al polmone correlati in Europa e Nord America [1,2]. Nei pazienti con cancro del colon retto il fegato è il sito più comune di metastasi a diffusione ematogena. Oltre il 50% dei pazienti con CRC svilupperà metastasi al fegato durante la loro vita [2,3]. Un quarto dei pazienti con CRC primarie si trovano ad avere secondarismi epatici sincroni [4]. Quasi la metà dei pazienti sottoposti a resezione der CRC primitivo probabilmente svilupperà secondarismi epatici metacroni [5]. Metastasi epatiche sincrone si presentano nel 15% dei pazienti, mentre il rischi complessivo di sviluppare metastasi metacrone dopo la resezione della sede primaria è del 13%[1].Questo rischio incrementa a più del 30% in pazienti che presentano linfonodi mesenterici positivi( stadio III) [6]. .

In assenza di alcun trattamento del paziente con metastasi epatiche la probabilità di sopravvivenza a 5 anni è approssimativamente vicino allo 0%.[7]. .

Nonostante i miglioramenti degli agenti biologici e chemioterapici, la sopravvivenza è raramente superiore ai tre anni [8,9].Evidenze basate su numerosi studi retrospettivi e comparativi indicano cha la resezione epatica è l'unico trattamento che consente una sopravvivenza a lungo termine [10]. . La chirurgia epatica con completa resezione della metastasi ha marcatamente migliorato il range di sopravvivenza a 5 anni dal 36% al 58% e a 10 anni dal 23% al 36% [11,12]. .Inoltre la fattibilità della chirurgia epatica è migliorata drammaticamente in considerazione del fatto che la mortalità perioperatoria è meno del 5% in centri ad elevata esperienza.

Nessun trial randomizzato è mai stato eseguito per dimostrare che i pazienti con metastasi epatiche da cancro del colon-retto può essere curata con la chirurgia epatica. Detto questo l'abbondanza di evidenza clinica suggerisce che la cura può spesso segue il trattamento chirurgico. Simmonds et al, 2006[13] mostra che circa il 30% dei pazienti raggiungerà sopravvivenza a 5 anni dopo la resezione del fegato e, anche se una recidiva si verifica tra 5 e 10 anni, il 20% della popolazione sarà comunque ancora vivo a quel punto . Ulteriore ricaduta sembra non verificarsi dopo 10 anni (Tomlinson et al, 2007; Rees et al, 2008) [14]. Questo impressionante controllo del cancro non si osserva nei pazienti che non hanno ricevuto resezione chirurgica, anche quelli con malattia indolente (Goslin et al, 1982). [15].

Infatti un recente studio epidemiologico nel Regno Unito hanno dimostrato che le prospettive di vita dei pazienti con metastasi epatiche coloretali che è andato a resezione non era diverso rispetto ai pazienti in stadio III-(C di Dukes) (Morris et al, 2009) [16].

Quindi sulla base di numerosi studi retrospettivi e comparativa, risulta che la resezione epatica è l'unico trattamento disponibile che consente di sopravvivenza a lungo termine [17]. Esperienze con resezione epatica è associata a un 25% al 51% di sopravvivenza a 5 anni [18,19]. Al contrario, i sopravvissuti cinque anni, con la sola chemioterapia sono aneddotici. Storicamente, solo il 5% -10% dei pazienti con metastasi epatiche coloretali sono stati resecabile, attualmente, con i progressi dei metodi diagnostici e le nuove terapie i tassi di resecabilità sono aumentati del 20% -25% [20].

Emergenti strategie per aumentare la percentuale di pazienti candidati alla resezione chirurgica completa sono state introdotte nella pratica clinica. Chemioterapia neoadiuvante [20], l'embolizzazione preoperatoria della vena porta [21], e two- stage hepatectomy [22] contribuiscono a questo scopo. Tuttavia, anche con queste nuove strategie, la maggior parte dei pazienti con metastasi epatiche coloretali non sono candidati per una resezione curativa.

## STORIA NATURALE

Le metastasi epatiche da cancro del colon-retto portano ad una sopravvivenza media di 5-20 mesi, se non trattata, una sopravvivenza ai due anni è insolita e sopravvivenza a cinque anni è estremamente raro [4-23]. I fattori associati ad uno significato prognostico negativo nei pazienti unresected comprendono : estensione della malattia epatica, la presenza di malattia extraepatica, età del paziente ed i livelli di carcinoembrionario antigene (CEA) [23].

Attualmente i fattori prognostici negativi per le metastasi epatiche da neoplasia del colon retto sono in gran parte stabiliti; pazienti con quattro o più metastasi hanno una outlook peggiore come anche i pazienti con metastasi più grandi e lì dove il tumore primario è scarsamente differenziate o ha un coinvolgimento linfonodale. Presenza di malattia Extraepatica e un elevato livello di CEA e il risultato di un margine di resezione positivo posto chirurgia hanno un significato prognostico negative. Questi fattori emergono dalla maggior parte degli studi che sono stati intrapresi (Simmonds et al, 2006; Rees et al, 2008) [13,14]. . La resezione epatica attualmente è l'unica modalità che ha dimostrato di curare le metastasi al fegato in maniera convincente, anche se i trattamenti ablativi stanno attualmente mostrando qualche promessa (Mulier et al, 2008) [15].

La prognosi è strettamente correlata al grado di sostituzione del fegato da parte del tumore [4,26]. Infatti, Wood et al [26] in uno studio retrospettivo su 113 pazienti intraprese nel Glasgow Royal Infirmary, ha riferito di un anno il tasso di sopravvivenza del 5,7% per i pazienti con malattia epatica diffusa, il 27% per i pazienti con metastasi localizzate ad un lobo epatico e il 60% per i pazienti con metastasi solitaria. Anche quando la resezione epatica viene eseguita con intento curativo [27], il 60% -1 70% dei pazienti svilupperà una recidiva locale a distanza [28].La recidiva si verifica in uguale percentuale a livello intraepatico e in siti extraepatici; 80% di tutte le recidive si verifica entro due anni. La sopravvivenza media dei pazienti con recidiva di malattia è dagli 8 ai 10 mesi senza alcun trattamento [23]. Ripetere la resezione è fattibile in 10% al 15% di questi casi e in pazienti selezionati il tasso di sopravvivenza a 5 anni può raggiungere percentuali dal 15% al 40% .E' considerata *Cura* solo dopo il raggiungimento di 10 anni di sopravvivenza libera da malattia [29].

La sola chemioterapia, sia somministrati per via sistemica che per via regionale, ha un ruolo palliativo e raramente si traduce in un aumento della sopravvivenza. Numerosi studi

retrospettivi hanno esaminato il decorso clinico dei pazienti con metastasi al fegato potenzialmente resecabile trattati con sola chemioterapia. E' stato notato un evidente vantaggio di sopravvivenza per i pazienti sottoposti a resezione curativa rispetto a quelli trattati con la sola chemioterapia [30]. Scheele et al [30] ha esaminato il decorso clinico di 183 pazienti con metastasi epatiche resecate , 62 pazienti con lesioni resecabile che non sono stati sottoposti ad intervento chirurgico e 920 pazienti con malattia non resecabile. La sopravvivenza mediana per i tre gruppi è stata di 30 mesi, 14,2 mesi e 6.9 mesi, rispettivamente. Anche se i pazienti del secondo gruppo sono vissuti più a lungo rispetto a quelli del terzo gruppo, nessun paziente in entrambi i gruppi è sopravvissuto più di cinque anni libero da malattia [29].

Questi scarsi risultati in sopravvivenza nelle metastasi epatiche da cancro del colon-retto non trattati e i continui miglioramenti nella chirurgia epatica forniscono il razionale per resezioni epatiche sempre più aggressiva per il trattamento di questa condizione [31].

## CRITERI CORRENTI DI RESEZIONE EPATICA

Al centro di ogni discussione di tecniche di resezione del fegato sono le questioni legate alle indicazioni e alla resecabilità. E' chiaro per esperienza suffragata dalle prove sopra citata (Simmonds et al, 2006; Rees et al, 2008) [13,14]. che ottimi risultati possono essere ottenuti con la resezione del fegato utilizzando criteri altamente selettivi. Inoltre, le indicazioni sono cambiati notevolmente negli ultimi anni come è stato dimostrato che buoni risultati possono essere raggiunti con una chemioterapia efficace in pazienti precedentemente incurabili (Adam et al, 2009) [32]. L'attuale approccio standard è che la resezione è indicata, a condizione che la malattia possa essere asportato chirurgicamente (compresa la resecabilità della malattia epatica extra), che il fegato residuo sia sufficiente per permettere al paziente di sopravvivere, mentre il fegato rigenera (Simmonds et al, 2006; Rees et al, 2008 ; Adam et al, 2009) [13,24,32]. Infatti il potere unico di rigenerazione del fegato permette epatectomie principali da compiere più volte, con il fegato rigenerante nell'intervallo di tempo tra le operazioni (Wichert et al, 2008) [33]. La determinazione della resecabilità necessita una conoscenza approfondita dell'anatomia del fegato. Sorprendentemente, l'anatomia del fegato non è stata ampiamente compresa fino alla metà del ventesimo secolo.. Couinaud et al (1957) [34]. in Francia descrisse per primo l'anatomia segmentaria del fegato, che è essenziale per la chirurgia epatica moderna. In sostanza, il fegato ha quattro settori e otto segmenti . Ogni segmento ha una vena porta, arteria epatica, e del dotto biliare e rami della vena epatica. Questo significa che possono tutti essere asportati separatamente in partenza per la maggior parte dei segmenti epatici senza compromissioni.

Nel corso degli ultimi due decenni i tassi di sopravvivenza a cinque anni per i pazienti con metastasi epatiche da colon-retto sono quasi raddoppiati dal 30% al 60% [23]. L'introduzione di nuovi agenti chemioterapici e il cambiamento nei criteri di resezione chirurgica sono stati i fattori principali di questo corso [35]. Precedente controindicazioni assolute o relative alla resezione includevano la presenza di malattia extraepatica [17], il coinvolgimento dei linfonodi peduncolo epatico [36], e un margine di resezione inadeguata <1 cm [37]. Tutte le controindicazioni sopra per resezione epatica sono state contestate e che hanno già perso la loro importanza nella selezione dei pazienti per epatectomia [38,39].

Gli attuali criteri concentrasi su ciò che dovrebbe essere lasciato dopo la resezione epatica. Criteri precedenti per la resezione, quali le dimensioni, ubicazione, numero di metastasi intraepatica e la presenza di malattia extraepatica o bilobare sono stati in gran parte abbandonati [23,40,41].

Il concetto di reseccabilità è molto dibattuto da chirurghi del fegato, ma in sostanza l'attuale consenso è che dopo la resezione, il paziente deve avere almeno due segmenti di fegato residuo in continuità. Il parenchima residuo deve essere alimentato da una vena portale e una arteria epatica, e ci deve essere un dotto biliare, che è o può essere fatto per essere in continuità con l'intestino. Inoltre una delle tre principali vene epatiche deve rimanere. Inoltre, il parenchima epatico residuo dovrebbe essere di circa il 20-25% del volume totale del fegato funzionale (Hemming et al, 2003) [42]. . Questo volume epatico residuo (FLR) è calcolato sulla base dello studio radiologico pre-operatorio di imaging ( TC o RM). Ci sono alcuni svantaggi. La sopravvivenza con un FLR del 25% richiede il fegato residuo sia libero da malattia come la cirrosi, la steatosi e al giorno d'oggi, soprattutto, la steatoepatite associata alla chemioterapia (CASH) (Fong e Bentrem, 2006) [43]. I pazienti con un fegato malato richiedono un parenchima residuo più grande per sopravvivere. Tuttavia, un FLR inadeguato inoltre, non è oggi una controindicazione assoluta per la chirurgia. Oggi, la definizione di reseccabilità comprende una resezione completa con margini chirurgici senza tumore (R0 resezione), risparmiando almeno due segmenti epatici avere un afflusso indipendente, deflusso e drenaggio biliare. L'importo del fegato residuo dopo resezione non deve essere inferiore al 20% e il 30% del volume totale del fegato in pazienti normali e cirrotici, rispettivamente. Questo può essere previsto con precisione per tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) durante la valutazione preoperatoria.

## VALUTAZIONE PREOPERATORIA

Indagini pre-operatoria prima di resezione delle metastasi epatiche coloretali sono focalizzati su: (1) determinare la diagnosi, (2) la definizione anatomica della lesione nel parenchima epatico per la pianificazione chirurgica, e (3) escludere meticolosamente malattia extraepatica[44].

## BIOPSIA PREOPERATORIA

Aspirazione con ago sottile (FNA) citologia è un approccio ben definito per la diagnosi. Il beneficio potenziale della FNA in casi sospetti è la conferma della diagnosi citologica, anche se questo può essere efficacemente ottenuto da altri esami, insieme alla storia del paziente. Tuttavia, vi è un potenziale rischio di risultati falsi negativi. Tuttavia, il beneficio di tale esame può essere superato dal grave rischio di disseminazione da parte dell'ago [45,46]. Per queste ragioni, FNA citologia è stato praticamente abbandonato nella valutazione preoperatoria di metastasi epatiche coloretali.

## INDAGINE PREOPERATORIA

Lesione epatica,metastatica di solito può essere differenziato per modalità di imaging, tra cui ecografia, TAC, risonanza magnetica e la tomografia ad emissione di positroni (PET). CT svolge un ruolo fondamentale nella selezione dei pazienti per la resezione epatica.

L'utilizzo di scansioni TC spirale multidetettore ha migliorato la risoluzione e aumentato la sensibilità di rilevare metastasi epatiche coloretalidal 53% al 70% -90% [23,47,48]. Le metastasi epatiche possono essere distinte come lesioni ipodense in fase portale. La TAC può fornire informazioni riguardanti le caratteristiche anatomiche delle lesioni metastatiche e la loro relazione con l'architettura lobare e le principali strutture vascolari. Tuttavia, una TAC non può rilevare lesioni subcentimetriche [23]. Metastasi epatiche coloretali solito rispettano la struttura della capsula del fegato e la struttura dei piani intersegmentale e tendono a comprimere queste strutture distanza. Anche le lesioni di grandi dimensioni che sembrano coinvolgere la vena cava inferiore o il diaframma alla TAC, spesso non lo fanno e queste immagini non dovrebbe precludere l'esplorazione chirurgica [44].

