

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN METASTAZELE
HEPATICE ALE CANCERULUI COLO-RECTAL
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROFESOR DR. CĂTĂLIN VASILESCU

DOCTORAND

DR. ANDREI SEBASTIAN DIACONESCU

2018

Cancerul colo-rectal se situează pe locul trei între cancerele adultului și reprezintă a doua cauză de deces prin cancer, în ciuda progreselor obținute în profilaxia, diagnosticul precoce și tratamentul acestuia.

Principala cauză de deces a pacienților cu cancer colo-rectal o reprezintă boala metastatică (1, 2), știind fiind faptul că circa două treimi din pacienți prezintă metastaze hepatice la momentul decesului (3).

Acest lucru accentuează și mai mult necesitatea unei diagnosticări precoce și a instituirii unui tratament adecvat eficient, al cărui scop final este reprezentat de ameliorarea supraviețuirii pacienților și diminuarea ratei de deces prin această afecțiune.

Astfel, prin introducerea și utilizarea pe scară tot mai largă a unor modalități de diagnostic cum ar fi rezonanța magnetică și cea prin emisie de pozitroni, s-a reușit o diagnosticare mai precoce și, totodată, un bilanț lezional mai precis, lucruri ce au permis o stadializare preoperatorie mai corectă și o atitudine terapeutică mai eficientă.

Un plus în ceea ce privește diagnosticarea precoce și descrierea exactă a metastazelor hepatice a fost adus prin utilizarea ultrasonografiei intraoperatorii, precum și prin utilizarea substanțelor de contrast pentru o mai bună acuratețe a acesteia, ecografia intraoperatorie fiind capabilă să deceleze leziuni hepatice neevidențiate de către mijloacele imagistice preoperatorii.

Progresele din ultimele două decenii în cele două domenii – chirurgie hepatică și anestezie-terapie intensivă – au făcut posibilă extinderea frontierelor rezecției hepatice, aceasta devenind tratamentul de elecție al metastazelor hepatice și standardul terapeutic față de care se apreciază eficiența celorlalte mijloace de tratament.

Îmbunătățirea chimioterapiei prin introducerea unor noi agenți, precum și a uzitării terapiilor țintite cu anticorpi monoclonali, a dus la o creștere a supraviețuirii, atât a pacienților cu metastaze hepatice colo-rectale rezecabile, cât și a celor cu metastaze hepatice nerezecabile. Concomitent, aceste terapii au permis conversia la rezecabilitate a unui număr din ce în ce mai mare de metastaze, ale căror tumori hepatice erau considerate inițial nerezecabile, lucru ce a făcut posibil efectuarea unor rezecții potențial curative și obținerea unor supraviețuiri îndelungate.

Asocierea rezecției hepatice cu terapiile ablativă prin mijloace fizice (radiofrecvență, microunde, laser, crioterapie) a permis obținerea unor rate semnificativ mai mari ale

supraviețuirii decât cele înregistrate la pacienții ce au beneficiat doar de tratament oncologic paliativ.

Dependența eficienței unor mijloace terapeutice de anumite caracteristici bio-moleculare ale tumorii, precum și legătura dintre diversele verigi de tratament au determinat ca tratamentul actual al pacienților cu metastaze hepatice colo-rectale să fie unul multimodal, individualizat.

În ciuda progreselor onco-anestezico-chirurgicale înregistrate în ultimii ani, rezultatele tratamentului chirurgical al MH în ceea ce privește supraviețuirea nu sunt uniforme. Există pacienți care au înregistrat o supraviețuire prelungită sau chiar vindecare (supraviețuire la 10 ani), dar și pacienți cu supraviețuiri foarte scăzute. Ca urmare, mulți autori au încercat să descopere predictorii supraviețuirii pe termen lung, pentru a identifica pacienții care pot beneficia cel mai mult de pe urma rezecției hepatice.

Rezultatele studiilor anterioare au fost heterogene, cu multipli factori clinico-patologici asociați cu supraviețuirea generală.

Ghidat de aceste rezultate, am inclus în analiza noastră majoritatea variabilelor identificate în studiile anterioare (4-8) precum și efectul factorilor ce au legătură cu chirurgia și terapiile adjuvante (ce pot fi corelate cu supraviețuirea).

Scopul și obiectivele studiului

Folosind cazuistica Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic din cadrul Institutului Clinic Fundeni în perioada aprilie 1996 – martie 2016, lucrarea își propune următoarele:

- ⊙ Identificarea factorilor ce influențează prognosticul pacienților cu MH ale cancerului colo-rectal, pe termen scurt și lung
 - Factori ce țin de pacient
 - Factori ce țin de tumora primară
 - Factori ce țin de MH
 - Factori ce țin de atitudinea terapeutică
- ⊙ Realizarea unei clasificări/stratificări a prognosticului oncologic pe baza factorilor identificați
- ⊙ Evaluarea modului în care factorii clinico-patologici și terapeutici influențează supraviețuirea generală, la pacienții cu MHCR.
- ⊙ Adaptarea schemei de urmărire a pacienților în funcție de factorii de prognostic identificați (aprecierea judicioasă a frecvenței controalelor, evaluărilor biologice și imagistice periodice).

