

KOLOREKTAL DIŞI KANSERLERİN KARACİĞER METASTAZLARINDA CERRAHİ YAKLAŐIM

Dr. Ali İhsan UZAR (*)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (4) : 360 - 365 (2004)

ÖZET

Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında küratif rezeksiyon; hastalısız ve toplam sağ kalım süresi olarak en iyi sonuçların alındığı tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Metastatik tümörlerin çoğunluğunu oluşturan kolorektal dışı diğer karaciğer metastazlarında, rezeksiyon uygulamalarını ve sonuçlarını araŐtırmak amacıyla literatür incelemesi yapıldı. Bu amaçla, nöro-endokrin, mide, meme, böbrek ve surrenal, uterus ve serviks kanserleri, yumuşak doku sarkomları, germ hücreli tümörler ve malign melanomların metastazları için yapılan karaciğer rezeksiyonlarının endikasyonları, prognostik faktörleri ve sonuçları değerlendirildi. Seçilmiş olgularda, yapılan karaciğer rezeksiyon sonrası beŐ yıllık sağ kalım süresinin % 40 olduğu ve bu sonuçların, kolorektal kanser metastazlarından elde edilen sonuçlara benzer olduğu belirlendi. Primer tümör, metastaz süresi (senkron veya metakron) ve uygulanan rezeksiyon tipinin (küratif veya palyatif) hastalısız ve toplam sağ kalım süresini etkileyen en önemli prognostik faktörler olduğu belirlendi. Seçilmiş olgularda, metastatik tümör nedeni ile yapılan karaciğer rezeksiyonlarının birincil tedavi olarak uygulanabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Nonkolorektal Kanser, Metastaz, Karaciğer Rezeksiyonu.

SUMMARY

Surgical Approach in Non-Colorectal Liver Metastases

Curative resection of the liver metastases of the colorectal cancer is the accepted treatment method with the best disease free and total survival period. The literature was scanned to search for the result of surgical resection for liver metastases secondary to non-colorectal carcinomas which constitute the majority of metastatic tumors. The surgical indications, prognostic factors and results of liver resections performed with primary lesions as neuroendocrine tumors, gastric, adrenal, uterus and servical carcinomas, soft tissue sarcomas, germ cell tumors

(*) GATA Genel Cerrahi ABD.

Reprint Request : Dr. Ali İhsan UZAR, GATA Genel Cerrahi ABD. 06018 Etlik/ANKARA

Kabul Tarihi : 1.7.2004

and malignant melanomas were evaluated. The evaluation of literature indicated that 5-year disease survival rate follow liver resection in selected cases is 40 %, which is similar to those seen with colorectal carcinomas. Most important prognostic factors affecting the disease-free and total survival rate were the type of primary tumor, duration of metastases (synchronous or metachronic) and the type of resection. It's concluded that the liver resections for liver metastases should be primary choice of treatment in selected cases.

Key Words: Non-Colorectal Cancer, Metastases, Liver Resections.

GİRİŐ

Karaciğer, uzak kanser metastazlarının en sık görüldüğu organlardan birisidir. Karaciğer dışı kanser nedeni ile ölen 10736 olguluk otopsi çalışmasında, karaciğer metastaz oranı % 41 olarak bulunmuştur (1). Aynı çalışmada, kolorektal kanserler yanında meme, kolon, mide, pankreas, ve jinekolojik kanserlerde terminal dönemde karaciğer metastaz oranlarının % 58 ve % 79 arasında olduğu ve metastatik karaciğer tümörlerinin en az % 85'nin kolorektal dışı kanserlerden köken aldığı belirlenmiştir (1).