La RM è più utile della TC nella rilevazione di piccole lesioni metastatiche in un fegato grasso, e nel definire la relazione tra le lesioni e il sistema vascolare epatico e l'albero biliare con MR colangiopancreatografia [44]. Tuttavia, ha una sensibilità del 70% al 80% e non offre alcun vantaggio significativo rispetto ad una TAC [23]. Inoltre, la risonanza magnetica e angio TC hanno progressivamente sostituito il più invasivo diretto esame di angiografia epatica.

L'ecografia è un test poco costoso che può identificare piccole lesioni metastatiche all'interno del parenchima epatico. Può fornire le informazioni concernenti le dimensioni del tumore metastatico e il grado di coinvolgimento del fegato. Inoltre, l'ecografia duplex può definire il rapporto del tumore alle strutture ilari, le vene epatiche e la vena cava inferiore. Gli ultrasuoni possono essere utilizzati come modalità di prima linea nella valutazione diagnostica delle metastasi epatiche [44].

Una nuova modalità nella diagnosi delle metastasi epatiche coloretali è PET total-body . Il tracciante più diffuso nella scansione PET è fluoro-18-desossiglucosio (FDG)-PET, un analogo del glucosio, che può procedere lungo la via glicolitica, e si accumula all'interno delle cellule tumorali avidi di glucosio. Una recente meta-analisi ha riportato una sensibilità e specificità per la FDG-PET del 88% e 96%, rispettivamente, per la rilevazione delle metastasi epatiche, e il 90% al 95% per la diagnosi di malattia extraepatica [49]. La combinazione di CT e FDG-PET aumenta la sensibilità e permette la scelta della terapia chirurgica per i pazienti suscettibili di ottenere il massimo beneficio [50]. La principale limitazione di una PET è la ridotta sensibilità nel rilevare le lesioni subcentimetriche, lesioni mucinose , e lesioni che sono state trattate con chemioterapia neoadiuvante [51].

Nel corso degli ultimi due decenni, la laparoscopia è emersa come una nuova modalità diagnostica per i pazienti con tumori maligni del fegato. Quando laparoscopia viene impiegata, una inutile laparotomia può essere evitata nel 78% dei pazienti con malattia non resecabile [51]. In questi casi, la laparoscopia può diminuire la morbilità della chirurgia, e di accorciare il ritardo alla terapia sistemica [52]. La laparoscopia è indicata nei casi in cui i risultati degli studi di imaging sono sospette, ma non diagnostici per il tumore extraepatica, come ingrossamento dei linfonodi o di possibile diffusione peritoneale.

## TRATTAMENTO PREOPERATORIO

### CHEMIOTERAPIA

Il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche è stata senza dubbio trasformato dalla chemioterapia citotossica e più recentemente dagli agenti biologici. Le prime indicazioni della versatilità della chemioterapia è venuto con l'osservazione che la combinazione di fluoropirimidine e oxaliplatino era in grado di convertire i pazienti con malattia irresecabile in resecabile con un ragionevole grado di frequenza (Giacchetti et al, 1999) [53].

Inoltre, il risultato dopo resezione in questi pazienti non era diverso da pazienti che erano fin dall'inizio resecabile. Questa osservazione è stata ripetuta molte volte e ora è ampiamente accettata. Infatti vi è correlazione molto buona tra il tasso di resecabilità in pazienti considerati inoperabili alla presentazione e il tasso di risposta al programma terapeutico (Folprecht et al, 2005) [54]. Infatti, la conversione di operatività viene ora utilizzato come end-point surrogato negli studi sul trattamento del tumore avanzato del colon-retto. Si tratta di un approccio ragionevole, resecabilità e sopravvivenza a 5 anni sono strettamente correlate (Folprecht et al, 2005; Simmonds et al, 2006 [54,13]. . Regimi di chemioterapia attuale tra oxaliplatino e irinotecan, oltre a 5-fluorouracile (5-FU) e leucovorin (LV) hanno raggiunto tassi di risposta più adeguata in metastasi epatiche coloretali, con significativa riduzione della massa malattia in quasi il 50% dei pazienti e una sopravvivenza mediana avvicinando due anni [55]. Nuovi agenti biologici, come quelli contro fattori di crescita epiteliale ed endoteliale vascolare (bevacizumab, cetuximab) hanno aggiunto un vantaggio significativo di sopravvivenza in questi pazienti [56,57].

Il successo nell'uso di chemioterapia combinata nelle metastasi epatiche coloretali ha portato al concetto che questi agenti possono essere utilizzati anche prima di resezione epatica. I risultati dello studio recentemente pubblicato EPOC (Nordlinger et al, 2008) [58]. aggiunge prove a sostegno dell'uso di routine della chemioterapia in tutti i pazienti, mostrando un miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione dell'8% a 3 anni in pazienti che erano operabili all'inizio. In effetti, l'uso di chemioterapia neoadiuvante ha il vantaggio di downstaging del tumore, il rendere una neoplasia resecabile precedentemente non operabile. Questo approccio può valutare la risposta del tumore alla chemioterapia, come la risposta iniziale alla chemioterapia è fortemente predittiva di un favorevole esito a

lungo termine [59,60]. Lo sviluppo di steatoepatite è una complicanza della chemioterapia pre-operatoria, il che si traduce in un aumento significativo della mortalità postoperatoria [61].

## CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

L'utilizzo della chemioterapia preoperatoria può esercitare un effetto downsizing sui tumori metastatici, in tal modo si può eseguire un intervento chirurgico non appena la resecabilità è tecnicamente fattibile. Secondo l'esperienza di Paul Brousse [62], moderni regimi chemioterapici permettono al 12,5% dei pazienti non operabili con metastasi epatiche coloretali di essere salvato da una resezione epatica. Questa strategia può offrire una possibilità di sopravvivenza a lungo termine (33% a cinque anni e il 22% a 10 anni) con un basso rischio operatorio. È interessante notare che questa strategia comporta l'ampio uso di epatectomia a ripetizione e resezioni extraepatiche, nel tentativo di sradicare tutti i tumori. Attualmente la maggior parte i rapporti suggeriscono che FU infusione / BT con oxaliplatino e / o irinotecan sono i protocolli più efficaci a tale scopo [47,63]. Tuttavia, anche se i tassi di risposta sono molto alti se usato come terapia di prima linea, i tassi di risposta per la terapia di seconda linea sono molto bassa [47,64]. Pertanto, i tumori che progrediscono durante la chemioterapia di solito hanno una bassa probabilità di diventare operabile con chemioterapia di seconda linea.

La chemioterapia neoadiuvante può essere utilizzata anche tramite infusione arteriosa epatica (HAI) con alti tassi di risposta, come terapie di prima o di seconda linea [65]. I pazienti con lesioni metastatiche confinata al fegato, senza ascite o ittero, sono i candidati ideali [66]. I dati preliminari provenienti da diversi studi clinici con oxaliplatino o irinotecan via HAI sono stati promettenti [67]. Tuttavia, HAI è raramente utilizzata al di fuori centri di cura specializzati, a causa delle limitate competenze, elevati costi di pompe di infusione, e le preoccupazioni in corso per quanto riguarda la morbilità a causa di complicanze da catetere, in particolare colangite sclerosante [68].

## EMBOLIZZAZIONE DELLA VENA PORTA

L'embolizzazione della vena porta (PVE) è un'altra modalità utilizzata in fase preoperatoria per pazienti in cui è prevista l'estensione della resezione del fegato per risultato di parenchima residuo inferiore al volume ottimale epatico funzionale del 25% al 40%, necessario per evitare il fallimento post-operatoria del fegato [35,69]. Questa tecnica, che induce atrofia ipsilaterale e ipertrofia controlaterale, viene utilizzato per espandere il numero di pazienti sottoposti a epatectomia curativa per metastasi epatiche coloretali. Gli agenti più comunemente usati per l'embolizzazione sono particelle di spugna di gelatina (Gelfoam) con l'olio iodato (Lipiodol), cianoacrilato, alcool, colla di fibrina, o spugna di gelatina, e sono di solito somministrata per via percutanea [23,70]. La quantità di tessuto epatico guadagnato è circa il 15% del volume totale del fegato, e il tempo di rigenerazione massimo 3-9 settimane [71].

Azoulay et al [70] hanno riportato su un gruppo di 30 pazienti che sono stati ritenuti non ammissibili per la resezione del fegato perché il fegato residuo stimato è stato considerato troppo piccolo. Questi pazienti sono stati sottoposti PVE con minima morbilità e mortalità. PVE ha notevolmente aumentato il volume epatico residuo, rendendo possibile la resezione epatica in 19 pazienti (63%), con bassa morbilità e mortalità e tasso di sopravvivenza simile ai pazienti non sottoposti PVE. In conclusione, PVE seguita da resezione epatica rappresenta two stage hepatectomy : atrofia progressiva della zona embolizzato, che innesca l'ipertrofia compensatoria del futuro parenchima residuo, seguita da resezione del fegato. Pertanto, PVE aumenta la resecabilità delle metastasi epatiche coloretali con un beneficio di sopravvivenza comparabile a quella ottenuta con la resezione epatica primaria.

Diversi svantaggi di PVE sono emersi da molti dati raccolti a. Trombosi, e / o migrazione del emboli al lobo epatico controlaterale, emobilia, emoperitoneo, e insufficienza epatica transitoria, sono le complicazioni che si verificano nel 10% dei casi e possono essere facilmente gestiti [69]. Un altro effetto collaterale è la possibilità che PVE può stimolare la crescita di tumori del lobo epatico controlaterale, anche se questo deve essere ancora chiarito [72]. Un modo di contrastare questo effetto è la somministrazione di chemioterapia concomitante subito dopo PVE, il cosiddetto "interterm chemioterapia" [23].

## RESEZIONE EPATICA

Nel corso degli ultimi due o tre decenni, un approccio aggressivo chirurgico è stato seguito per il trattamento delle metastasi epatiche coloretali, basata sul fatto che il fegato è il primo sito di metastasi isolate per il cancro del colon-retto. Questo trattamento diretto delle metastasi epatiche impedisce la diffusione delle malattie dal fegato ad altri siti [73]. Il ruolo della resezione epatica come un trattamento efficace per le metastasi epatiche coloretali è stata fondata nel 1988 dal Registro delle metastasi epatiche [9]. In una rassegna retrospettiva su 859 pazienti con metastasi epatiche coloretali che sono stati trattati chirurgicamente tra il 1948 e il 1985, a cinque anni il tasso di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia era del 33% e il 21%, rispettivamente. Insieme al graduale miglioramento delle tecniche di imaging, una migliore comprensione dell'anatomia del fegato, affinamenti recenti tecniche chirurgiche, e il continuo progresso nelle cure pre e post-operatoria, il tasso di mortalità post-operatoria dopo epatectomia è stato ridotto a <3% e a cinque anni il tasso di sopravvivenza dopo resezione delle metastasi epatiche coloretali ha raggiunto il 26% -58% [10,39].

Inizialmente, la resezione del fegato si è basata sul sistema anatomico descritto nei primi anni 1950 da Couinaud [74], che ha definito le divisioni intraepatica dei vasi sanguigni e dei dotti biliari. Tuttavia, c'era una significativa confusione per quanto riguarda la descrizione dell'anatomia del fegato e resezioni epatiche fino a quando il primo sistema terminologico universalmente accettato è stato introdotto. Il "Brisbane 2000 terminologia di anatomia e resezioni del fegato" [75] si è basato sulla anatomia interna e descrive i diversi livelli di divisione dei segmenti del fegato, oggi, ha guadagnato ampi consensi tra gli specialisti del fegato.

Lo scopo principale della resezione epatica è quello di resecare il tumore con un sufficiente margine senza tumore, mentre conserva quanto più parenchima normale possibile. Le resezioni epatiche sono eseguite regolarmente lungo i piani anatomici segmentari del fegato [47]. Un approccio alternativo è una resezione non anatomica o a cuneo, la rimozione di un minor volume di fegato con ridotta morbilità e mortalità postoperatoria. Tuttavia, questo comporta un rischio più elevato di margini di resezione positivi [60]. Tuttavia, in una recente serie in cui sono state eseguite resezioni atipiche per singola piuttosto che multiple lesioni, l'incidenza dei margini di resezione positivi era equivalente sia per la resezione a

cuneo che per la resezione segmentaria (8,3%), e la sopravvivenza a cinque anni era equivalente in entrambi i gruppi [76].

L'ecografia intraoperatoria può delineare l'anatomia interna del fegato, comprese i vasi intraepatici, e permette che la resezione epatica sia eseguita in modo più sicuro ed anatomico. Inoltre, l'ecografia intraoperatoria può identificare i siti extraepatici della malattia, come i linfonodi infiltrati l'asse celiaco e l'ilo del fegato, o depositi nella cavità peritoneale [77]. Siti extraepatici di malattia nella cavità peritoneale conferiscono uno svantaggio significativo in termini di prognosi, mentre un'eccellente sopravvivenza a cinque anni (20% al 48%) può essere raggiunto con metastasi polmonari con una resezione R0 [78]. C'è una varietà di tecniche e dispositivi utilizzati per la resezione epatica, compresa la tecnica dello schiacciamento con clamp, Cavitron aspiratore chirurgico ad ultrasuoni (CUSA, Covidien, Mansfield, MA, Stati Uniti), Hydrojet (Hydro-Jet, Erbe, Tubinga, Germania), e dispositivi a tenuta bipolare. Tra questi, la tecnica del clamp rimane il più efficiente in termini di tempo di funzionamento ridotto, perdita di sangue e costi totali [79].