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul de studiu

Baza de studiu a prezentei teze de doctorat a fost constituită dintr-un lot alcătuit din cei 678 de pacienți cu metastaze hepatice colo-rectale rezecate în Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic Fundeni în perioada aprilie 1996 – martie 2016.

Criteriile de includere în studiu a pacienților cu metastaze hepatice colo-rectale au fost:

- statusul biologic al pacientului, apt pentru efectuarea intervenției chirurgicale
- posibilitatea efectuării unei rezecții complete (R0) a metastazelor
- volumul funcțional restant al ficatului după hepatectomie mai mare de 25-30% din volumul total al ficatului,
- realizarea unei rezecții complete a bolii extrahepatice în cazul prezenței concomitente a metastazelor extrahepatice cu cele hepatice.

Materialul de studiu a fost reprezentat de următoarele surse de date:

- datele cuprinse în documentele medicale ale Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic Fundeni, sistematizate în baza de date informatizată „Hepatectomii”
- baza de date informatizată “*Livermetsurvey*” – un registru internațional în care sunt colectate informații referitoare la pacienții operați pentru metastaze hepatice colo-rectale (registru în care și Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic Fundeni raportează prospectiv, începând din iulie 2006, datele referitoare la pacienții operați pentru MHCR)
- datele cuprinse în documentele medicale ale Clinicii de Gastroenterologie din cadrul Institutului Clinic Fundeni și, în special, cele ale Departamentului de Oncologie Digestivă, sistematizate într-o bază de date informatizată
- datele cuprinse în documentele medicale ale Institutului Oncologic București
- foile de observație clinică ale Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic Fundeni
- condicile de protocoale operatorii ale Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic Fundeni

- registrele de diagnostic histopatologic ale Departamentului de Anatomie Patologică din Institutul Clinic Fundeni
- registrele cu rezultate ale investigațiilor imagistice (radiografii, ecografii, scintigrafii, tomografii computerizate, rezonanță magnetică) ale Departamentului de Radiologie din Institutul Clinic Fundeni
- datele de supraviețuire au fost obținute prin analiza informațiilor furnizate de Poliția Română din Registrele Serviciului de evidență informatizată a persoanei.

Definiții

Metastazele hepatice sincrone au fost considerate cele detectate înainte (în urma unei scanări CT preoperatorii) sau în timpul operației adresate tumorii primare. Tot în grupa celor sincrone au fost incluse și metastazele detectate imagistic (CT) în primele 3 luni postoperator, în cazul pacienților la care investigația nu a fost făcută preoperator.

Distribuția bilobară a fost luată în considerare numai la pacienții care prezintă două sau mai multe metastaze și nu la cei cu o singură metastază.

Numărul și dimensiunea maximă a metastazelor se bazează pe datele furnizate de rezultatul anatomopatologic după rezecția hepatică, fiind luat în considerare diametrul celei mai mari metastaze.

Metastazele hepatice au fost considerate inițial nerezecabile în momentul în care evaluarea imagistică (realizată în centrul nostru) a arătat că o rezecție completă a acestora nu ar permite obținerea unui volum hepatic rezidual suficient (cel puțin 25-30% din volumul total de ficat).

Rezecția hepatică a fost considerată hepatectomie majoră atunci când 3 sau mai multe segmente de ficat au fost complet rezecate.

Rezecția hepatică a fost definită ca R1 când examinarea anatomo-patologică a evidențiat implicarea microscopică a marginilor de siguranță a specimenului și R2 când rezultatul anatomopatologic a dezvăluit implicarea macroscopică a acestora sau atunci când chirurgia a lăsat pe loc țesutul tumoral macroscopic (hepatic sau extrahepatic).

Valoarea de referință în cazul markerilor tumorali CEA și CA19-9 a fost 5ng/ml, respectiv, 37 U/ml (valori considerate limita superioară a normalului în laboratorul nostru).

Vârsta de 70 ani a fost considerată drept vârsta de referință utilizată în alcătuirea celor două grupe de pacienți supuse ulterior comparației.

Momentul zero de includere în studiu a pacienților a fost reprezentat de data la care a fost efectuată intervenția chirurgicală pentru metastazele hepatice, moment de la care s-a calculat apoi supraviețuirea și perioada liberă de boală (în luni).

Supraviețuirea generală a fost definită ca intervalul de timp dintre rezecția hepatică și data ultimei urmăriri sau data morții pacientului.