Yakın zamana kadar inoperabilite ve terminal dönem kriteri olarak kabul edilen karaciğer metastazlarının tedavi yöntemleri, son 20 yıl içinde tanı ve cerrahi teknikte sağlanan gelişme sonrası değerliklik göstermiŐtir(1). US, CT, MRI, PET gibi yöntemlerin görüntüleme ve girişimsel amaçlı kullanılması sonucu, metastazlara erken dönemde doğru olarak tanı koymak büyük olasılıkla mümkün olmaktadır(1). Rezeksiyonlarda, ameliyat mortalite oranı 20 yıl önce % 10 iken, cerrahi anatomi ve rezeksiyon tekniğindeki gelişme, argon koter, CUSA gibi yardımcı cihazların kullanılması ve yoğun bakım konusundaki ilerlemeler sonucu günümüzde kabul edilebilir mortalite oranı % 2-5 olarak bildirilmektedir(1). Bütün bu gelişmelerin sonucunda ilk olarak, kolorektal kanser metastazlarında karaciğer rezeksiyonları başlatılmıŐ ve ilk uygulanması gereken tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir(2,3). Metastatik kolorektal kanser rezeksiyonlarının cesaret verici sonuçlarından sonra, metastazların en az % 85'ini oluşturan kolorektal dışı (nonkolorektal=NCR) kanserler için, son 20 yıl içinde artan yoğunlukla cerrahi uygulamalar başlatılmıŐtir.

Nöro-endokrin tümörler (NET)

NCR tümörler için, karaciğer rezeksiyonları, başlangıçta nöro-endokrin tümörler (NET) için uygulanmıştır. NET tümörlerin güncel tedavisinde kemoterapi, hepatik arter kemoembolizasyon, cerrahi rezeksiyon veya transplantasyon uygulanabilir (4). Kanlanmasının bol olması nedeniyle metastatik NET'ler kemoembolizasyona, HCC ve kolorektal kanserlerden daha iyi cevap verirler (5). Yapılan çok merkezli bir çalışmada, kemoembolizasyon ve kemoterapinin birlikte uygulanması sonucu, % 10 oranında tam kür, % 80 sıklıkla tümör boyutlarında küçülme ve % 60 oranında klinik bulgularında iyileşme sağlandığı ve her iki yöntemin küratif amaç yanında cerrahi öncesi neoadjuvan amaçlı kullanılabileceği vurgulanmıştır(5).

Metastatik NET'ler için yapılan küratif karaciğer rezeksiyonların uzak sonuçları, genellikle benzer olarak bulunmuştur. Fransa'da çok merkezli bir çalışmada, küratif rezeksiyon sonucu 3 yıllık sağ kalım oranı % 91 ve 6 yıllık sağ kalım oranı % 68 olarak belirlenirken; Johns Hopkins Üniversitesinde, 5 yıllık sağ kalım oranı % 73 olarak bildirilmiştir(6,7). Aynı çalışmada, rezeksiyon uygulanamayan olgular için 5 yıllık sağ kalım, medikal tedavi uygulanmasına karşın % 29 olarak belirlenmiştir (7). Rochester Üniversitesinde, rezeksiyon uygulanan olguların 5 yıllık sağ kalım oranları benzer olarak % 73 olarak yayınlanmıştır (8,9).

Unrezektabl metastatik NET'ler için uygulanan diğer bir tedavi seçeneği, ortotopik karaciğer transplantasyonudur. NET'ler için ilk kez 1989 yılında gerçekleştirilen transplantasyonda, ortalama yaşam süresi 30-55 ay ve 5 yıllık sağ kalım % 36 olarak bildirilmektedir(11). Pankreas dokusundan kaynaklanan senkron tümörler için karaciğer ve pankreas transplantasyonu birlikte uygulanmış; fakat ameliyat sonu mortalite oranı çok yüksek bulunmuştur(10,11).