## MALATTIA SINCRONA

Metastasi epatiche sincrone si verificano in circa il 20% -30% dei tumori coloretali di nuova diagnosi, e presentano un problema difficile nella gestione di questi pazienti [9]. Un consenso non è stato raggiunto, sui tempi di resezione chirurgica dei secondarismi epatici e del tumore primitivo del colon-retto. Tradizionalmente, questi pazienti sono stati trattati con un secondo intervento a 12-16 settimane dopo la resezione del tumore primario [80]. Il vantaggio di questo approccio è che esso fornisce uno stress chirurgico minore per il paziente, poiché l'incisione utilizzata nelle due operazioni è diversa [23]. Tuttavia, con i progressi nella cura perioperatoria e il continuo miglioramento per quanto riguarda la morbilità e mortalità post-operatoria dopo resezione del fegato, oggi la maggior parte dei ricercatori supportano la resezione simultanea [81,82]. In realtà, i pochissimi lavori nell'ultimo decennio si oppongono ancora fortemente alla procedura simultanea.

Oggi, una resezione simultanea è preferibile quando vi è un tumore primitivo del colon destro, o qualora è presente una singola lesione epatica, mentre una resezione messa in scena è spesso fatta in caso di primarie del retto, del fegato o secondarie multiple [47]. Tuttavia, nessuna indicazione reale o controindicazioni esistono per la resezione simultanea di metastasi epatiche, e sembra che la decisione finale dipende dall'esperienza del chirurgo e lo

stato fisico del paziente. In generale, i risultati della resezione simultanea sono paragonabili alla resezione in stage termini di morbilità e mortalità; la resezione simultanea inoltre offre il vantaggio di completare il controllo locale della malattia in un unico procedimento, permettendo l'uso della chemioterapia adiuvante per le micro metastasi sistemiche [83].

#### MODALITA' ABLATIVA A LIVELLO LOCALE, IN COMBINAZIONE CON RESEZIONE EPATICA

La modalità ablativa a livello locale, come l'ablazione con radiofrequenza (RFA) [84], la crioterapia [85], o ultrasuoni focalizzati ad alta intensità [86], può essere utilizzato in combinazione alla resezione epatica, per offrire un trattamento curativo in pazienti con tumori non operabili. RFA è la modalità più utilizzata. L'obiettivo di un approccio combinato è di resecare il grosso del carico metastatico e utilizzare per l'ablazione per lesioni residue più piccoli, per ottenere uno status R0, preservando al tempo stesso parenchima epatico adeguate per evitare il fallimento post-operatoria epatica [87]. Secondo l'esperienza del MD Anderson Cancer Center [84] nel approccio combinato per neoplasie epatiche avanzate (72% erano metastasi epatiche coloretali), la mortalità e morbilità perioperatoria erano 2,3% e 19,8%, rispettivamente. Inoltre, i pazienti con secondarismi da CRC hanno mostrato una sopravvivenza mediana di 37,3 mesi attuariale. Gli autori sottolineano che il volume epatico residuo funzionale deve essere valutato accuratamente per evitare l'insufficienza epatica fatale dopo l'intervento, che è abbastanza comune in questo approccio combinato. L'uso di RFA, in combinazione con resezione chirurgica permette al chirurgo epatico per l'ablazione di piccole lesioni durante la rimozione di quelli più grandi. RFA combinata con epatectomia è ben tollerata dai pazienti e aggiunge complessità e morbilità minima per l'operazione. Tuttavia, RFA è inferiore alla resezione per il controllo locale delle lesioni metastatiche, diffusione sistemica, e sopravvivenza a lungo termine. Infatti, vi è un tasso di recidiva locale superiore associata a RFA che con resezione, con conseguente inferiore tasso di sopravvivenza libera da malattia [35]. Pertanto, per il trattamento delle metastasi epatiche solitarie, l'applicazione della RFA non può essere consigliata in primo luogo [88]. D'altra parte, RFA può essere utilizzata come trattamento palliativo delle metastasi non resecabile, in quanto garantisce una migliore sopravvivenza rispetto alla chemioterapia [35]. Le uniche limitazioni nell'uso della RFA e alle altre

modalità ablativa a livello locale sono le dimensioni della lesione e la sua posizione vicino ai principali strutture vascolari e biliari [47].

## METASTASI BILOBARE

La gestione delle metastasi epatiche bilobare dimostra i vantaggi di un approccio multidisciplinare, con uno step-by-step strategia e ristadiatione a intervalli regolari, per ottenere una resezione completa nella maggior parte di questi pazienti. Il significato prognostico della distribuzione bilobare di metastasi multiple è controversa. Alcuni ricercatori riportano la distribuzione bilobare come fattore prognostico negativo [9], mentre altri sostengono l'idea che la distribuzione bilobare non influenzi la sopravvivenza globale dei pazienti [8,10]. Infatti, il volume del tumore totale di metastasi al fegato sembra avere una forte influenza sulla sopravvivenza rispetto al numero o la posizione delle lesioni metastatiche [89].

La resezione chirurgica deve essere eseguita solo se tutto il carico di metastasi del fegato può essere rimosso (R0 resezione). In caso di coinvolgimento dei linfonodi nel peduncolo epatico, con conferma all'esame istologico estemporaneo deve essere eseguita una estesa linfadenectomia dal ilo epatico all'asse celiaco. Inoltre, nei pazienti che hanno più di tre lesioni metastatiche scarsamente differenziate in segmenti IV e V, una routinaria linfadenectomia estesa del peduncolo epatico sembra giustificata [90,91].

In generale il coinvolgimento del linfonodo epatico è un fattore prognostico negativo di sopravvivenza [9], ma secondo uno studio multicentrico dalla Association Francaise de Chirurgie, a cinque anni il tasso di sopravvivenza dei pazienti con coinvolgimento dei linfonodi peduncolo epatico sottoposti a linfadenectomia è stata del 12%, rispetto al previsto 0% al 2% senza resezione [10].

La presenza di malattia extraepatica non è più una controindicazione alla resezione epatica. Recentemente, risultati incoraggianti sono stati riportati in pazienti trattati per metastasi epatiche e carcinosi peritoneale [92]. Tuttavia, questo approccio è adatto solo per il team di esperti con esperienza in chirurgia epatica e chemioterapia intraperitoneale [91].

## TWO-STAGE HEPATECTOMY

Lo scopo di questo approccio è quello di raggiungere in due fasi una resezione completa delle metastasi nei casi inizialmente considerati non operabili. In questi casi, una epatectomia sola avrebbe lasciato troppo piccolo un fegato residuo dopo l'intervento chirurgico, con un alto rischio di insufficienza epatica dopo l'intervento [91]. In due stadi epatectomia il maggior numero possibile di tumori sono resecati prima, e le rimanenti sono tumori resecati in una seconda procedura dopo un periodo di rigenerazione del fegato [22]. Lo scopo della prima resezione epatica epatectomia primo è quello di rendere la seconda potenzialmente curativa. La two stage hepatectomy permette al chirurgo di raggiungere questo obiettivo attraverso la resezione del maggior numero possibile di lesioni epatiche o attraverso la riduzione del carico metastatico dal lobo epatico meno invaso, lasciando l'altro da resecare dopo la rigenerazione. La chemioterapia neoadiuvante viene somministrata dopo la prima operazione, a tre settimane dopo l'intervento, in modo da non interferire con la rigenerazione iniziale del fegato. L'intervallo abituale tra i due stage dovrebbero essere di solito circa 4 mesi, (2-14 mesi), in funzione dei progressi della rigenerazione del fegato [22]. I pazienti con metastasi epatiche multiple bilobare e un fegato residuo futuro troppo piccolo potrebbero essere trattati precludono con una procedura in due fasi con l'utilizzo di embolizzazione della vena porta [91]. Questo approccio può essere utilizzato anche al momento della colectomia quando più lesioni epatiche sincrone una singola curativa epatectomia. In questi casi, una resezione limitata del carico metastatico di un emifegato potrebbe essere fatto allo stesso tempo come la colectomia, lasciando la seconda epatectomia più importante da fare in una seconda fase [91].

## FOLLOW UP DOPO RESEZIONE

I pazienti che sono stati sottoposti a resezione di metastasi epatiche CRC vengono monitorati per identificare recidiva precoce che può essere suscettibile di resezione a scopo curativo. Maggior parte dei pazienti sottoposti a esame fisico seriale, livelli sierici di CEA, radiografia del torace, e TC dell'addome superiore e inferiore ogni 3 o 4 mesi per i primi due anni e poi ogni 6 mesi per i successivi cinque anni [44]. La maggior parte dei pazienti sopravvissuti dopo resezione epatica presenta una recidiva epatica o ai polmoni. Il fegato è il sito di recidiva nel 45% al 75% dei casi dopo resezione epatica [5], e questo spiega il fatto che la maggior parte dei regimi chemioterapici indirizzati prevalentemente al fegato.

## CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

La chemioterapia post-operatoria dopo resezione completa della malattia metastatica può portare a un miglioramento nella prognosi a lungo termine. L'ultimo decennio è stato contrassegnato con cambiamenti significativi nelle opzioni disponibili per questo gruppo di pazienti. Oltre al 5-FU, che è stato utilizzato a partire dal 1996, molti nuovi farmaci sono stati introdotti sul mercato per il trattamento del cancro coloretale metastatico (2006): irinotecan, oxaliplatino, capecitabina, bevacizumab e cetuximab. Pertanto l'efficacia di regimi di trattamento è sostanzialmente aumentato [44]. La chemioterapia adiuvante è usata per aumentare la sopravvivenza e diminuire il tasso di recidiva. Recentemente, il primo studio clinico randomizzato di Portier et al [93], sul trattamento chirurgico da solo rispetto alla chirurgia più chemioterapia adiuvante, ha dimostrato chiaramente che la chemioterapia adiuvante ha un beneficio per i pazienti con metastasi epatiche coloretali. In questo studio, 173 pazienti sono stati randomizzati e assegnati alla chirurgia e osservazione o alla chirurgia più 6 mesi di chemioterapia adiuvante sistemica. I risultati hanno mostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da malattia a cinque anni nel gruppo chirurgia più chemioterapia rispetto alla sola chirurgia (33,5% vs 26,7%), con una tendenza generale verso una migliore sopravvivenza a cinque anni. La chemioterapia adiuvante non diminuisce il tasso di recidiva metastatica nel fegato residuo dopo resezione [94]. Infatti, secondo un altro studio [95], nei pazienti con completa

risposta clinica alla chemioterapia evidenziata allo studio TC, recidive locali sono state osservate nel 78% ad un anno dopo l'intervento chirurgico, a causa delle cellule tumorali non visibili, ma vitali o a malattia microscopica.

## RESEZIONE EPATICA RIPETUTA

Come menzionato nella sezione di storia naturale, la maggior parte dei pazienti con metastasi epatiche coloretali (55% -60%) svilupperà la malattia recidiva nel fegato entro i primi due anni dopo l'intervento, nonostante le modalità di trattamento che hanno ricevuto [28]. Per questi pazienti, l'unica possibilità di prolungare la vita sarebbe ripetere la resezione, di solito in combinazione con una terapia ablativa a livello locale (RFA). I risultati della ripetizione di resezione curativa sono paragonabili alla prima resezione [23]. L'unico problema con una seconda o terza resezione sullo stesso paziente è aumentata difficoltà tecnica. Resezione ripetute portano a morbilità e mortalità perioperatoria dal 5% - 7% al 20% -39%, rispettivamente [41,96]. Pertanto, epatectomia ripetuta fornisce simile sopravvivenza a lungo termine della epatectomia primaria, senza aumentare la morbilità e mortalità perioperatoria [97]. Infatti, Pessaux et al [98] ha dimostrato che, nel complesso di cinque anni i tassi di sopravvivenza dopo l'epatectomia prima, seconda e terza sono simili: 33%, 21% e 36% rispettivamente.

Ci sono una serie di fattori prognostici a determinare l'idoneità del paziente e probabile successo dopo una terza epatectomia. Questi fattori sono: la natura curativa delle prime due epatectomie, un intervallo di più di un anno tra le due procedure, il numero di tumori ricorrenti, i livelli sierici di antigene carcinoembrionario, e la presenza di malattia extraepatica [99,100]. I migliori candidati per le resezione epatiche ripetute sono pazienti con un tumore a basso carico, nessuna malattia extraepatica, e la rimozione di tutto il carico metastatico visibile durante seconda la epatectomia [88]. Tuttavia, il ruolo di resezione epatiche ripetute in pazienti con recidiva intraepatica rimane ancora controversa, a causa della discutibile beneficio di sopravvivenza e dell'aggiungere rischi di ripetuti interventi chirurgici.