Intervalul de timp fără recidivă sau perioada liberă de boală a fost considerată perioada scursă de la data rezecției hepatice până în momentul diagnosticării prezenței recidivei (la orice nivel anatomic).

Mortalitatea postoperatorie a fost definită ca decesul pacientului în primele 30 de zile după hepatectomie.

Morbiditatea generală a fost definită ca totalitatea complicațiilor post-rezecție hepatică apărute în perioada internării.

Morbiditatea hepatică a fost considerată ca totalitatea complicațiilor hepatice post-rezecție hepatică (tabel 1.1) apărute pe perioada internării .

Pacienții care au fost pierduți din urmărire (4 pacienți) au fost excluși din analiza de supraviețuire.

N.B. - în analiza statistică a supraviețuirii generale au fost incluși și pacienții care au decedat postoperator; așa cum s-a precizat, momentul zero de includere în studiu fiind reprezentat de data rezecției hepatice.

Tabel 1.1

COMPLICAȚII HEPATICE
FISTULĂ BILIARĂ
COLECȚIE TRANȘĂ HEPATICĂ
INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ
TROMBOZĂ PORTALĂ
CAVITĂȚI HEPATICE RESTANTE CU COLECȚIE
NECROZĂ DE SEGMENT HEPATIC

Metodele de studiu

Tipul de studiu

Studiul de față a fost de tip ambispectiv, în sensul că pentru 485 de pacienți (operați până în noiembrie 2012) datele au fost colectate retrospectiv, în timp ce, pentru 193 de pacienți operați începând din noiembrie 2012, datele au fost înregistrate prospectiv.

Au fost analizate o serie de variabile considerate semnificative pentru evaluarea caracterului de prognostic în cazul metastazelor hepatice ale cancerului colo-rectal.

Pentru colectarea datelor a fost creat un fișier tip „bază de date”, în care au fost introduși toți parametrii luați în considerare pentru a fi studiați.

Variabilele studiate

Conform datelor din literatura de specialitate, numeroase variabile ce țin de pacient și de tumora primară sau secundară hepatică au fost studiate de-a lungul timpului în cazul pacienților cu metastaze hepatice colo-rectale, cu scopul identificării acelor ce pot fi corelate cu o supraviețuire îndelungată și o rată de recidivă scăzută, variabile ce au fost analizate și de noi în acest studiu.

Tabel 1.2 Factori clinici de prognostic

Factori de prognostic legați de „pacient”	Factori de prognostic legați de „boală”	Factori de prognostic legați de atitudinea terapeutică
-Vârsta	- extensie locoregională a tumorii primare (T,N),	-Rezecție hepatică reglată/atipică
- Sexul	- sediul inițial al tumorii primare	-Rezecție hepatică Minoră/Majoră
	-caracteristicile MH (număr, diametru, localizare)	-Rezecție simultană/amânată - Rezecție radicală (R0)/ R1sau R2
	-Momentul diagnosticării metastazelor hepatice (sincrone vs metacrone)	-utilizare PCT (adjuvantă, neoadjuvantă)

Metodele de diagnostic utilizate

În cazul pacienților la care s-a stabilit diagnosticul de cancer colorectal, s-a efectuat un bilanț oncologic amănunțit, care să permită aprecierea preoperatorie a extensiei bolii.

Evaluarea hepatică prin metode imagistice, pentru evidențierea eventualelor **metastaze hepatice sincrone**, s-a efectuat prin:

1. ecografie abdominală
2. tomografie computerizată (TC) – atunci când datele furnizate de ecografie au fost echivoce
3. rezonanță magnetică – dacă investigațiile precedente au ridicat dubii referitoare la prezența metastazelor la distanță sau nu au permis planificarea corectă a rezeceției hepatice în cazul unor metastaze hepatice voluminoase sau localizate în vecinătatea unor structuri vasculare importante (vene hepatică, vena cavă inferioară).

Evaluarea prezenței metastazelor pulmonare a fost realizată prin radiografie pulmonară și eventual CT (atunci când informațiile furnizate de radiografie au fost incerte).

În cazul în care pacientul descria simptome specifice prezenței metastazelor osoase sau cerebrale s-a efectuat scintigrafie osoasă și CT cerebral.

În cazul **metastazelor hepatice metacrone**, diagnosticul s-a stabilit pe baza investigațiilor efectuate în cadrul programului de urmărire periodică post rezeceție colorectală (“follow-up”), aceasta fiind realizată prin ecografie abdominală la fiecare 3 luni în primii doi ani postrezeceție colo-rectală și, ulterior, la fiecare 6 luni. Având în vedere limitele ecografiei, s-a recomandat înlocuirea acesteia cu CT abdominală, realizată la 4 luni în primii doi ani și, apoi, la 6 luni (în următorii 3 ani).