Mide kanserleri

Mide kanserleri, hastalığın geç dönemlerinde % 40-50 oranında karaciğer metastazına neden olurlar (1). Sık görülmelerine ve yüksek oranda karaciğer metastazına neden olmalarına karşın, metastatik karaciğer rezeksiyonlarının ancak % 5-10'nu oluştururlar (2). Son yıllarda yeni kemoterapotikler geliştirilmesine karşın, ortalama sağ kalım, medikal tedaviden sonra 2-12 ay arasında bildirilmektedir (12). Rezeksiyon uygulanan olgularda ise, ortalama sağ kalım süresi 18-24 ay ve 1,3,5 yıllık sağ kalım oranı %35, %14 ve %10 olarak bulunmuştur (12,13). Bu olgularda, prognostik faktör olarak senkron,metakron tümörler; proksimal ve distal mide yerleşimli tümörler; tek lob ve bilobar tümörler; soliter ve multipl

metastazlar; küratif ve palyatif cerrahi araştırılmış ve bunlar arasında soliter ve metakron tümörler için uygulanan küratif cerrahinin en iyi prognoza sahip oldukları belirlenmiştir (12,13). Bu özelliklere göre seçilmiş olgularda, küratif cerrahi sonrası 1,3 ve 5 yıllık sağ kalım oranı % 77, % 34 ve % 30 olarak bildirilmektedir(12,13).

Meme kanserleri

Meme kanserlerinin doğal seyirinde, % 55 oranında karaciğer metastazı görülür ve sıklıkla diğer metastazlarla birlikte(1). Karaciğer metastazlarının inoperabilite kriteri olarak kabul edildiği 20 yıl öncesine kadar olguların, ancak % 1'inde izole karaciğer metastazı olduğu ileri sürülürken; günümüzde, izole karaciğer metastaz oranı % 2.7-6.6; ve hatta rezeksiyonların başarılı sonuçlarından sonra bazı yayınlarda % 12 olarak yayınlanmıştır(14,15). Medikal tedaviye karşın, metastatik meme kanserlerinin ortalama yaşam süresi 7.8 ay olarak bildirilmektedir (14,15,16). Metastatik meme kanserli olgular için uygulanan küratif rezeksiyonlarda, primer meme cerrahisi ile karaciğer metastazı arasındaki hastaliksız sağ kalım süresi, en önemli prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Bu sürenin bir yıldan az olduğu olgularda, 3 yıllık sağ kalım oranı % 14-22; bir yıldan fazla olgularda ise % 32-53 olduğu görülmüştür (14,15,16,17,18).

Yumuşak doku sarkomları ve Gİ stromal tümörler

Yumuşak doku sarkomları ve Gİ stromal tümörler, kanserlerin % 1'inden azını oluştururlar (19). Tedavilerinde cerrahi eksizyon, radyoterapi ve kemoterapi, kombine olarak kullanılmasına karşın, 5 yıllık yaşam oranının tümör evresine göre değişmekle birlikte % 52-76 olduğu, ancak karaciğer metastazlarında ise bu oranının % 12'ye indiği belirlenmiştir(20). Karaciğer metastazları için yapılan küratif rezeksiyonları araştırılan kapsamlı bir çalışmada; 1,3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları % 88, %50 ve % 30 olarak bulunmuştur (21). Aynı çalışmada, en önemli prognostik faktör olarak metastaza kadar geçen hastaliksız sağ kalım süresi belirlenmiş olup, bu sürenin, 2 yıldan az olduğu olgularda ortalama sağ kalım süresi 26 ay; 2 yıldan uzun olgularda ise 61 ay olduğu bulunmuştur (21).

Genitoüriner sistem tümörleri

Metastatik testiküler kanserler, 1973 yılına kadar % 80-90 oranında ölümcül seyir gösterirken; bu tarihte, platinyum kökenli kemoterapotiklerin kullanıma girmesi sonucu erken evre kanserlerde % 80 oranında kür sağlanır(22). İleri evrelerde kemoterapi sonrası % 30 oranında nüks ve % 10 oranında karaciğer

metastazı görülür(22). Germ hücreli tümör metastazları, genellikle soliterdir ve prognozun iyi olması nedeniyle NET'lerle benzer olarak sitoredüktif cerrahi uygulanabilir(22).