## TECNICA OPERATORIA

La tecnica operatoria per metastasi epatica è diventata sempre più raffinata e sicura. La prova migliore a sostegno di questo proviene da alcuni studi multicentrici. Uno di questi grandi studi multicentrico trial con l'obbligo di registrazione degli obiettivi hanno mostrato che nei pazienti con up-front malattia resecabile con quattro metastasi o meno la mortalità a 30 giorni da ogni resezione epatica maggiore è inferiore all'1% (Nordlinger et al, 2008)(58). Questa percentuale è inferiore per esempio alla mortalità operatoria associata a resezione del colon-retto (Guillou et al, 2005)(101). La caratteristica principale nel ridurre le complicanze e la mortalità è quasi certamente correlata alla riduzione della perdita ematica, sebbene la maggior parte dei dati in realtà provengono da studi di tumore epatocellulare (Pamecha et al, 2009)(102). Utilizzando le moderne tecniche la maggior parte dei pazienti con una resezione del fegato semplice non richiede trasfusioni di sangue e il cross-matching di sangue ora non è più di routine. È importante rendersi conto che la chirurgia del fegato necessita di un approccio di squadra in cui l'anestesista è un membro fondamentale della squadra. Il flusso di sangue al fegato può essere facilmente controllato occludendo l'afflusso ematico dal bordo libero del piccolo omento in cui la vena porta e le arterie epatiche corrono. Pertanto sanguinamento dal fegato una volta clampato l'afflusso dalla vena porta e arteria epatica può provenire solo dalle vene epatiche, che sono in continuità con la vena cava, senza interposizione di valvole. Quindi se la pressione venosa centrale e la pressione nella vena cava è bassa e il fegato è mobilizzato e tirato verso l'alto allora anche un'apertura in una vena epatica non dovrebbe dar luogo a sanguinamento (Wang et al, 2006)(103). Questo può essere dimostrato di essere così in pratica. Se una grossa vena si apre inavvertitamente, molto spesso il sangue oscilla semplicemente nella vena aperta perché la differenza di pressione tra la vena e l'aria è praticamente zero. Questo permette, in sostanza, una chirurgia senza sangue. Molto spesso una completa occlusione del flusso non è necessaria. In corso di una epatectomia destra è normale dividere l'afflusso al fegato destra o extra-epatico o intra-epatico (Cresswell et al, 2009)(104). Questo ha l'effetto di privare il fegato a destra di gran parte del suo apporto di sangue. Queste strutture importanti possono essere divisi da sutura a mano ma negli ultimi anni la stragrande maggioranza dei chirurghi del fegato hanno iniziato ad usare suture meccaniche. Questi dispositivi permettono la divisione dei peduncoli vascolari rapido e sicuro. Il problema principale della chirurgia epatica è che si tratta di un organo solido parenchimale. Numerose tecniche sono disponibili

per la resezione del parenchima epatico . Storicamente resezioni epatiche sono stati eseguiti da ciò che è stato opportunamente chiamata digitoclasia , per cui il fegato viene letteralmente schiacciato tra le dita (Pamecha et al, 2009)(102). Questa tecnica lascia alcune delle strutture più robuste vascolare intatto e questi potrebbero essere controllato e diviso con altri mezzi. Tuttavia questo non controlla piccoli vasi o vene epatiche fragile da cui la maggior parte sanguinamento si verifica. Questa tecnica grossolana e imprecisa è stata sostituita dall' utilizzo di una varietà di tecniche di frantumazione e di bloccaggio utilizzando semplici strumenti chirurgici

## CHIRURGIA LAPAROSCOPICA DELLE METASTASI EPATICHE

I benefici della chirurgia laparoscopica nel management di numerose patologie chirurgiche sono stati riconosciuti. Con l'introduzione di nuove tecnologie e l'acquisizione di skills laparoscopici più avanzati un incredibile numero di procedure sono attualmente eseguibili.

Molti studi mostrano un vantaggio nell'uso della tecnica laparoscopica comparata con quella open per svariati motivi: un ridotto uso di analgesici per il controllo del dolore post operatorio, una degenza ospedaliera più breve, una più pronta ripresa della motilità gastrointestinale e un più veloce ritorno alla normalità delle transaminasi sieriche.

[105,106]. Nelle ultime due decadi la laparoscopia ha mostrato la sua utilità nel trattamento chirurgico degli organi cavi addominali sia in regime di emergenza sia di elezione. Più recentemente l'approccio laparoscopico sta avendo sempre più spazio mostrando di poter essere eseguita anche per il trattamento chirurgico di organi parenchimosi come il surrene, milza e pancreas. L'approccio laparoscopico è considerato il gold standard per resezioni coloretali ed è associata a una bassa morbilità e una bassa mortalità nonché a una riduzione della degenza postoperatoria[107,108]. . L'uso però della tecnica laparoscopica nel trattamento delle CRLM è stato fortemente ritardato a causa delle difficoltà tecniche e del rischio di sanguinamento e nonché da dubbi da più parti sollevati sulla valenza oncologica della tecnica. [109]. Infatti la chirurgia laparoscopica del fegato ha impiegato molto tempo per ottenere popolarità nella comunità scientifica ed anche ora essa è limitata a pochi centri di eccellenza, dove è essenzialmente utilizzata per eseguire resezioni minori. Negli ultimi anni c'è stato un grande interesse nella chirurgia epatica laparoscopica o mininvasiva. Il fegato a prima vista può non sembrare una situazione ideale per la chirurgia laparoscopica

dato che il campione di resezione può essere di dimensioni abbastanza rilevante. Ci sono tuttavia alcune caratteristiche, che rendono la chirurgia laparoscopica del fegato vale la pena prendere in seria considerazione. La maggior parte dei casi si tratta di resezione senza ricostruzione e questo è certamente il caso della stragrande maggioranza delle resezioni per metastasi. Nella chirurgia laparoscopica è la ricostruzione dei vasi sanguigni intestinali o con necessità di sutura intra-corporea, che può rendere la procedura tecnicamente molto impegnativa. Inoltre, anche se il campione del fegato può essere di grandi dimensioni, può essere distorto in modo relativamente semplice, quando sono immessi in un sacchetto adatto all'estrazione laparoscopica. Anche un campione di epatectomia destra può essere rimosso attraverso una relativamente piccola incisione addominale. Resezione epatica laparoscopica è, in generale, tecnicamente più impegnativi rispetto all'approccio aperto. Come tale, resezione epatica della porzione centrale del fegato sono per la maggior parte dei casi eseguiti in open. I segmenti 2 e 3, e 5 e 6 sono l'ideale per l'approccio laparoscopico. Negli ultimi anni numerosi report hanno mostrato risultati incoraggianti riguardanti l'uso della tecnica laparoscopica nelle resezioni epatiche per neoplasia in termini di fattibilità ed efficienza della tecnica conducendo a un graduale aumento dell'uso dell'approccio mininvasivo. [110,111]. Nel 1992, Gagner et al riportano la prima resezione epatica laparoscopica complessa per un'iperplasia nodulare focale di 6 centimetri di usando dissektore ad ultrasuoni, dissektore monopolare e clips 26 Tre anni dopo nel 1995, Ferzli et al riporta l'escissione di un adenoma epatico di 8 - 9 cm (resezione non anatomica del segmento IV) usando un dissektore ad ultrasuoni ed una stapler vascolare [112]. . La prima resezione anatomica completata con successo laparoscopicamente è riportata nel 1996 da Azagra et al, i quali eseguirono una bisegmentectomia del II e III segmento per un adenoma 28 Un ulteriore caso pubblicato nel 1998 [113]. riporta il trattamento completamente laparoscopico di una lesione da HCC in un uomo di 62 con un follow up libero da malattia per due anni. Da allora numerosi reports hanno registrato risultati incoraggianti per questa tecnica ma gli specialisti dell'advisory committee to the National Institute of Clinical Excellence sostengono che le resezioni epatiche dovrebbero essere eseguite in centri di eccellenza con capacità avanzate in resezioni epatiche e nell'uso della tecnica laparoscopica. Centri di eccellenza si sono attrezzati con personale qualificato nell'uso della laparoscopia in previsione del sempre crescente applicazione della tecnica minivasiva alla patologia epatica. Recentemente, gli articoli pubblicati indicano che resezione epatica laparoscopica per metastasi epatiche coloretali sono ora

eseguite in pazienti selezionati i con sempre maggiore frequenza [1]. Tra le maggiori preoccupazioni circa la resezione laparoscopica per metastasi del cancro del colon-retto sono possibili aderenze da precedenti operazioni intra-addominale e l'integrità oncologica della resezione. Tuttavia, i dati emergenti sono a sostegno resezione epatica mini invasiva per metastasi epatiche da CRC. In una recente revisione della letteratura mondiale sulle resezioni laparoscopiche epatiche in oltre 2.800 pazienti, il 50% delle resezioni epatiche mininvasive sono state per neoplasia, di cui, il 35% sono state per le metastasi epatiche coloretali cancro [114]. Comunque alcuni aspetti sono ancora causa di resistenza, suscitano discussione e richiedono giustificazione nello shift dalla tecnica open alla laparoscopica. Questi aspetti possono essere sintetizzati nella fattibilità, sicurezza, efficienza e fattibilità economica dell'uso della laparoscopia.

**1) Fattibilità:** La laparoscopia è universalmente riconosciuta come tecnica complessa, difficile e articolata, dove molteplici difficoltà tecniche possono essere incontrate. Certamente le elementari manovre eseguite in chirurgia aperta (incluse palpazioni, mobilizzazione, controllo vascolare e controllo della trancia di resezione) sono considerati difficili da riprodurre laparoscopicamente. Molte series hanno già confermato tassi di conversione accettabili. Il tasso di conversione si attesta intorno all'8,1% in series, dove la più comune procedura è la wedge resection 35,1%, segmentectomy 21,7%, left lateral segmentectomy 20,% e formali epatectomie destre costituiscono meno del 4% [115]. Uno studio retrospettivo di Jai Young Cho valuta la fattibilità della resezione laparoscopica per segmenti postero superiori e anterolaterali e riporta su una casistica di 82 pazienti un tasso di conversione del 5% [116]. Brice Gayet et al pubblica una series di 42 resezioni destre includendo emiepatectomie destre allargate con un tasso di conversione del 14% (6 di 42casi) [117]. Mentre Dagher et al su 20 epatectomie maggiori riporta un tasso di conversione del 10% 32 Più recentemente nessuna conversione fu riportata da Abu Hilal in 30 epatectomie sinistre. 33 Molti studi riportano un tasso di conversione inferiore al 10% confermando la fattibilità delle resezioni laparoscopiche. La causa principale di conversione è stata la difficoltà a controllare il sanguinamento [118,119,120]. Ciononostante non c'è associazione tra sanguinamento intraoperatorio ed aumento di morbilità e mortalità. Con l'utilizzo di più moderni devices atti a dominare il sanguinamento, il tasso di conversione legato al bleeding nelle ultime pubblicazioni è tendenzialmente diminuito. I pochi studi con

un tasso di maggiore del 10% sono quelli che riportano esclusivamente o essenzialmente il trattamento di lesione maligne. Comunque quando le resezioni laparoscopiche sono confrontate con le resezioni open (a parità di numero e sede di lesione e di Childs-Pugh scores) come nel lavoro di Laurent et al [121]. le LLR sono associate a una più bassa frequenza di ascite postoperatoria e liver failure. Questo potrebbe essere attribuito alla integrità dei circoli collaterali superficiali lungo la parete addominale e del legamento rotondo e la minore manipolazione del parenchima epatico Ulteriore esperienza con resezioni epatiche maggiori e un attenta selezione dei pazienti può aiutare ad ottenere tassi di morbilità più bassi. Tutti questi dati confermano la fattibilità della chirurgia laparoscopica applicata al fegato. È comunque riconosciuta la necessità di una larga esperienza ed un avanzata conoscenza della tecnica laparoscopica per manipolare gentilmente il fegato eseguire suture e applicare rapidamente ed efficacemente apparecchi laparoscopici oltre ad una vasta ed esaustiva conoscenza della anatomia del fegato.

Uno dei punti deboli è la mancanza di opportunità di training , un sistema a steps iniziando dalle segmentectomie seguite dalle resezioni sinistre che crediamo più semplici dal punto di vista anatomico permetterebbero al chirurgo di prendere familiarità con la tecnica e lo strumentario laparoscopico nonché con la transezione del parenchima. Dopo aver eseguito un buon numero di resezioni totalmente laparoscopiche l'approccio alle resezioni maggiori può essere eseguito.

**2) Sicurezza:** La sicurezza è condizione fondamentale di ogni procedura per ottenere popolarità. Nella chirurgia laparoscopica tre punti chiavi sono legati alla sicurezza nell'applicazione della tecnica laparoscopia: gas embolismo, il seeding di cellule metastatiche in peritoneo o nei siti dei port e l'emorragia intraoperatoria.

#### Gas embolismo

La pregressa esperienza della chirurgia epatica open insegna che una pressione venosa centrale bassa (CVP) 0-5 cm H<sub>2</sub>O, ottenuta attraverso la combinazione di ridotto in take di fluidi, posizione del paziente e tecniche anestesilogiche , riduce la perdita di sangue intraoperatoria e la necessità di trasfusione [122]. Il rischio di gas embolismo associato al sanguinamento dalle vene sovra epatiche è una ben conosciuta potenziale complicanza Il rischio è sensibilmente più alto in laparoscopia considerando le altre pressioni intraddominali in seguito a pneumoperitoneo [ 123,122].

Malgrado ciò in una esaustiva review della letteratura sono stati trovati solo due casi di gas embolismo severo[124]. Entrambi i casi furono descritti in concomitanza dell'uso dell'argon beam. [124]. Biertho e colleghi 40 hanno riportato ulteriori due casi di possibile embolismo dopo 186 resezioni epatiche laparoscopiche. Un recente studio su animali, effettuato durante left lobectomie laparoscopiche e laparotomiche [125]. (Schmandra et al) ha confrontato le relative incidenze e conseguenze del gas embolismo. Questo studio dimostra che rispetto ai numerosi casi di gas embolismo durante la laparoscopia, diagnosticati con eco- cardio- transesofageo, c' erano solo pochi casi di con manifestazioni cliniche molto probabilmente a causa della alta solubilità del carbon dioxide usato per il pneumoperitoneo.

Il target è di beneficiare di una pressione positive intra addominale come fattore emostatico addizionale permettendo una chirurgia relativamente esangue con una CVP sicura. Comunque una accurata dissezione evitando lesioni ai grossi vasi dovrebbe essere eseguita.

**3) Efficienza:** L'efficienza di una procedura si misura valutando la sua abilità ad ottenere buoni risultati a breve e lungo termine. Nel contesto della chirurgia del cancro questa riflette l'abilità di eseguire l'intervento seguendo i dettami della chirurgia oncologica, assicurando un ridotto rischio di disseminazione neoplastica e ottenendo una lunga sopravvivenza libera da malattia per paziente .

### Sopravvivenza

Il successo di ogni nuova procedura laparoscopica dipende dall'abilità di riprodurre risultati simili o migliori quando comparata alla chirurgia open. Gigot et al [120]. riportano un tasso di sopravvivenza e di intervallo libero da malattia per CRLM del 100% a 1 anno e del 53% a 2 anni. Malgrado siano pochi i report su larghe serie si può dedurre che la recurrence del tumore non è influenzata dall'approccio laparoscopico e la sopravvivenza è uguale o migliore che con il trattamento open. Questi primi report sebbene con piccoli coorti attestano che la fattibilità della resezione laparoscopica del fegato per lesioni metastatiche. Sebbene studi con un maggior numero di pazienti e con un follow up più lungo siano necessari alla valutazione di eventuali benefici oncologici della tecnica. Per ovvie ragioni gli studi dellavalutazione comparative della chirurgia laparoscopica versus open non sono trials randomizzati e controllati. L'iniziale approccio laparoscopico alle resezioni epatiche è basato su dati retrospettivi e su alcuni studi caso controllo. Da questi dati è chiaro che la resezione epatica laparoscopica ha

una lunga learning curve.