Pentru a identifica apariția unor eventuale metastaze extrahepatice, s-au efectuat aceleași investigații menționate în cazul pacienților cu metastaze hepatice colo-rectale sincrone.

Metodele terapeutice utilizate

Rezeția hepatică a fost efectuată la toți pacienții din acest lot.

Au fost efectuate 789 de rezeții hepatice, 95 de pacienți fiind supuși rezeției iterative, 16 dintre aceștia la câte două rezeții iterative, la 4 pacienți efectuându-se câte trei rezeții iterative.

Au fost efectuate 134 de rezeții hepatice majore și 544 de rezeții hepatice minore. Numărul rezețiilor hepatice reglate a fost de 182, restul rezețiilor hepatice (496) fiind atipice.

Numărul pacienților cu metastaze hepatice sincrone a fost de 376, dintre care, la 283 de pacienți, rezeția hepatică a fost simultană cu rezeția tumorii primare, la 88 de pacienți rezeția hepatică a fost amânată și, la doar 5 pacienți, s-a efectuat „liver first”.

Din cei 678 de pacienți, 49 au prezentat metastaze hepatice considerate inițial nerezecabile ce au reușit să fie convertite la rezecabilitate prin una din metodele terapeutice de conversie, astfel:

- La 30 de pacienți, rezeția hepatică a metastazelor a fost completată prin ablație cu radiofrecvență sau alcoolizare
- La alți 15 pacienți s-a folosit ligatura de ram drept portal sau „two-stage” ca metodă de conversie la rezecabilitate
- Si doar 4 pacienți au beneficiat de conversie la rezecabilitate a metastazelor considerate inițial nerezecabile prin chimioterapie

Din numărul total de pacienți urmăriți post-operator (678 de pacienți), 287 au efectuat chimioterapie adjuvantă, schemele terapeutice fiind diferite, 28 nu au efectuat nici o schemă de tratament, iar la restul de 363 de pacienți nu există date în ceea ce privește efectuarea sau nu a vreunei scheme de tratament chimioterapic.

În ceea ce privește chimioterapia neoadjuvantă, aceasta a fost folosită la doar 174 de pacienți, restul pacienților beneficiind de rezeție hepatică drept primă metodă terapeutică.

Prelucrarea și interpretarea rezultatelor

Datele referitoare la variabilele evaluate au fost introduse în calculator în tabelul de baze de date din modulul Microsoft Access din pachetul de programe Microsoft Office 2010 Professional.

Prelucrarea primară a datelor rezultate în urma analizei a fost efectuată cu ajutorul modulului Microsoft Excel din pachetul de programe Microsoft Office 2010 Professional.

La **testele de comparare** a mediilor (obținute cu analiza Kaplan-Meier), Log rank și Chi pătrat, a fost folosită următoarea interpretare a valorilor lui “ p ”, obținute prin testele de mai sus:

- **$p < 0.05$, diferența între cele două medii a fost semnificativă (S)**
- **$p < 0.01$, diferența între cele două medii a fost înalt semnificativă (HS)**
- **$p < 0.001$, diferența între cele două medii a fost foarte înalt semnificativă (VHS)**
- **$0.05 < p < 0.10$, diferența între cele două medii a fost marginal ne semnificativă statistic (MNS).**

Pentru investigarea supraviețuirii și a intervalelor "fără boală" (disease free) s-a folosit o analiză Kaplan-Meier, aceasta fiind completată cu un test log-rank pentru a investiga diferențele de supraviețuire pe diferite categorii de pacienți (exemplu: sex masculin vs sex feminin etc).

Pentru determinarea "factorilor de risc", pentru acești pacienți, s-a folosit o regresie Cox, ca urmare a faptului că variabila de răspuns este un eveniment (deces/recidivă) dependent de timp.

Rata hazardului – ne spune cu cât crește rata probabilității evenimentului pentru fiecare creștere cu o unitate a predictorilor.