Jinekolojik kanserlerin % 50'si, ileri dönemde karaciğer metastazına neden olur ve bu olgularda, ortalama yaşam süresi bir yıldan azdır(23). Karaciğer metastazları, genel tümör yayılımının bir parçası olması nedeniyle izole karaciğer tutulumu, jinekolojik kanserlerin % 1-2'de görülür (24). Bu nedenle, küratif rezeksiyon sayısı son derece azdır. Yapılan olgularda ise % 30 oranında 5 yılı geçen sağ kalım süreleri elde edilmiştir (25).

Renal adenokarsinomlar, komşuluk yolu veya hematojen yolla karaciğere yayılım gösterirler. Karaciğer metastazlarında medikal tedavi ile 3 yıllık sağ kalım oranı % 11 olarak belirlenmiştir (26). İzole karaciğer metastazlarında, yapılan küratif rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağ kalım oranı % 50 olarak bildirilmiştir(27).

Melanoma

Cilt melanomalarda, terminal dönemlerde karaciğer tutulumu sık görülür(28). Fakat sistemik metastazın bir parçası olması nedeniyle izole karaciğer tutulum oranı, ancak % 2 sıklıkla görülür ve bunların yarısında (%1) R0 rezeksiyon uygulanabilir(28). Küratif cerrahi uygulanan olgularda ise sağ kalım sürelerinde en az 3 kat artış gözlenmiş ve bazı olguların 10 yıldan daha fazla yaşadığı belirlenmiştir (28). Cilt melanomlarının aksine üveal melanomalarda, izole karaciğer tutulum oranı daha fazla ve beklenen sağ kalım süresi daha uzundur(29). Bu nedenle, küratif rezeksiyon için aday kabul edilebilirler(30).

TARTIŞMA

Karaciğer metastazları, yakın zamana kadar terminal dönem ve inoperabilite kriteri olarak kabul edilirken; son 20 yıl içinde tanısıl, cerrahi teknik ve yoğun bakım alanlarında sağlanan gelişmeler sonucu, karaciğer rezeksiyonları, çok sayıda merkezde uygulanmaya başlanmıştır. US, CT, MR ve PET gibi tanısıl ve girişimsel radyolojik ilerlemeler sonucu, günümüzde karaciğer metastazlarına erken dönemde % 90 doğrulukla tanı konulmakta ve primer odak tespit edilebilmektedir (1). Karaciğerin cerrahi anatomisine uygun olarak geliştirilen rezeksiyon teknikleri, ameliyat sırasında argon koter, ultrasonik dissektör, ultrasijın gibi yardımcı cihazların kullanılması sonucu, kabul edilebilir ameliyat mortalitesi en fazla % 5'tir ve çok sayıda merkezde bu oranın altında (%2) majör rezeksiyonlar yapılmaktadır

(2,6,25,31). Bütün bu gelişmelerin desteğinde, küratif amaçlı karaciğer rezeksiyonları ilk olarak kolorektal kanser metastazları için uygulanmaya başlanmış ve günümüzde % 30-50 oranında uygulanma ve % 40 oranında 5 yıllık sağ kalım süresi ile ilk tedavi seçeneği olarak yerini almıştır (25,31,32). Oysa, karaciğer metastazlarının sadece % 15'i kolorektal kaynaklıdır(1).