### Margini

Esistono controversie sull'adeguatezza dell'escissione della lesione e sulla dimensione dei margini di resezione. L'adeguatezza dei margini di resezione è stato un argomento ampiamente discusso per la chirurgia laparoscopica [120]. Una ampia serie di pubblicazioni riportano una mediana di resezione tra 5 e 10 mm per CRLM [117]. L'utilizzo della ecografia intraoperatoria è stato dimostrato da Gigot et al. [120]. migliorare l'adeguatezza di resezione dei margini. Altri studi [125]. non hanno trovato differenze significative nella resezione dei margini tra le resezioni di diversi segmenti ma sottolineano l'importanza dell'ecografia intraoperatoria in sostituzione della palpazione manuale nell'individuazione della lesione. Attualmente ci sono solo studi non randomizzati che comparano l'open e la tecnica laparoscopica ma tutti suggeriscono che non vi sia differenza tra l'approccio open e laparoscopico per quanto riguarda l'adeguatezza dei margini. [119]. O'Rourke et al hanno eseguito 84 laparoscopic resection per metastasi colorectali 13 delle quali erano LLLS riportando un tasso di sopravvivenza del 75% e del 67% libero da malattia a due anni suggerendo che l'adeguatezza de margine non è stato influenzato dall'uso dell'approccio laparoscopico. [126]. molti studi retrospettivi hanno comparato l'adeguatezza dei margini di resezione e la morbilità nelle resezioni laparoscopiche versus le resezioni open confermando questo dato.

### Tumor seeding

Per quanto concerne il rischio di disseminazione tumorale dopo trattamento laparoscopico il problema è stato sollevato da una pubblicazione di Dobronte et al. [127]. nel 1978, nel quale in un paziente con ascite neoplastica si riscontrò la presenza di metastasi sui siti dei trocar due settimane dopo la laparoscopia. Altri studi hanno descritto la recurrence di port metastasi in pazienti sottoposti a laparoscopia per carcinoma ovarico avanzato[128,129]. La valenza della disseminazione su port non è chiara perché i pazienti presentavano carcinomatosi al momento dell'approccio laparoscopico. Nella decade successiva numerosi altri casi di port metastasi sono stati riportati in letteratura, comunque la maggior parte di

questi report trattavano di pazienti con malattia addominale diffusa al momento della laparoscopia

Nello studio di van Dijkum EJM il 2% dei pazienti sottoposti a laparoscopia ha sviluppato port metastasi ma tutti la neoplasia aveva coinvolgimento peritoneale [130]. Molti altri studi riportano casi di port metastasi in pazienti con carcinoma della colecisti ed uno studio riporta un'incidenza di port metastasi del 28 % in pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica in presenza di carcinoma della colecisti misconosciuto [131]. Questo ha fatto insorgere molti dubbi sull'utilità e l'appropriatezza della laparoscopia in caso di patologia maligna [132]. Alcune teorie sono state proposte per spiegare l'etiologia della recurrenza del port metastasi evidenziata da questi sopracitati studi, i possibili meccanismi ipotizzati sono stati: manipolazione del tessuto neoplastico, diffusione di cellule neoplastiche attraverso il pneumoperitoneo ed effetti immunologici legati alla laparoscopia. [133,134]. In studi animali ed umani la diffusione delle cellule neoplastiche sono stati associati con l'uso della CO<sub>2</sub>, alcuni report hanno invece inequivocabilmente dimostrato che la diffusione neoplastica sulla parete addominale è legato all'aggressività del tumore piuttosto che alla tecnica chirurgica. [135,136]. Inoltre recenti dati mostrano che non vi è differenza tra il tasso di incidenza di impianto su ferita piuttosto che su trocar. Crediamo che rispettando le regole basi della chirurgia oncologica quali la non touch technique, un adeguato margine di resezione ed l'estrazione attraverso un plastic bag si traduca in un buon risultato oncologico.

**4) Costo beneficio:** In epoca recente è diventato evidente che i manager ospedalieri richiedono al chirurgo di essere attento sui costi delle procedure eseguite. [137]. Una recente metanalisi suggerisce che l'approccio laparoscopico al fegato è una valida alternativa alla chirurgia open essendo sicura come l'open. [138]. essendo seguita da miglior o simili risultati. Una minor perdita di sangue, una minor necessità della manovra di Pringle, una ridotta morbilità ed un ridotta degenza sono stati riportati. I vantaggi dell'approccio laparoscopico sono confermati da uno studio che prende in considerazione primariamente il costo effettivo dell'esecuzione delle resezioni epatiche laparoscopiche focalizzando l'attenzione sui costi benefici [139,140,141].

Molti studi evidenziano come i pazienti sottoposti a procedure laparoscopiche abbiano una ripresa più veloce con un ritorno più rapido alle normali attività comparata a quella lavorativa [142,143]. Questo si riflette con una riduzione dei costi sociali sostenuti dalla comunità e dal paziente stesso. Ancora una volta è ragionevole presumere che questi costi coprano e superino il costo legato all'impiego della sala operatoria e delle attrezzature utilizzate, suggerendo un più ampio uso della tecnica minivasiva. [1241,144,145,146]. Caratteristicamente l'approccio laparoscopico è associato a piccole ferite chirurgiche con una significativa riduzione del dolore post operatorio, una precoce mobilitazione del paziente e il tutto si traduce in una riduzione dei tassi di infezioni di ferita, di laparoceli su ferita, di complicanze respiratorie e di trombo emboliche. I costi della diagnosi ed il trattamento di questi complicanze dovrebbero essere presi in considerazione durante le analisi dei costi benefici. [139]. Con una accurata preparazione e selezione del paziente Koffron et al. [137] ha dimostrato in un ampio studio che l'approccio laparoscopico del fegato può portare una riduzione dell'ospedalizzazione fino a 1,9 giorni di degenza [139].

#### SELEZIONE DEI PAZIENTI

Selezione dei pazienti è di massima importanza nel determinare chi dovrebbero essere sottoposti a resezione epatica laparoscopica del colon-retto per le metastasi epatiche. La prima determinazione è se il paziente è candidato ad una resezione sulla base dello stato cardio-polmonare del paziente, la distribuzione del tumore e l'anatomia del fegato. Se il paziente è un candidato alla resezione, la determinazione successiva è se la resezione può tranquillamente essere eseguita laparoscopica, pur mantenendo i principi oncologici. Minore lesioni, localizzate alla periferia del fegato (segmenti II, III, IV b, V, e VI) sono più suscettibili di un approccio laparoscopico. Lesioni più grandi, tumori multipli, o quelli situati vicino alle principali strutture vascolari possono essere più suscettibili di un approccio open [114].

## VANTAGGI DELLA RESEZIONE EPATICA LAPROSCOPIA DELLE METASASI DA CARCIMA COLON RETTO

Si può sostenere che i vantaggi intrinseci dell'approccio laparoscopico alla resezione epatica per le metastasi epatiche coloretali sono simili di altri vantaggi documentati della chirurgia laparoscopica in generale: piccole incisioni, meno dolore, più veloci dimissioni a casa, e più veloce recupero alla funzione normale. Una serie di studi comparativi di resezioni epatiche laparoscopiche versus open hanno documentato questi vantaggi. Per esempio, il controllo post-operatorio del dolore è risultata migliore nei casi laparoscopica con un minor numero di giorni di richiesti antidolorifici narcotici [148,149] e una diminuzione dell'importo complessivo di farmaci antidolorifici necessari [150,151]. Inoltre, la lunghezza della degenza ospedaliera è stata variabile in base al paese di origine degli studi, ma era sempre più brevi per la resezione epatica laparoscopica [149,152]. Ancora più importante, dal punto di vista oncologico, non c'è stata alcuna compromissione della radicalità oncologica in associazione alla resezione epatica laparoscopica per metastasi epatiche coloretali. In particolare, non c'è stata documentata port-site ricorrenza in letteratura, non differenze di status margine, non differenze nella sopravvivenza libera da malattia, e nessuna differenza in generale di sopravvivenza in pazienti trattati in laparoscopia rispetto all'approccio open per la resezione delle metastasi epatiche coloretali [114,153,154,155]. Inoltre, i pazienti sottoposti a resezione epatica laparoscopica per metastasi del colon-retto possono avere un recupero più rapido dall'intervento chirurgico il che permette di iniziare prima la chemioterapia adiuvante. Inoltre, vi è teorico vantaggio della riduzione della risposta infiammatoria con l'uso di laparoscopia che non si vede con la chirurgia aperta [156,157].

## SVANTAGGI DELLE RESEZIONI EPATICHE LAPAROSCOPICHE PER METASTASI DA CARCINOMA DEL COLON RETTO

Uno svantaggio della resezione epatica laparoscopica per metastasi da carcinoma del colon-retto è la difficoltà tecnica associata alla resezione fegato laparoscopica stessa. Resezione epatica laparoscopica richiede esperienza e esperienza nella chirurgia epatica open, nella laparoscopia avanzata e nella laparoscopia ecografia. La curva di apprendimento per la resezione epatica laparoscopica è stata recentemente valutata da Vigano et al. [158], il quale ha mostrato che la curva di apprendimento per epatectomie minori per via laparoscopica potrebbe essere superata con un numero di 60 casi. Un altro svantaggio potenziale della resezione epatica laparoscopica per metastasi epatiche coloretali sono le possibili aderenze che possono svilupparsi dopo la resezione del colon o di qualsiasi precedente operazione intra-addominale. Tuttavia, Nguyen et al. [154] hanno dimostrato nella loro serie che il 95% dei pazienti a cui erano state resecate metastasi epatiche per via laparoscopica avevano subito un precedente intervento addominale. Una terza potenziale critica è il teorico aumento dei costi dovuto alla spesa delle attrezzature OR monouso. Tuttavia, un recente deviation-based cost modeling study

ha confrontato 44 laparoscopica left lateral sectionectomies a 29 resezioni open in ben matched pazienti [159]. I casi laparoscopici hanno mostrato un reale risparmio dei costi di ospedalizzazione di \$ 2,939.00 per caso (rispetto ai casi open) a causa della degenza significativamente più breve (LOS) nei casi di laparoscopia (3 contro 5 giorni).

## ONCOLOGICI E SOPRAVVIVENZA RISULTATI PER FEGATO PER RESEZIONE LAPAROSCOPICA DELLE METASTASI EPATICHE DA COLON RETTO

Oltre ai benefici a breve termine della chirurgia epatica laparoscopica, i risultati oncologici a lungo termine tra laparoscopica e la chirurgia del fegato aperto sono paragonabili. Internazionale, multi-istituzionale studio sulla resezione epatica laparoscopica per metastasi da cancro del colon-

retto è stato riportato da Nguyen et al. [154]. In questo studio, 109 pazienti sottoposti a resezione epatica laparoscopica per metastasi da cancro del colon-retto in quattro centri negli Stati Uniti e due in Francia. L'intervallo medio tra la chirurgia del colon primario e la metastasectomia epatica era di 12 mesi (range 0-60 mesi). la mediana della dimensione del tumore è stata del 3,0 cm e margini negativi sono stati raggiunti nel 94,4% dei pazienti, con un margine medio di 10 mm. A 1 -, 3 - e 5 anni, La sopravvivenza generale era 88%, 69% e 50% rispettivamente, mentre sopravvivenza libera da malattia del 65%, 43% e 43% rispettivamente. Un'altra recente serie di Kazaryan et al. [160] e Sasaki et al. [30] riporta un simile tasso di sopravvivenza a 5 anni rispettivamente di del 46% e 64% , dopo laparoscopica resezione del fegato di metastasi del cancro coloretale. Il lavoro di Kazaryan et al. riporta l'esperienza di 10 anni di un singolo centro norvegese di 96 pazienti sottoposti a resezione epatica laparoscopica del colon-retto metastasi del cancro. Simile al multi-istituzionale studio [28], la dimensioni mediana del tumore nello studio norvegese è stata del 3,0 cm e la resezione R0 aveva tasso del 94% [160]. Questi risultati di sopravvivenza a 5 anni dopo laparoscopia resezione del fegato di metastasi del cancro del colon-retto sono paragonabili a i risultati di sopravvivenza a 5 anni del 37-50% riportati da serie di resezione epatica open di grandi centri di chirurgia epatica (Tabella I). Castaing et al. [153] hanno effettuato confronto tra epatectomie laparoscopiche (n = 60) rispetto a epatectomia aperto (n = 60) per il colon-retto metastasi epatiche da due centri del fegato altamente specializzati in chirurgia Francia. L'approccio laparoscopico era paragonabile, se non meglio, dell'approccio open su una serie di parametri oncologici. In primo luogo, il gruppo laparoscopico aveva un tasso di margine di resezione negativo maggiore rispetto al gruppo aperto (87% vs 72%, p = 0,04). In secondo luogo, i due gruppi avevano comparabile sopravvivenza globale , a 1 -, 3 -, a 5 anni del 97%, 82%, e 64% nel gruppo laparoscopico, e il 97%, 70% e 56% nel gruppo a cielo aperto rispettivamente, (log rank p = 0,13). In terzo luogo, sopravvivenza libera da malattia è stata paragonabile tra i due gruppi con 1 -, 3 -, a 5 anni di 70%, 47% e 35% nel gruppo laparoscopico, e il 70%, 40%, e 27%, nel gruppo aperto, rispettivamente (log rank p = 0,32). Anche se i

due gruppi erano ben abbinati per le caratteristiche del paziente e del tumore, un limite di questo studio è che i pazienti non sono stati randomizzati. Tuttavia, entrambi i gruppi rappresentano centri di grande volume epatobiliare che forniscono moderna "best practice" multi-disciplinare per la cura di cancro del colon in stadio IV. È importante riconoscere che esiste un bias di selezione in questi casi. Gli scettici potrebbero obiettare che gli straight-forward viene offerto un approccio laparoscopico, ed ai casi più difficili la chirurgia aperta. Tuttavia, questo è esattamente il take-home punto, e cioè tale sentenza deve essere attentamente esercitata nel selezionare i casi appropriati per la resezione laparoscopica (ad esempio un paziente con 8 metastasi bilobare probabilmente più adatto a un open approccio). Degno di nota è che mentre nelle prima serie le resezioni epatiche laparoscopica erano eseguite per lesioni piccole e periferiche, un recente studio multicentrico da 6 esperti teams riportano epatectomie maggiori laparoscopiche in 210 pazienti (136 a destra laparoscopica, e 74 sinistra laparoscopica hepatectomies) con una dimensione media del tumore di 5,4 cm e una media del margine di 11mm [161]. Uno studio clinico randomizzato di confronto diretto tra resezioni epatiche laparoscopiche a ed open per le metastasi del cancro del colon-retto non è stato effettuato. In considerazione degli oltre 3.000 casi di resezione laparoscopica del fegato effettuate in tutto il mondo, potremmo essere al di là della necessità di compiere un tale processo (studio randomizzato) che richiederebbe un gran numero dei pazienti e richiederebbe di sottoporre parte dei paziente ad approccio open che non ha dimostrato alcun vantaggio di sopravvivenza. Quattro studi qui di seguito segnalati presentano una sopravvivenza globale a 5 anni del 46-64% , e molti di più articoli riportano tassi di sopravvivenza a 3 anni paragonabile alle serie di resezione epatica open , è probabile che continueremo a vedere una crescita nel numero di pazienti viene offerto un approccio mini-invasivo.