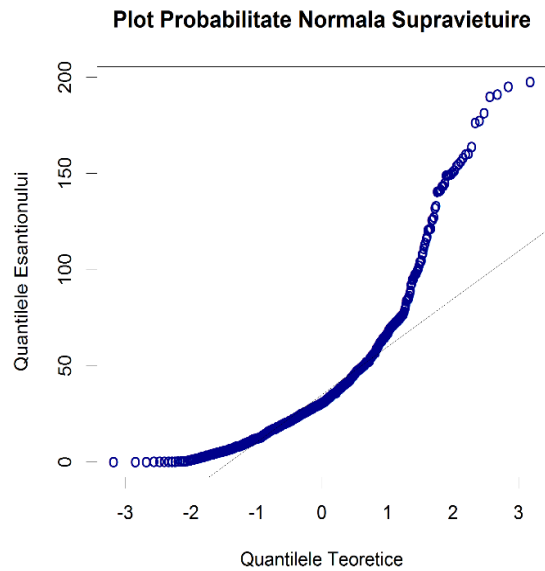
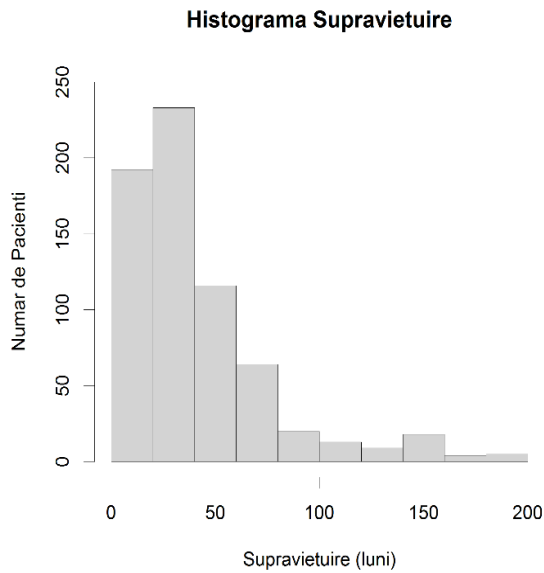
Prezentarea rezultatelor obținute a fost structurată în următoarele subcapitole:

- ***Analiza descriptivă a variabilelor urmărite în studiu***
- ***Analiza factorilor de risc pentru apariția complicațiilor postoperatorii la nivel hepatic***
- ***Analiza supraviețuirii pacienților din lot***
- ***Analiza factorilor de "hazard" (risc) pentru mortalitate la pacienții din lot***
- ***Analiza perioadei fără recidivă la pacienții din studiu***
- ***Analiza factorilor de "hazard" (risc) pentru recidivă la pacienții din lot***

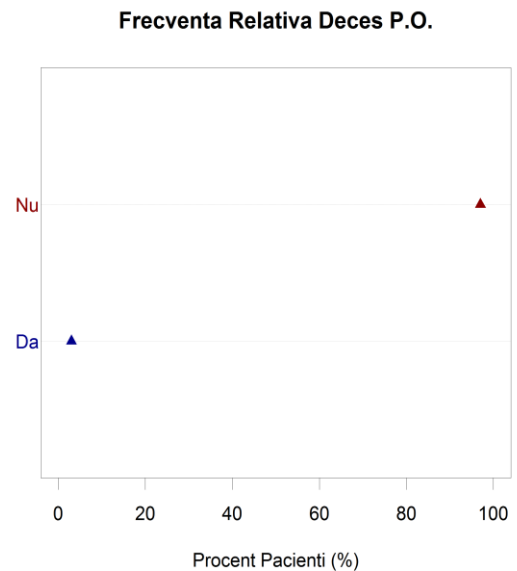
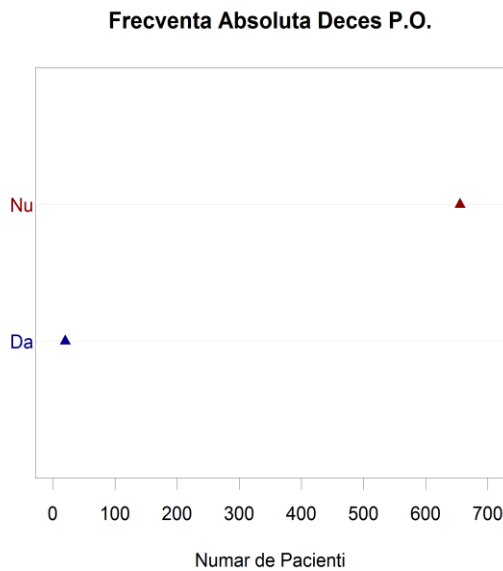
REZULTATE