Karaciğer metastazlarının çoğunluğunu oluşturan kolorektal dışı (NCR) kanserler için ilk rezeksiyon uygulamaları, yavaş ilerlediği bilinen nöroendokrin tümörler (NET) için başlatılmıştır. NET'ler karsinoid ve adacık hücre tümörleri (APUDOMA) olarak iki grupta incelenir. Karsinoid tümörler, embriyolojik barsağın her yerinde görülmelerine karşın % 95 oranda appendiks, ince barsak ve rektumda bulunurlar (33).Tedavi edilmemiş, 2 santimetreden büyük apendiks ve rektum karsinoid tümörleri ve bir santimetreden büyük ince barsak karsinoidleri, doğal seyirleri sırasında % 80 oranında karaciğer metastazı yaparlar (33). Adacık hücre tümörleri, köken aldıkları bilinen en az 13 ayrı hücre ve salgılanan hormon türüne göre farklı klinik belirti verirler ve en çok karaciğer olmak üzere % 50-70 oranında metastatik seyrederek (34). Doğal seyirleri ile ortalama sağ kalım süresi, 8 yıl ve 5 yıllık sağ kalım oranı % 60 olarak bildirilen NET'lerde karaciğer metastaz sonrası sağ kalım süresi hızla azalır ve 5 yıllık sağ kalım oranı %30'a iner(4,5,6,7,8,33,34).

Metastatik NET'lerin güncel tedavisinde kemoterapi, kemoembolizasyon, karaciğer rezeksiyonu ve transplantasyonu kullanılmakla birlikte; karaciğer rezeksiyonları 5 yıllık sağ kalım süresinde en az % 30-40 kazanım sağlarlar(4,5,6,7,8,9). Bu nedenle, metastatik nöro-endokrin tümörlerin günümüzde bilinen en iyi tedavisi küratif rezeksiyondur (6,7,8). NET'ler için ilk hedef, her zaman küratif cerrahi olması yanında, ikinci amaç klinik olarak semptomatik iyileşmedir. Tümör kitlesinin % 90'dan fazlasının rezeke edildiği palyatif rezeksiyon (R1,R2 rezeksiyon, sitoredüktif cerrahi) uygulanan olgularda, semptomların ortadan kalkması yönünde küratif rezeksiyona göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir(9).

Metastatik NET'lerin prognozlarının diğer solid tümörlere oranla daha iyi prognoza sahip olmaları nedeniyle, yapılacak bir ameliyatın mortalite oranının üst sınırı % 5 yerine % 2 olarak kabul edilmektedir(4,5,7,8). NET tümör için yapılacak karaciğer rezeksiyonlarının operatif riski, diğer metastazlardan az olmadığı gibi karsinoid kalp hastalığı ve karsinoid krizi gibi ayrı riskler taşır(4,5,6). Bu nedenle, primer tümör, rejyonel yayılım veya karaciğer metastazları;total veya % 90'dan fazlası rezeke edilemeyecekse ameliyat kontrendikedir(2,6).

Yavaş ilerleyen bir tümör olması, medikal ve cerrahi birden çok tedavi seçeneğini içermesi nedeniyle metastatik NET tedavi algoritmi tartışmaya açıktır.

- NET'ler ortalama 50 yaş civarında görülürler ve olguların % 10'da karsinoid kalp hastalığı ve kronik akciğer hastalığı gibi ameliyat için sistemik kontraindikasyonlar vardır. Bu olgularda, kemoterapi, hormonal tedavi ve kemoembolizasyon uygulanır(5).

- Ameliyat edilebilir hastalarda karaciğer metastazlarının ancak % 10'u tek bir loba lokalizedir. Bunlarda ilk tedavi seçeneği küratif rezeksiyondur (6,7,8).

- Metastatik NET'lerin % 90'nı oluşturan bilobar tümörlerin uygun anatomik lokalizasyonda olanlarında tek seansta rezeksiyon uygulanır. Tek aşamada rezeksiyon edilemeyecek olgular için;

- İki aşamalı rezeksiyonda, bir lobun segmenter rezeksiyonu ile birlikte diğer lobun portal veni bağlanarak bu lobun, atrofisi ile segmentektomi yapılmış lobun hipertrofisi sağlanır ve 6 hafta içinde atrofik lob rezeksiyon edilir(4,5,6).