## TECNICA CHIRURGICA LAPAROSCOICA

### Strumentario

Procedure laparoscopiche complesse richiedono uno specifico strumentario. Un'ottica di 30° è necessaria per un'ampia angle visione, particolarmente in prossimità del diaframma. Applicatori endoscopici di clip e endoscopic vascular staplers sono di notevole aiuto per un rapido controllo del sanguinamento. Tutte le procedure sono eseguite in anestesia totale con il paziente in posizione supina. Il paziente è disposto in semidecubito sinistro se la lesione è localizzata al fegato di destra. Il chirurgo si dispone dal lato opposto rispetto alla resezione da effettuare. Lo pneumoperitoneo è ottenuto col posizionamento del primo port con la cut down technique nel quadrante superiore di destra o di sinistra. Lo pneumoperitoneo è mantenuto a bassi livelli di pressione intorno a 13 mm Hg per prevenire episodi di gas embolismo durante la resezione. La sequenza, la misura e la localizzazione dei ports sono determinate dal body habitus e dalla presenza o meno di aderenze.

Descriveremo qui le più comuni resezioni anatomiche epatiche effettuate; Left lateral sectionectomy e right hepatectomy, trattandole in tutti gli steps operativi .

### Posizionamento dei ports

LLLS: quattro ports sono usati in questa procedura. Port 1 (5 mm) è usato per sollevare il fegato e per aprire il piano di resezione. Ports 2 e 3 utilizzati alternativamente per la telecamera, gli strumenti di dissezione e la endoscopic staplers; la telecamera dovrebbe mostrare adeguatamente i margini di resezione senza ostacolare la visione del chirurgo e gli strumenti di dissezione dovrebbero essere in linea con la linea di resezione. Part 4 è utilizzato per la divisione del legamento triangolare e coronario e dopo per retrarre la left lateral section.

Right Hemihepatectomy: sono usualmente utilizzati cinque ports. Questi sono posizionati lungo un arco semicircolare con la concavità rivolta verso l'ipocondrio destro. Il primo port di 12 mm è posizionato a metà distanza tra l'ombelico e il processo xifoideo. Due ports da 12 mm sono posizionati nel quadrante superiore destro e sinistro e due ports da 5 mm sono posizionati lateralmente.

## Manovra di Pringle

Il fegato è retratto in posizione cefalica per esporre la regione ilare. La pars lucida del lesser omentum viene incisa ed un vascular tape viene fatto passare attraverso il foramen di Winslow a circondare il peduncolo epatoduodenale. Il tape è poi passato attraverso un tubo di plastica di 10 cm da utilizzare in caso di necessità. Quando non è possibile preparare la manovra di Pringle, perché la presenza di aderenze non permette una sufficiente dissezione, può essere utilizzata in caso di emergenza (Debaquey tangenziale occlusion clamp).

## LLLS

Mobilizzazione epatica: dopo l'esplorazione laparoscopica e l'uso dell'ecografia intraoperatoria il lobo sinistro viene retratto da destra e viene diviso il legamento triangolare fino alle vena sovra epatica sinistra (LHV) evitando sanguinamenti e lesioni al diaframma usando il LOTUS (laparoscopic operation by transitional ultrasound) o l'harmonic scalpel (Ultracision, Ethicon, Inc.). Il legamento falciforme viene diviso mantenendo come repere il legamento rotondo. Si usa tenere quanto più lungo possibile il legamento rotondo per sollevare il fegato e poterlo retrarre.

## Sezione parenchimale

La sezione parenchimale è ottenuta tramite LOTUS o harmonic scalpel, iniziando dalla faccia superiore del fegato andando Avanti per una profondità di 2-3 mm verso la sovraepatica di sinistra questa non necessita un isolamento intraoperatorio. È importante evitare la tunnellizzazione e la creazione di finestre dove la visione è compromessa e il controllo del sanguinamento difficile. Se le strutture sono >4 mm di diametro queste dovrebbero essere assicurate da clips prima di avanzare con la resezione del parenchima evitando però di includerle nella linea di sezione della stapler. La resezione è continuata a livello della glissoniana e quindi il fegato sollevato usando un divaricatore laparoscopico esponendo il recesso di Rex il parenchima contenente i vasi di sinistra è sezionato con un endo stapler stessa tecnica che si eseguirà per il controllo della LHV il parenchima viene disseccato dalla superficie alla profondità . È bene eseguire la transezione parenchimale a livello del Rex 5-10 mm a sinistra del falciforme per evitare compromissioni del peduncolo che va al IV segmento. Inizialmente il parenchima che copre i vasi è stato sezionato tramite

Sonosurg ma più recentemente siamo convinti della affidabilità del LOTUS utilizzato negli ultimi 14 casi. All'inizio dello studio una Endoscopic Articulating Linear Cutter ETS 45 mm (Ethicon) è stata eseguita per ottenere il controllo dell'inflow più recentemente una 60 mm Endoscopic Linear Cutter (Straight Eschelon, Ethicon) è stata utilizzata in quanto provvede ad una maggiore efficienza e ad un miglior rapporto costo benefici.

## RIGHT HEMIHEPATECTOMY

### Mobilizzazione

Per l'epatectomia destra il piano retrocavale a vascolare è resecato combinando una tecnica a dissezione smussa con una dissezione tramite uncino per esporre la vena cava inferiore è riportata da Cuschieri. Noi preferiamo utilizzare il LOTUS (Laparoscopic Operation by Transitional Ultrasound) o un harmonic scalpel (Ultracision TM, Ethicon R). Facendo attenzione a non danneggiare il diaframma o i vasi. Il piano epatocavale è quindi gentilmente dissecato fino ad individuare la sovra epatica di destra. La presenza di vene retro epatiche accessorie permette la loro scheletrizzazione e il successivo clamping.

### Inflow control

Il controllo è eseguito extraparenchimalmente in quanto più sicuro la dissezione della triade portale con l'individuazione dei vasi è procedura estremamente impegnativa un buon accesso al peduncolo epatico è necessario per eseguire la scheletrizzazione degli elementi ciò si ottiene utilizzando da un lato la colecisti e dall'altro il legamento rotondo e sollevando il fegato con direzione della forza opposta.

L'arteria è dissecata per prima usando un uncino diatermico e un non traumatico grasper speciale disegnato per la chirurgia epatica il Mixer grasper/forcep (Elmed) per sotto passarla. Questa viene quindi clippata e sezionata aprendo il piano di dissezione del ramo destro della porta che viene controllato e sezionato nella stessa maniera.

### Parenchima dissezione

Il fegato costituisce un organo con numerosi svasi che decorrono al suo interno, il sanguinamento è quindi un evenienza tutt'altro che inaspettata. Ogni chirurgo che affronta la

chirurgia epatica e ancora di più quella con approccio laparoscopico deve avere familiarità con le tecniche di dissezione parenchimale nonché essere esperto nell'utilizzo di apparecchiature laparoscopiche avanzate tutto ciò sullo sfondo di una grande conoscenza della anatomia epatica.

#### Intra-operative ultrasound

(IOUS) è stata usata per escludere la presenza di lesione misconosciute permette di studiare accuratamente la localizzazione della lesione e il rapporto con i vasi (FIG 7) ciò aiuta nella scelta dell'intervento da eseguire. Il margine di resezione viene marcato con l'uncino sulla glissoniana, questa line mark è vista in eco come una linea iperecogena con un cono d'ombra posteriore, ciò permette quindi di programmare la resezione evitando di lesionare le strutture vasali vicine.

#### Dissezione

Per eseguire una sicura dissezione noi usiamo un uso combinato di ultrasonic coagulation shears, the Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA), laparoscopic clips, hem-o-lock clips ed endoscopic staplers.

La dissezione comincia con l'ultrasonic coagulation shears sulla faccia superiore del fegato dall'esterno all'interno fino alla vena sovraepatica. Si tenga a debita conto la possibilità di causare lesioni accidentali alla sovra epatica per i noti problemi legati alla emorragia e all'embolismo gassoso. La dissezione è stata eseguita in strati da 2-3 mm mantenendo un eguale profondità di resezione in ogni parte della linea di resezione evitando la formazione di tunnel e finestre.

#### Ultrasonic Coagulating Shears

Ultrasonic coagulating shears è un dispositivo a ultrasuoni la cui vibrazione permette di tagliare e coagulare il tessuto denaturando le proteine. Il calore generato dalla frizione tra le lame vibranti ed il tessuto permette la divisione del parenchima. Mentre i vasi vengono sezionati il parenchima insieme ai fluidi intracellulari ed interstiziali formano un coagulo che contribuisce a mantenere i vasi chiusi. Il vantaggio di questa tecnica rispetto alla elettro-

cauterizzazione è che si evitano il raggiungimento di alte temperature che causano danni collaterali alle strutture vicine inoltre si evitano la produzione eccessiva di fumo e tessuto carbonizzato <sup>92</sup>.

Noi usiamo due tipi di dispositivi: l'Harmonic e il LOTUS (Laparoscopic Operation by Translational Ultrasound) shears. Harmonic shears (Ethicon Endo-Surgery), usa una trasmissione lineare della vibrazione parallela alle lame con una frequenza di 55,500 Hz. Lotus shears (SRA Developments Ltd, Devon, UK) usa una vibrazione torsionale che corre perpendicolarmente alle lame con una frequenza di esercizio analoga.

In accordo con altri autori <sup>93</sup>, la nostra esperienza con questi device si è dimostrata ottima perché essi si sono dimostrati in grado di produrre meno fumo di essere più manovrabili con un'accuratezza nel taglio e nella coagulazione ottima. Studi su animali confermano che Harmonic shears ha simile efficacia del Ligasure electrothermal nella chiusura dei vasi per vasi fino a 3 mm <sup>94</sup> e una simile efficacia al Lotus ultrasonic coagulating shear per vasi fino a 5.3 mm <sup>92</sup> con minor danni collaterali <sup>94</sup>.

Il Lotus shears è stato dimostrato ottenere una emostasi efficiente anche su vasi più grandi (fino a 7.4 mm di diametro) <sup>92</sup>. Comunque nel contesto della chirurgia laparoscopica preferiamo restringere l'uso dei device ad ultrasuoni a vasi di piccolo calibro.

#### Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator

Il Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA, Valleylab, Boulder, USA) è stato utilizzato per la maggior parte delle resezioni dove è necessario resecare aree spesse di parenchima. Il CUSA permette la frammentazione e la dissezione di tessuti che come il fegato hanno una ampia componente in collagene. Esso usa una vibrazione nella sua testa in titanio frammentando cellule ad alto contenuto acquoso (epatociti) lasciando inalterate le strutture come la Glissoniana e le vene tributarie. Noi tendiamo ad esporre i vasi con il CUSA e quindi a dividerli con ultrasonic coagulating shears se < 4mm in diametro, o con laparoscopic clips o hemolocks se > 4mm in diametro, o in alternativa con endovascular staples se > 7 mm in diametro.

Il maggior rischio dell'uso di questo device è l'embolia gassosa <sup>95</sup>, che è stata accusata di essere responsabili di casi di arresto cardiaco intraoperatorio. <sup>96</sup>. Nella nostra serie con particolari accorgimenti l'uso del CUSA laparoscopico non ha però portato problemi.

#### Endovascular Staplers

L'endovascular staplers taglia linearmente il parenchima epatico lasciando una fila di staples che controllano qualsiasi vaso incontrato lungo la dissezione. Le staples provvedono

a una sicura emostasi con una pressione di chiusura di 310 mmHg. Questo strumento è stato utilizzato endoscopicamente, con e senza IOUSS, per clampare inflow and out flow dei segmenti, riducendo il tempo operatorio e la perdita di sangue come è riportato in letteratura<sup>98</sup>. Nonostante la sicurezza e il facile uso di questo strumento, un erroneo uso della endovascular staplers può portare ad un diffuso sanguinamento in presenza di mal funzionamento del device o per interposizione di clip metallica. In tal caso un parziale taglio del parenchima e dei vasi esita in un grave sanguinamento<sup>99</sup>. Inizialmente un Endoscopic Articulating Linear Cutter ETS 45 mm (Ethicon) è stata usata, più recentemente una 60mm Endoscopic Linear Cutter (Echelon, Ethicon) è stata preferita per il controllo di peduncoli basali spessi e larghi.