- *Analiza descriptivă a variabilelor urmărite în studiu*

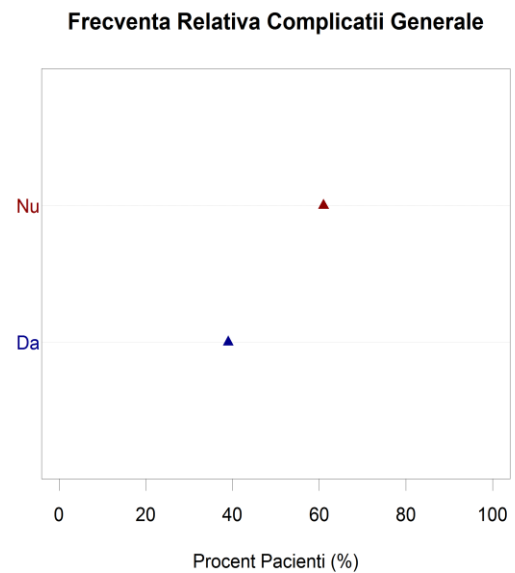
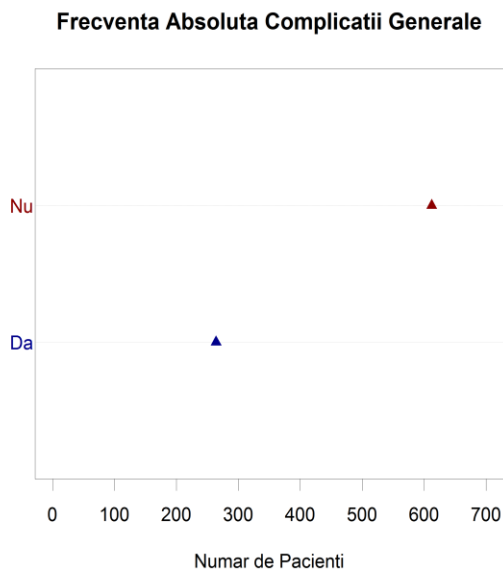
Supraviețuirea generală - distribuția variabilei a fost una de tip exponențial, specifică oricărei variabile legate de durata de viață. Tendința centrală, în acest caz, se apreciază cel mai fidel cu ajutorul mediane, nu a mediei aritmetice, aceasta fiind **de 30 de luni**, dar trebuie precizat că ultimul pacient înrolat în studiu a fost operat în martie 2016.



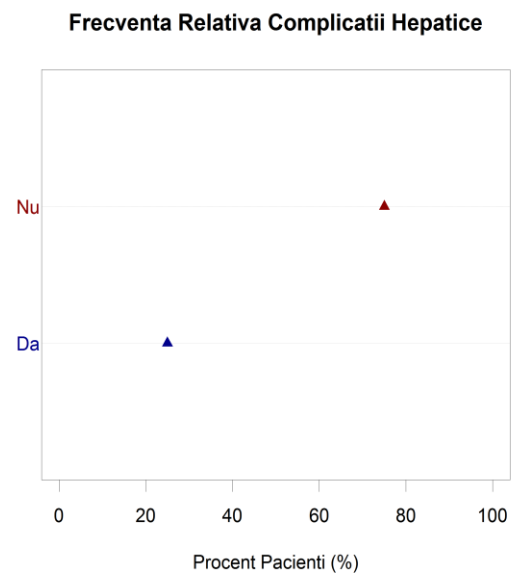
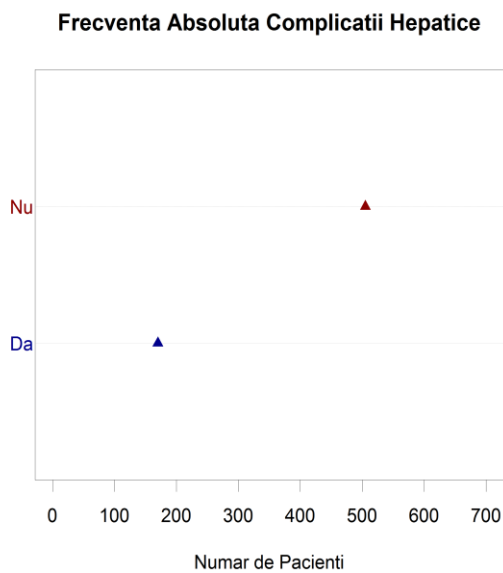
Mortalitatea generală – a fost de 3%



Morbiditatea generală – a fost de 39.04%.