- Bir lob için tümör rezeksiyonu yapılırken, diğer lob için RF veya cryoterapi uygulanabilir(4,5).

- Küratif rezeksiyon yapılamayan olgularda, tümör yükünün % 90'dan fazlası eksize edilecekse palyatif rezeksiyon uygulanır(9).

- Küratif veya palyatif rezeksiyon yapılamayan olgularda, geride hiçbir primer tümör ve rejyonel yayılım kalmayacaksa ortotopik karaciğer transplantasyonu uygulanabilir(10,11).

Gerçekte kanserlerin %1'inden azını oluşturan NET'ler için yapılan karaciğer rezeksiyonlarından sonra, kolorektal kanserlere benzer iyi sonuçların alınması nedeniyle diğer kanser metastazlarına olan ilgi artmış ve kolorektal ve nöro-endokrin dışı (non kolorektal-non nöroendokrin=NCRNNE) kavramı ortaya çıkmıştır. Kolorektal kanserlerde, karaciğer metastazı, sıklıkla portal ven yoluyla ilerleyen rejyonel yayılımın bir basamağı olarak meydana gelirken, NCRNNE kanser metastazları genellikle sistemik hematojen yayılımın bir parçası olarak oluşur ve izole karaciğer metastazı sınırlı sayıda görülür (2,31,32,35,36). Bu nedenle, % 85 potansiyele sahip olmalarına karşın, henüz marjinal bir ameliyat olarak görülürler ve yapılan rezeksiyonların % 10'undan azını oluştururlar (2,31,36).

NCRNNE metastazlarında karaciğer rezeksiyon endikasyonları; primer tümör cinsi, karaciğer dışı metastazların varlığı ve cerrahın kararına göre belirlenir(2).

1-Hayatı tehdit edebilecek geniş ve kompleks rezeksiyonlardan kaçınılmalıdır(2,32,35)

2-NET ve testis kanser metastazları dışında

küratif rezeksiyon her zaman tek tercihtir (2,31,32,35,36).

3-Mide kanserlerinde en önemli prognostik faktör, hastalısız sağ kalım süresi 2 yıldan uzun olan soliter karaciğer metastazlarıdır. Bu olgularda, sağ kalım süresi olarak elde edilen sonuçlar kolo- rektal kanser sonuçlarına yakındır(12,13).

4-Meme kanserlerinde, izole karaciğer metastaz oranının bazı merkezlerde belirgin olarak arttığı izlenmektedir(14,15). Bunun nedeni, hasta izlenmesinde tedavi düşüncesinin değişmesi ve preoperatif değerlendirmelerin daha dikkatli yapılmasıdır. Metastatik meme kanserlerinde, primer ameliyat ve metastaz zamanı arasındaki hastalısız sağ kalım süresi en önemli prognostik faktör olarak ön plana çıkmaktadır. Bu sürenin, 1 yıldan uzun olduğu olgularda, sağ kalım süresi anlamlı olarak yükselmiştir (2,14,15).

5-Yumuşak doku sarkomları ve Gİ stromal tümörlerde, benzer olarak metastaz öncesi hastalısız sağ kalım süresi önemlidir. Bu sürenin, 2 yıldan uzun olduğu olgularda prognoz belirgin olarak iyileşir(19,20,21). Stromal tümörlerde, bir proto-onkojen olan c-kit tirozin kinaz reseptörlerini bloke eden STI-571 kullanımı ile sağ kalım süresinde % 50 oranında iyileşme belirlenmiştir(20).

6-Böbrek kanserlerinde, küratif rezeksiyon yapılabilecek izole karaciğer metastazı % 10 oranında görülür(26,27). Bu olgularda, elde edilen sağ kalım süreleri kolorektal kanserler kadar iyidir(26,27).