#### TRATTAMENTO DEI MARGINI DI RESEZIONE

Il margine di resezione è accuratamente esaminato ponendo attenzione a ogni possibilità di sanguinamento o di leak biliare. La presenza di leak biliare è controllata con punti di prolene 4/0 o con clip se il dotto biliare è identificato chiaramente. L'emostasi è ottenuta usando il diathermy monopolar per piccoli sanguinamenti, clips e punti prolene per qualsiasi un sanguinamento più importante. Prodotti emostatici come il collagene di fibrina o la colla di fibrina (Qtiixilm wound care, Johnson & Johnson) possono essere utili a minimizzare il sanguinamento specialmente in prossimità della LHV. Un tubo di drenaggio di 20-Fr è posizionato in prossimità del margine di resezione

#### RIMOZIONE DEL PEZZO OPERATORIO

Per minimizzare il rischio di disseminazione peritoneale e port side metastasi, il pezzo operatorio resecato è posizionato e rimosso in bag di plastica (Endo-Catchm, Ethicon, inc.) introdotto attraverso un port soprapubico di 15mm porte successivamente estendere l'incisione a un Pfannenstiel. L'incisione dovrebbe essere il più piccolo possibile ma è altrettanto importante non danneggiare il pezzo operatorio durante estrazione attraverso il Pfannenstiel.

## OTTENERE L'EMOSTASI IN CHIRURGIA LAPROSCOPICA DEL FEGATO

L'ottenimento dell'emostasi continua ad essere la maggiore difficoltà in chirurgia laparoscopica del fegato..

La chirurgia laparoscopica del fegato è stata vista essere sia fattibile che sicura malgrado la difficoltà nell'ottenere l'emostasi problema che continua ad essere il vero tallone d'Achille della tecnica. Il sanguinamento può oscurare la visione rendendo la resezione difficile e il controllo tramite la pressione così utile in chirurgia open è difficile da ottenere determinando occasionalmente la necessità di convertire. inoltre le lesioni alle strutture vascolari maggiori può essere associato il gas embolismo favorito dalla pressione intraddominale positiva tenuta nel corso di una laparoscopia., a questo c'è da aggiungere che ogni trasfusione aumenta il rischio di morbilità e mortalità, nonché di recidiva. è quindi essenziale, da parte del chirurgo, avere familiarità e con le tecniche di emostasi base e con i dispositivi per emostasi più innovativi. Questi ultimi sono in continua innovazione e giocherano un ruolo cruciale per lo sviluppo della chirurgia laparoscopica del fegato.

**Management pre operatorio:** Le resezioni laparoscopiche sono state eseguito mantenendo una CVP di 5-7 mmHg e mantenendo una pressione differenziale con il pneumoperitoneo di 6-8 mmHg.

**Manovra di Pringle:** Limitare l'inflow attraverso il clamping della triade portale è un utile manovra descritta da Pringle nel 1908, la Pringle Manoeuvre (PM) è probabilmente la manovra più semplice da poter eseguire laparoscopicamente. I tempi di ischemia fino a 90 minuti sono sicuri e ben tollerati, specialmente se usati con intervalli di 10 minuti di ischemia con 10 minuti di riperfusione. Nella nostra serie la preparazione è stata eseguita posizionando un intorno alla triade portale un nastro di Nylon e quindi tenendolo lungo circa 10 cm attraverso un tubo da 14 French lasciato in cavità addominale Usare o meno la PM fu un giudizio legato alle difficoltà intraoperatorie in alternative abbiamo anche utilizzato una pinza di Debakey, la Tangential Occlusion Clamp (B/Braun-Aesculap) soprattutto in casi di emergenza .

**Mobilizzazione del fegato:** I legamenti sospensori del fegato contengono pochi vasi, la loro divisione è ottenibile con dispositivi a corrente monopolare e con dispositivi ad ultrasuoni. Nella mobilizzazione bisogna avere massima cura nella divisione dei legamenti coronari e triangolari per evitare lesioni tangenziali delle vene sovraepatiche, il legamento falciforme è routinariamente diviso per permettere l'accesso ai due lobi ma il legamento rotondo viene tenuto lungo ed usato per sollevare e spostare il fegato come descritto nel capitolo riguardanti le tecniche.

**Controllo dell'inflow:** Nelle sezioni sinistre il controllo extraparenchimale non è stato eseguito perché crediamo che la sua preparazione sia essenzialmente fonte di un aumentato rischio di complicanze senza un reale beneficio. Il controllo vascolare è stato ottenuto quindi intraparenchimalmente usando una Endoscopic stapler da 60 mm Endoscopic Linear Cutter (Echelon, Ethicon).

## CONCLUSIONE

C'è un progresso in corso nella diagnostica per immagini, regimi chemioterapici, e le tecniche chirurgiche nel trattamento delle metastasi epatiche coloretali. Resezione epatica è stato riconosciuto come l'unico trattamento in grado di offrire sopravvivenza a lungo termine. Fattori di rischio tradizionali, indicazioni, controindicazioni e sono stati abbandonati. Il principio presente da resecaibilità è che la resezione deve essere eseguita se tutte le metastasi possono essere rimossi, lasciando un parenchima epatico residuo sufficiente, indipendentemente dalla loro dimensione, numero, ubicazione e la distribuzione. L'uso corretto della chemioterapia moderna, PVE e / o due stadi epatectomia e modalità ablativa a livello locale potrebbe migliorare la resecaibilità e la prognosi in questi pazienti. Questa recensione sottolinea l'importanza di un approccio multidisciplinare per la gestione ottimale di questa malattia. Inoltre, il processo decisionale e la cura dei pazienti richiede una attenta valutazione dei rischi e dei benefici per ogni individuo, così come il bilanciamento del feasibilitys tecniche e opzioni oncologiche per ciascun caso. L'approccio laparoscopico delle metastasi epatiche da CRC è sicuro e fattibile anche in pazienti con pregressa chirurgia addominale aggiungendo rispetto alla chirurgia open vantaggi a breve termine senza compromettere o inficiare i risultati oncologici a lungo termine.

## References

1. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003;51:3–30. [PubMed]
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43–66. [PubMed]
3. Steele G, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg*. 1989;210:127–138. [PMC free article] [PubMed]
4. Bengmark S, Hafström L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*. 1969;23:198–202. [PubMed]
5. Bozzetti F, Doci R, Bignami P, Morabito A, Gennari L. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. Rationale for a multimodal approach. *Ann Surg*. 1987;205:264–270. [PMC free article] [PubMed]
6. Manfredi S, Lepage C, Haton C, et al. Epidemiology and management of liver metastase from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2):254-259
7. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, et al. The natural History of Hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with respective treatment. *Ann Surg*. 1089;199(5):502-508
8. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:337–345. [PubMed]
9. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:905–914. [PubMed]
10. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230:309–318; discussion 318–321. [PMC free article] [PubMed]
11. Cumming LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007;109(4):718-726
12. Figueras J, Torras J, Valls C, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with 501 patients. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(4):478-488.
13. Simmond Pc, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M(2006). Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a Cochrane systematic review of published studies. *Br J Cancer* 94:982-999
14. Tomlinson JS, Jarnagin WR, De Matteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M (2007). Actual 10-years survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 25:4575-4580.
15. Goslin R, Steele Jr G, Zamcheck N, Mayer R, McIntyre J(1982) Factors influencing survival inpatients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis Colon Rectum* 25:749-754
16. Morris E, Thomas J, Forman D, Quirke P, Cottier B, Poston GJ (2009) The need for a revised staging system of metastatic (M) colorectal cancer (CRC): evidence from a national perspective on survival following surgically treated (HPX) liver metastases. *J Clin Oncol ASCO Annu Meet Proc* 27:4099
17. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230:309–318; discussion 318–321. [PMC free article] [PubMed]
18. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. *Registry of Hepatic Metastases. Surgery*. 1988;103:278–288. [PMC free article] [PubMed]
19. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, Kunstlinger F, Levi F, Bismuth F. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:347–353. [PubMed]
20. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*. 2001;88:165–175. [PubMed]
21. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000;232:777–785. [PMC free article] [PubMed]
22. Sharma S, Camci C, Jabbour N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15:570–580. [PubMed]
23. Arnaud JP, Dumont P, Adloff M, Leguillou A, Py JM. Natural history of colorectal carcinoma with untreated liver metastases. *Surg Gastroenterol*. 1984;3:37–42. [PubMed]
24. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG (2008) Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 247:125-135
25. Mulier S, Ruers T, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ni YC (2008) Radiofrequency ablation vs resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Dig Surg* 25:445-460
26. Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol*. 1976;2:285–288. [PubMed]
27. Steele G, Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol*. 1991;9:1105–1112. [PubMed]

28. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007;25:4575–4580. [PubMed]
29. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg.* 1984;119:647–651. [PubMed]
30. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg.* 1990;77:1241–1246. [PubMed]
31. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;239:818–825; discussion 825-827. [PMC free article] [PubMed]
32. Adam R, Wincherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Levi F, Paule B, Ducreux M, Azoulay D, Bismuth H, Casyong D (2009) Patients with initially unresectable colorectal liver metastases :is there a possibility of Cure? *J Clin Oncol* 27:1829-1835
33. Wicherts Da, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adem R (2008) Long-Term results of two stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 248:994\_1005
34. Couinaud C, Delmas A, Patel J (1957) *Le foie: Etudes anatomiques et chirurgicales* Masson: Paris
35. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, Geller DA, Gayowski TJ, Fung JJ, Starzl TE. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg.* 1999;189:291–299. [PMC free article] [PubMed]
36. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg.* 1998;227:566–571. [PMC free article] [PubMed]
37. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Malka D, Pignon JP, Lasser P. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:900–909. [PubMed]
38. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241:715–722, discussion 722-724. [PMC free article] [PubMed]
39. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:165–192, xi. [PubMed]
40. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH, Kenamer DL, Ellis LM, Curley SA. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg.* 2004;239:722–730; discussion 730-732. [PMC free article] [PubMed]
41. Taylor R, Fong Y. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. In: Blumgart LH. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas.* 4th Ed. Philadelphia, PA : Saunders Elsevier; 2007. pp. 1178–1194.
42. Hemming AW, Reed AL, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, Hawkins IF, Vauthey JN (2003) Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg* 237:686-691; discussion 691-3
43. Fong Y, Bentrem DJ (2006) CASH (chemotherapy –associated steatohepatitis) costs. *Ann Surg* 243:8-9
44. Jones OM, Rees M, John TG, Bygrave S, Plant G. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg.* 2005;92:1165–1168. [PubMed]
45. Rodgers MS, Collinson R, Desai S, Stubbs RS, McCall JL. Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:454–458; discussion 458-459. [PubMed]
46. Hao CY, Ji JF. Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: Strategies and controversies in 2006. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:473–483. [PubMed]
47. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis—meta-analysis. *Radiology.* 2005;237:123–131. [PubMed]
48. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer.* 2005;104:2658–2670. [PubMed]
49. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg.* 2004;240:1027–1034; discussion 1027-1034. [PMC free article] [PubMed]
50. Lubezky N, Metsker U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, Even-Sapir E, Figer A, Ben-Haim M. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:472–478. [PMC free article] [PubMed]
51. Potter MW, Shah SA, McEnaney P, Chari RS, Callery MP. A critical appraisal of laparoscopic staging in hepatobiliary and pancreatic malignancy. *Surg Oncol.* 2000;9:103–110. [PubMed]
52. Jarnagin WR, Conlon K, Bodniewicz J, Dougherty E, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. A clinical scoring system predicts the yield of diagnostic laparoscopy in patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Cancer.* 2001;91:1121–1128. [PubMed]
53. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, Brienza S, Alafaci E, Bertheault C, Vitkovic F, Jasmin C, Reynes M, Bismuth H, Misset JL, Levi F (1999) Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 10:663-669.
54. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH (2005). Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 16:1311-1319
55. Goldberg RM. Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2005;10 Suppl 3:40–48. [PubMed]
56. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335–2342. [PubMed]

57. Taberero JM, Van Cutsem E, Sastre J, Cervantes A, Van Laethem JL, Humblet Y, Soulié P, Corretgé S, Mueser M, De Gramont A. An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FORFLOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Preliminary results. *J Clin Oncol*. 2004;22 Suppl 14:3512.
58. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schalg PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole Et, Finch-Jones M, (2008) Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery vs surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORT Intergroup trial 40983), a randomized controlled trial. *Lancet* 371:1007-1016
59. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004;240:1052-1061; discussion 1052-1061. [PMC free article] [PubMed]
60. Lim E, Thomson BN, Heinze S, Chao M, Gunawardana D, Gibbs P. Optimizing the approach to patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer. *ANZ J Surg*. 2007;77:941-947. [PubMed]
61. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24:2065-2072. [PubMed]
62. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240:644-657; discussion 657-658. [PMC free article] [PubMed]
63. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22:229-237. [PubMed]
64. Grothey A, Jordan K, Kellner O, Constantin C, Dietrich G, Kroening H, Mantovani L, Schlichting C, Forstbauer H and Schmol HJ. Capecitabine/irinotecan (Capiri) and capecitabine/oxaliplatin (CapOx) are active second-line protocols in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) after failure of first-line combination therapy: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2004;22 Suppl 14:3534.
65. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:252-258. [PubMed]
66. Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, Sigurdson ER, O'Dwyer PJ, Benson AB. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy--an intergroup study. *J Clin Oncol*. 2002;20:1499-1505. [PubMed]
67. Shimonov M, Hayat H, Chaichik S, Brener J, Schachter P, Czerniak A. Combined systemic chemotherapy and hepatic artery infusion for the treatment of metastatic colorectal cancer confined to the liver. *Chemotherapy*. 2005;51:111-115. [PubMed]
68. Kelly RJ, Kemeny NE, Leonard GD. Current strategies using hepatic arterial infusion chemotherapy for the treatment of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5:166-174. [PubMed]
69. Di Stefano DR, de Baere T, Denys A, Hakime A, Gorin G, Gillet M, Saric J, Trillaud H, Petit P, Bartoli JM, et al. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology*. 2005;234:625-630. [PubMed]
70. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*. 2000;231:480-486. [PMC free article] [PubMed]
71. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Ohta K, Yamaguchi T, Matsubara T, Takahashi T, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology*. 2001;34:267-272. [PubMed]
72. Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg*. 1999;86:784-788. [PubMed]
73. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, Fenoglio-Preiser CM, Napier J, Horne CH, Lopez MJ. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*. 1986;150:195-203. [PubMed]
74. Couinaud C. *Le foie; Etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson; 1957. pp. 284-289.
75. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2: 333-39. *HPB (Oxford)* 2002;4:99-100. [PMC free article] [PubMed]
76. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, Curley SA, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:86-94. [PubMed]
77. Machi J, Isomoto H, Kurohiji T, Yamashita Y, Shirouzu K, Kakegawa T, Sigel B, Zaren HA, Sariago J. Accuracy of intraoperative ultrasonography in diagnosing liver metastasis from colorectal cancer: evaluation with postoperative follow-up results. *World J Surg*. 1991;15:551-556; discussion 557. [PubMed]
78. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest*. 2001;119:1069-1072. [PubMed]
79. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA. How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. *Ann Surg*. 2005;242:814-822, discussion 822-823. [PMC free article] [PubMed]
80. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2000;30:7-11. [PubMed]
81. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery*. 2004;136:650-659. [PubMed]
82. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2003;197:233-241; discussion 241-242. [PubMed]
83. Chua HK, Sondana K, Tsiotos GG, Larson DR, Wolff BG, Nagorney DM. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1310-1316. [PubMed]

84. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, Fiore F, Pignata S, Daniele B, Cremona F. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg.* 1999;230:1–8. [PMC free article] [PubMed]
85. Brooks AJ, Wang F, Alfredson M, Yan TD, Morris DL. Synchronous liver resection and cryotherapy for colorectal metastases: survival analysis. *Surgeon.* 2005;3:265–268. [PubMed]
86. Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, Gleeson FV, Phillips RR, Middleton MR, Cranston D. High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours. *Ultrasonics.* 2004;42:931–935. [PubMed]
87. Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol.* 2007;16:71–83. [PubMed]
88. Small R, Lubezky N, Ben-Haim M. Current controversies in the surgical management of colorectal cancer metastases to the liver. *Isr Med Assoc J.* 2007;9:742–747. [PubMed]
89. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G, Del Gaudio M, Nardo B, Cavallari A. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg.* 2002;137:1187–1192. [PubMed]
90. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, Wolf P, Chenard-Neu MP. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:430–438. [PubMed]
91. Jaeck D, Pessaux P. Bilobar colorectal liver metastases: treatment options. *Surg Oncol Clin N Am.* 2008;17:553–568, ix. [PubMed]
92. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:632–636. [PubMed]
93. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:4976–4982. [PubMed]
94. Kokudo N, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Sato T, Moroguchi A, Matsubara T, Takahashi T, Nakajima T, et al. Effects of systemic and regional chemotherapy after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:706–712. [PubMed]
95. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24:3939–3945. [PubMed]
96. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002;235:759–766. [PMC free article] [PubMed]
97. Shaw IM, Rees M, Welsh FK, Bygrave S, John TG. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *Br J Surg.* 2006;93:457–464. [PubMed]
98. Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G, Arnaud JP. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2006;93:1–7. [PubMed]
99. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, Majno P, Engerran L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 1997;225:51–60; discussion 60–62. [PMC free article] [PubMed]
100. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;238:871–883; discussion 883–884. [PMC free article] [PubMed]
101. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM (2005) Short Term endpoints of conventional vs laparoscopic –assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC Classic Trial) :multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 365:1718–1726.
102. Pamecha V, Gurusamy Ks, Sharma D, Davidson BR (2009) Technique for liver parenchymal transaction: a meta analysis of randomized controlled trials, *HPB ( Oxford)* 11:275–281
103. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY (2006). Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 12:935–939.
104. Cresswell AB, Welsh FK, John TG, Rees M (2009). Evaluation of intrahepatic extra-glissonian stapling of the right porta hepatis vs classic extrahepatic dissection during right hepatectomy. *HPB ( Oxford)* 11:493–498
105. Raull G, Buttler E, Mcycr G, Schardey HM, Schildberg FV. Laparoscopic liver resection compared with conventional Partial hepatectomy—a prospective analysis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2333–8.
106. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Malassagne B, Stephan F, Bensaid S, et al. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg* 2000;232:75]–62.
107. Aziz O, Darzi AW. Laparoscopic resection for colorectal cancer: evidence to date. *Surg Oncol Clin N Am* 2008 Jul;17(3):519–31, viii.
108. Koopmann MC, Heise CP. Laparoscopic and minimally invasive resection of malignant colorectal disease. *Surg Clin North Am* 2008 Oct;88(5):1047–72, vii.
109. Gagner M, Rogula T, Selzer D. Laparoscopic liver resection: benefits and controversies. *Surg Clin North Am* 2004 Apr;84(2):451–62.
110. Buell JF, Thomas MT, Rudich S, Marvin M, Nagubandi R, Ravindra KV, et al. Experience with more than 500 minimally invasive hepatic procedures. *Ann Surg* 2008 Sep;248(3):475–86.
111. O'Rourke N, Fielding G. Laparoscopic right hepatectomy: surgical technique. *J Gastrointest Surg* 2004;8(2):213–6
112. Férzli G, Dmid A, Kiel T. Laparoscopic resection of a large hepatic tumor. *Surg Endosc* 1995; 9:733–5.
113. Mizoe A, Tomioka T, Inoue K, Azuma T, Fujioka H, Furui J, Kanematsu T. Systematic laparoscopic left lateral segmentectomy of the liver for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary pancreat surg* 1998;5(2):173–8
114. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA: World review of laparoscopic liver resection—2,804 patients. *Ann Surg* 2009; 250:831–841.
115. Laurence JM, Lam VW, Langcake ME, Hollands MJ, Crawford MD, Pleass HC. hepatectomy, a systematic review. *ANZ J Surg.* 2007 Nov;77(11):948–53
116. Dagher I, Caillard C, Proske JM, Carloni A, Lainas P, Franco D. Laparoscopic right hepatectomy: original technique and results. *J Am Coll Surg.* 2008 Apr;206(4):756–60. Epub 2007 Nov 26.

- 117) Abu Hilal M, Pearce NW. Laparoscopic Left Lateral Liver Sectionectomy: A Safe, Efficient, Reproducible Technique. *Dig Surg*. 2008 Sep 11;25(4):305-308.
- 118 Are C, Choti MA: Laparoscopic hepatic cystectomy, in Talamini MA (ed): *Advanced Therapy in Minimally Invasive Surgery*. Ontario, Canada, BC Decker, in press.
- 119 Laurent A, Cherqui D, Lesurtel M, et al: Laparoscopic liver resection for subcapsular hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease. *Arch Surg* 2003 138:763-769, 2003.
- 120 Gigot F, Clineur D, Santiago Azagra J, et al: Laparoscopic liver resection for malignant liver tumours: Preliminary results of a multicentre European study. *Ann Surg* 2003 236:90-97, 2002.
- 121 O'Rourke N, Gielding G: Laparoscopic right hepatectomy. [*Gastrointest Surg* 8:213-216, 2004.
- 122 Pawlik TM, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- 123 Finly IG, McArdle CS. Occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1986;73:732-735. .
- 124 Hashizume M, Takenaka K, Yanaga K, et al. Laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surg Endosc*. 1995;9:1289-91.
- 124 Schmandra TC, Mierdl S, Bauer H, Gutt C, Hanisch E. Transoesophageal echocardiography shows high risk of gas embolism during laparoscopic hepatic resection under carbon dioxide pneumoperitoneum. *Br J Surg*. 2002;89:870-6.
- 125 Belli G, Fantini C, D'Agostino A, Belli A, Cioffi L, Russolillo N Laparoscopic left lateral hepatic lobectomy: a safer and faster technique. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(2):149-54
- 126 Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Annals of Surgery*. 2005;241(5):715-724. [*J Surg Oncol* 2005;91:100-106]
127. Dobronze Z, Wittmann T, Karacsony G. Rapid development of malignant metastasis in the abdominal wall after laparoscopy. *Endoscopy* 1978; 10: 127-30.
128. Stockdale AD, Pocock TJ. Abdominal wall metastasis following laparoscopy: a case report. *Eur J Surg Oncol* 1985; 11:373-5.
- 129 Gleeson NC, Nicosia SV, Mark JE, Hoffman MS, Cavanagh D. Abdominal wall metastases from ovarian cancer after laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 522-3.
130. van Dijkum EJM, de Wit LT, van Delden OM, et al. Staging laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in more than 400 patients with upper gastrointestinal carcinoma. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 459-65.
131. Schaeff B, Paolucci V, Thomopoulos J. Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review. *Dig Surg* 1998; 15:124-34.
132. Ricardo AE, Feig BW, Ellis LM, et al. Gallbladder cancer and trocar site recurrences. *Am J Surg* 1997; 174: 619-23.
- 133 Yamaguchi K, Hirabayashi Y, Suematsu T, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S. Hyaluronic acid secretion during carbon dioxide pneumoperitoneum and its association with port site metastasis in a murine model. *Surg Endosc* 2001; 15: 59-62.
- 134 Jones DB, Guo L-W, Reinhard MK, et al. Impact of pneumoperitoneum on trocar site implantation of colon cancer in a hamster model. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1182-8.
136. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel H, Bonjer HJ. Impact of gas(less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. *Ann Surg* 1996; 224: 694-701..
137. Cuschieri A, Ferreira E, Goh P, Idezuki Y, Maddern G, Marks G, Stiegmann G, Taylor B (1997) Guidelines for conducting economic outcomes studies for endoscopic procedures. *Surg Endosc* 11:308-314
138. Simillis C, Constantinides VA, Tekkis PP, Darzi A, Lovegrove R, Jiao L, Antoniou A (2007) Laparoscopic versus open hepatic resections for benign and malignant neoplasms—a meta-analysis. *Am Surg* 73:203-211
139. Laparoscopic versus open liver segmentectomy: prospective, case-matched, intention-to-treat analysis of clinical outcomes and cost effectiveness Francesco M. Polignano & Aaron J. Quyn & Rodrigo S. M. de Figueiredo & Nikola A. Henderson & Christoph Kulli & Iain S. Tait  
13 July 2008 *Surg Endosc* DOI 10.1007/s00464-008-0110-y
- 140 Taheri PA, Butz DA, Greenfield LJ (2000) Length of stay has minimal impact on the cost of hospital admission. *J Am Coll Surg* 191:123-130
141. Noblett SE, Horgan AF (2007) A prospective case-matched comparison of clinical and financial outcomes of open Versus laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc* 21:404-408
142. Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Capretti G, Di Carlo V (2007) Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Dis Colon Rectum* 50:464-471
143. King PM, Blazeby JM, Ewings P, Franks PJ, Longman RJ, Kendrick AH, Kipling RM, Kennedy RH (2006) Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *Br J Surg* 93:300-308
144. Dowson HM, Huang A, Soon Y, Gage H, Lovell DP, Rockall TA (2007) Systematic review of the costs of laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 50:908-919
145. Senagore AJ, Duepre HJ, Delaney CP, Dissanaik S, Brady KM, Fazio VW (2002) Cost structure of laparoscopic and open sigmoid colectomy for diverticular disease: similarities and differences. *Dis Colon Rectum* 45:485-490
- 146 Koffron AJ, Aufferberg G, Kung R, Abecassis M (2007) Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. *Ann Surg* 246:385-392 discussion 392-394
147. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
148. Ito K, Ito H, Are C, et al.: Laparoscopic versus open liver resection: A matched-pair case control study. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2276-2283.
149. Mala T, Edwin B, Gladhaug I, et al.: A comparative study of the short-term outcome following open and laparoscopic liver resection of colorectal metastases. *Surg Endosc* 2002;16:1059-1063.
150. Cai XJ, Yang J, Yu H, et al.: Clinical study of laparoscopic versus open hepatectomy for malignant liver tumors. *Surg Endosc* 2008; 22:2350-2356.
- 151.. Farges O, Jagot P, KIRSTETTER P, et al.: Prospective assessment of the safety and benefit of laparoscopic liver resections. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:242-248.
152. Mamada Y, Yoshida H, Tani N, et al.: Usefulness of laparoscopic hepatectomy. *J Nippon Med Sch* 2007;74:158-153.
153. Castaing D, Vibert E, Ricca L, et al.: Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers. *Ann Surg* 2009;250:849-855.

154. Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, et al.: Minimally invasive liver resection for metastatic colorectal cancer: A multi-institutional, international report of safety, feasibility, and early outcomes. *Ann Surg* 2009;250:842–848.
155. . Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, et al.: Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. *Br J Surg* 2009;
- 156.. Burpee SE, Kurian M, Murakame Y, et al.: The metabolic and immune response to laparoscopic versus open liver resection. *Surg Endosc* 2002;16:899–904
157. Pera M, Nelson H, Rajkumar SV, et al.: Influence of postoperative acute-phase response on angiogenesis and tumor growth: Open vs. laparoscopic-assisted surgery in mice. *J Gastrointest Surg* 2003;7: 783–790.
158. Vigano L, Laurent A, Tayar C, et al.: The learning curve in laparoscopic liver resection: Improved feasibility and reproducibility. *Ann Surg* 2009;250:772–782.
159. Vanounou T, Steel J, Nguyen KT, et al.: Comparing the clinical and economic impact of laparoscopic versus open liver resection. *Ann Surg Oncol* 2010;17:998–1009.
160. . Kazaryan AM, Pavlik Marangos I, Rosseland AR, et al.: Laparoscopic liver resection for malignant and benign lesions: Ten-year Norwegian single-center experience. *Arch Surg* 2010;145:34–40. 96:274–279
- 161.. Dagher I, O'Rourke N, Geller DA, et al.: Laparoscopic major hepatectomy: An evolution in standard of care. *Ann Surg* 2009;250:856–860.