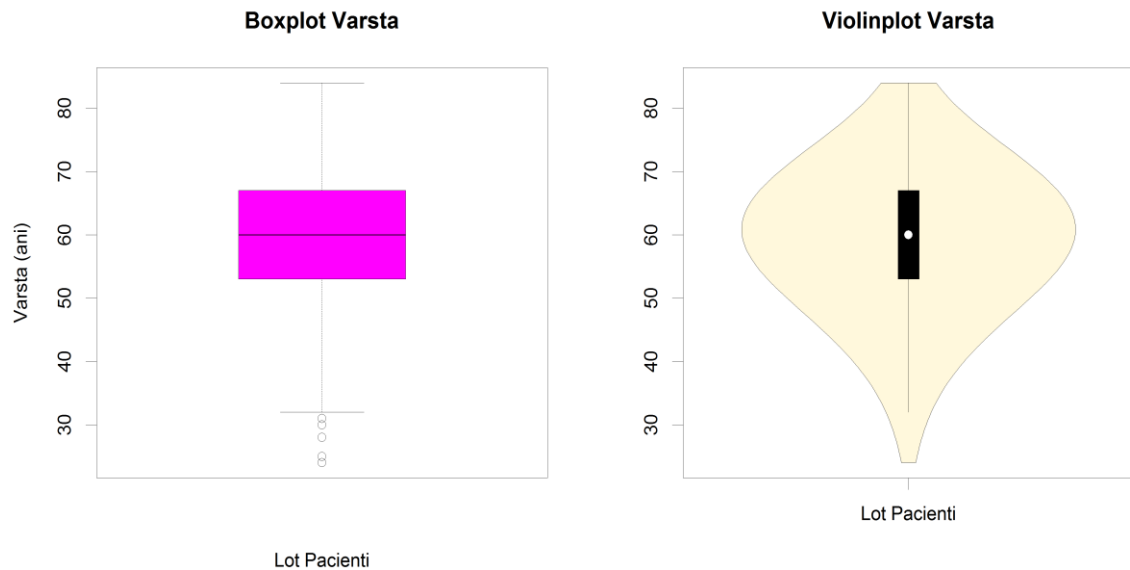


Complicațiile hepatice fiind înregistrate la 1/4 din pacienții lotului studiat.



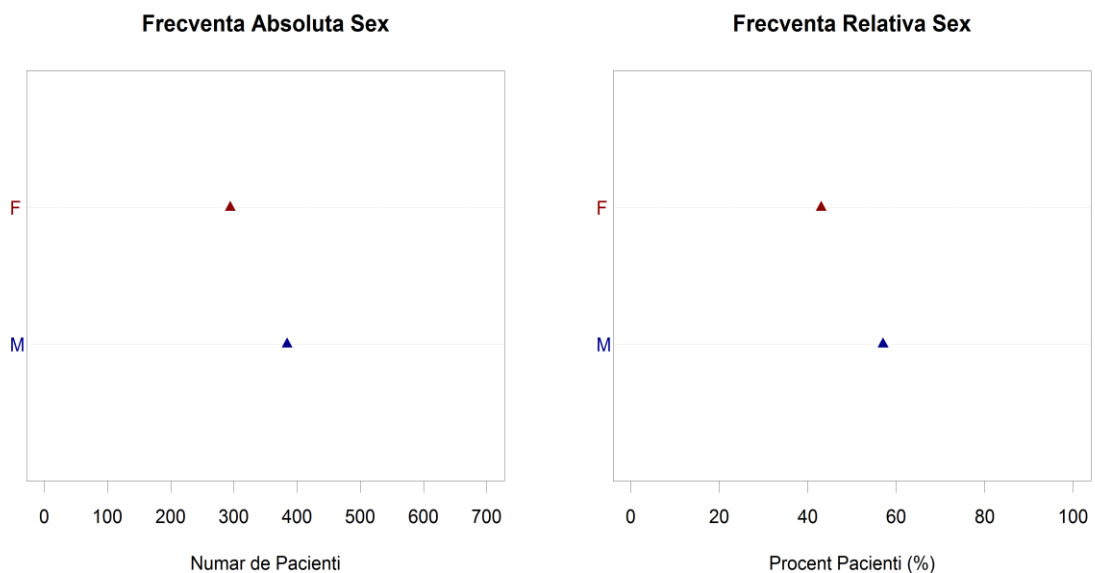
Vârsta

Vârsta medie a fost de aproximativ **60 de ani**, iar pe boxplot și pe violinplot se observă prezența "outlierilor" (valori care sunt neobișnuite pentru distribuție) pentru vârstele sub 32-33 de ani, sugerând că pacienții sub această vârstă, ce au fost diagnosticați, sunt excepții. De asemenea, peste 50% din pacienți au vârsta în intervalul 50-70 de ani.



Sexul

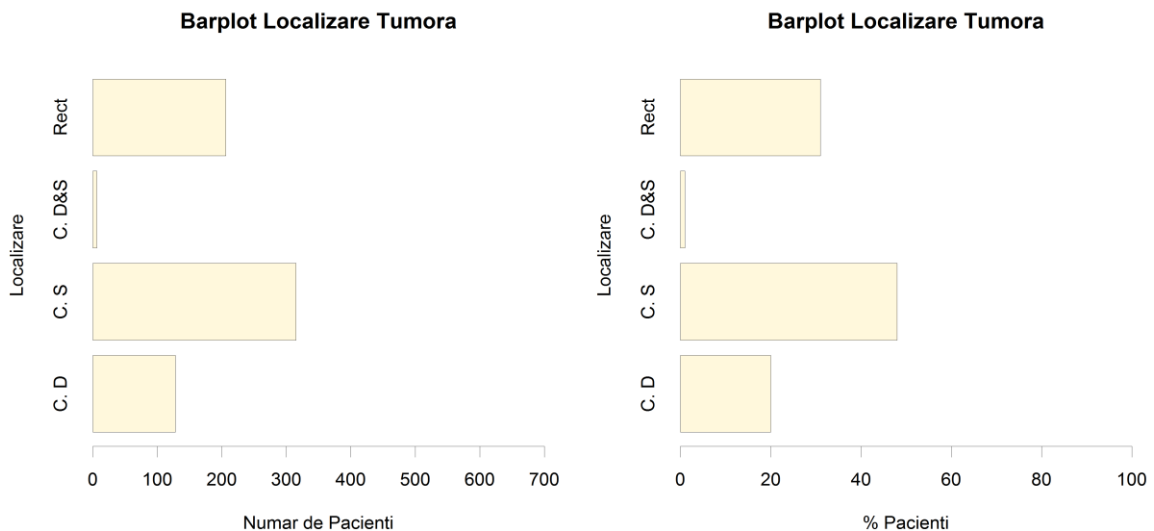
După cum se observă, bărbații au fost majoritari în studiu (aproximativ 57% din pacienți), dar diferența față de femei nu a fost foarte importantă.