7-Jinekolojik kanserlerde, karaciğer tutulumu sıklıkla diğer metastazlarla birlikte ve olguların ancak % 1'i için küratif rezeksiyon uygulanabilir. Seçilmiş olgularda, %30 oranında 5 yıllık sağ kalım süresi elde edilmiştir(24,25,26). Karaciğerde erken dönemde nüks görülmesi mortaliteyi artıran en büyük etkidir(25,26).

8-Testis tümör metastazları rezeksiyona en iyi sonuçları verir(22). Kemoterapiye duyarlı olması ve yavaş gelişmesi nedeniyle NET'ler gibi palyatif rezeksiyon uygulanabilir(22).

9-Melanomalar için yapılan karaciğer rezeksiyonlarından sonra sağ kalım süresinde artış görülür(28,29). Ancak, erken dönemde özellikle cilt melanomlarında, karaciğer nüksü karşılaşılan en büyük zorluklardan birisidir. Üveal melanomlar göreceli olarak daha iyi prognoza sahiptir(28,29).

10-Kolorektal dışı kanserlerde genel olarak prognoz; primer tümör tipi, hastalısız sağ kalım süresi ve yapılan rezeksiyon tipine(R0,R1,R2) bağlıdır.

Günümüzde metastatik NCR kanserlerde, karaciğer rezeksiyonu olguların % 1'i için uygulanmaktadır. Gerçekte bu tümörlerin %10'unun rezektabl olmasına karşın % 3'ü için küratif rezeksiyon uygu-

lanabileceği bildirilmektedir(2,31,32,35,36). Başlangıçta, % 3 rezeksiyon oranını gerçekleştirmek ve daha sonra bu oranı % 10'a çıkartmak en büyük amaçtır. Ancak bu gelişmeyi kısıtlayan en önemli etken, sadece cerrahi zorluklar değil, karaciğer dışı metastazlardır. Böyle bir çalışma, çok sayıda kliniğin ortak çalıştığı multi-disipliner yaklaşımla gerçekleştirilir.

KAYNAKLAR

1. Kemeny, N.E., Fong, Y. Treatment of liver metastasis. In: Cancer Medicine. Holland, Frei editörs. London :BC Decker Inc.Hamilton;2002,p.1402-1414.
2. Elias, D., Albuquerque, A.C., Eggenspieler, P. Resection of liver metastasis from a non colorectal primary. J Am Coll Surg 187 (5):487-492,1998.
3. Cobourn, C.S., Makowka, L., Langer, B. et al. Examination of patient selection and outcome for hepatic resection for metastatic disease.Surg Gyne & Obst 165: 239-246, 1987.
4. Dousset, B., Saint-Marc, O., Pitre, J. et al. Metastatic Endocrine Tumors:Medical Treatment, Surgical Resection or Liver Transplantation. World J Surg 20:908-915,1996.
5. Proye, C. Naturel history of liver metastasis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Place for chemoembolization. World J Surg 25:685-688, 2001.
6. Jaeck, D., Oussoultzoglou, E., Bachellier, P. et al. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic tumors:Safe hepatic surgery. World J Surg 25:689-692,2001.
7. Chen, H., Hardacre, J., Uzar, A. et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: Does resection prolong survival ? J Am Coll Surg 187(1):88-93,1998.
8. Que, F.G., Nagorney, D.M., Batts, K.P. et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas.Am J Surg 169:36-43,1995.
9. McEntee, G.P., Nagorney, D.M., Kvols, L.K. et al. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. Surgery 108(6):1091-1096, 1990.
10. Lang, H., Oldhafer, K.J., Weimann, A. et al.Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. Ann Surg 225(4):347-354,1997.
11. Treut, P.L., Delpero, J.R., Dousset B. et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. Ann Surg 225(4):355-364,1997.
12. Zacherl, J., Zacherl, M., Scheuba, C. et al. Analysis of hepatic resection of metastasis originating from gastric adenocarcinoma. J Gastroint Surg 6(5):682-689,2002.
13. Bines, S.D., England, G., Deziel, D.J. et al. Synchronous,metachronous,and multiple hepatic resections of liver tumors originating from primary gastric tumors. Surg 114(4):799-805, 1993.
14. Maksan, S. M., Lehnert, T., Bastert, G. et al. Curative liver resection for metastatic breast cancer.Eu J Surg Onc 26:209-212,2000.
15. Seifert, J., Weigel, T.F., Göneer, U. et al. Liver resection for breast cancer metastasis. Hepato-Gastroent 46: 2935- 2940, 1999.
16. Schneebaum, S., Walker, M.J., Young, D. et al. The regional treatment of liver metastases from breast cancer. J Surg Onc 55:26-32,1994.
17. Elias, D., Lasser, P., Spielmann, M. et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. Surg Gyn&Obst 172:461-464,1991.
18. Selzner, M., Morse, M.A., Vredenburgh, J.J. et al. Liver metastases from breast cancer:Long-term survival after curative resection. Surg 127(4):383-389,2000.
19. Singer, S., Demetri, G.D., Baldini, E.H. et al. Management of soft-tissue sarcomas:an overview and update. The Lancet onc 1:75-85,2000.
20. Eng Hen, N.G., Pollock. R.E., Munsell. M.F. et al. Prognostic factors influencing survival in Gastrointestinal Leimyosarcomas. Ann Surg 215(1):68-77,1992.
21. DeMatteo, R.P., Shah, A., Fong Yuman. et al. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. Ann Surg 234(4):540-548,2001.
22. Goulet, R., Hardacre, J.M., Einhorn, L.H. et al. Hepatic resection for disseminated germ cell carcinoma. Ann Surg 212(3):290-294,1990.
23. Chi, D.S., Fong, Y., Venkatraman, E.S. et al. Hepatic resection for metastatic gynecologic carcinomas.Gyn Onc 66:45-51,1997.
24. Kaseki, H., Yasui, K., Niwa, K. et al. Hepatic resection for metastatic squamoz cell carcinoma from the uterine cerviks. Gyn Onc 44:284-287,1992.
25. Harrison, L.E., Brennan, M.F., Newman, E. et al.,Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastasis:A fifteen-year experience with ninety-six patients. Surg 121(6):625-632,1997
26. Benneth, B.C., Selby, R., Bahnson, R. Surgical resection for management of renal cancer with hepatic involvement.J Urol 154:972-974,1995.
27. Foster, J.H., Surgical treatment for metastatic liver tumors.Hep Gastroent 37:182-185,1990.
28. Rose, D., Essner, R., Hughes, H. et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver. Arch Surg 136:950-955,2001.
29. Bedikian, A.Y., Legha, S.S., Mavligit, G. et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver.Cancer 76:1665-1670,1995.

30. Aoyama, T., Mastrangelo, M., Berd, D. et al. *Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. Cancer* 89:1561-1568,2000.
31. Detry, O., Warzee, F., Polus, M. et al. *Liver resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases. Acta chir belg* 103:458-462,2003.
32. Elias, D., Cavalcanti, A., Sabourin, J.C. et al. *Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. J Surg Oncol* 69:88-93,1998.
33. Moertel, C.G. *An odyssey in the land of small tumors. J Clin Onc* 5(10):1503-1522,1987.
34. Thompson, G.B., Heerden, J., Grant, C. et al. *Islet cell carcinomas of the pancreas: A twenty-year experience. Surg* 104(6):1011-1017,1988.
35. Wolf, R.F., Goodnight, J.E., Krag, D.E. et al. *Results of resection and proposed guidelines for patient selection in instances of noncolorectal hepatic metastases. Surg* 173:454-460,1991.
36. Laurent, C., Rullier, E., Feyler, A. et al. *Resection of noncolorectal liver metastases: Late metastases are the only chance of cure. World J Surg* 25:1532-1536,2001.