Localizarea tumorii primare

Analiza datelor culese arată că peste 2/3 din pacienți au avut tumora primară localizată la nivel colonic. Cea mai frecventă localizare a fost la nivelul colonului stâng (48%), urmată de localizările la nivelul rectului (puțin peste 30%) și colonului drept (aproximativ 20%). Localizările sincrone dreapta/stânga au fost foarte rare (sub 1%). De menționat că, din totalul de 678 de pacienți, doar la 657 a fost cunoscută cu exactitate localizarea tumorii primare.

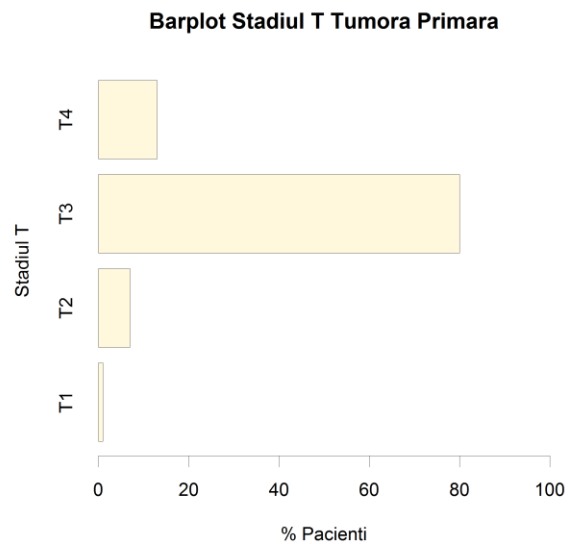
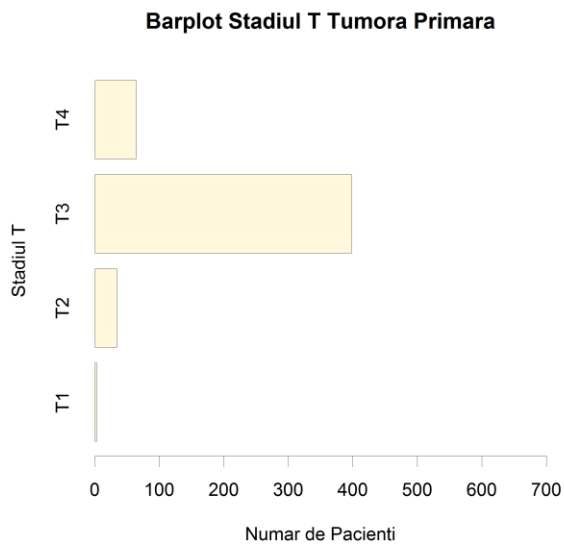
Localizare Colon/Rect	Lotul de Pacienți
Colon - Nr (%)	471 / 678 (69.46)
Rect - Nr (%)	207 / 678 (30.54)



Extensia loco-regionala a tumorii primare (T)

Marea majoritate a pacienților (cca. 80%) a fost în stadiul tumoral T3 la momentul diagnosticării tumorii primare, cei mai puțini pacienți fiind în stadiul T0 și T1 (0.4%).

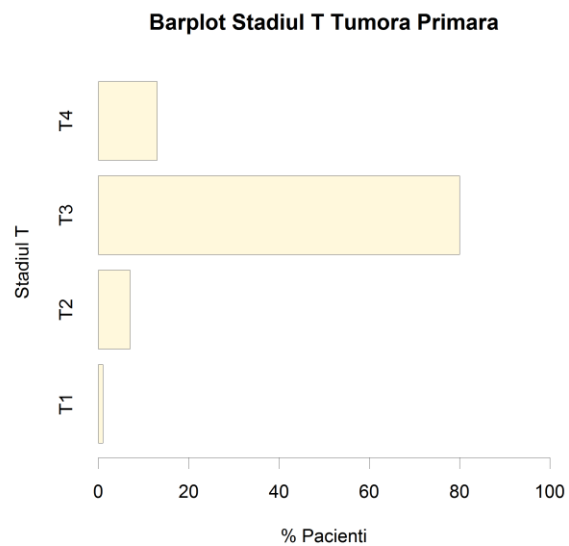
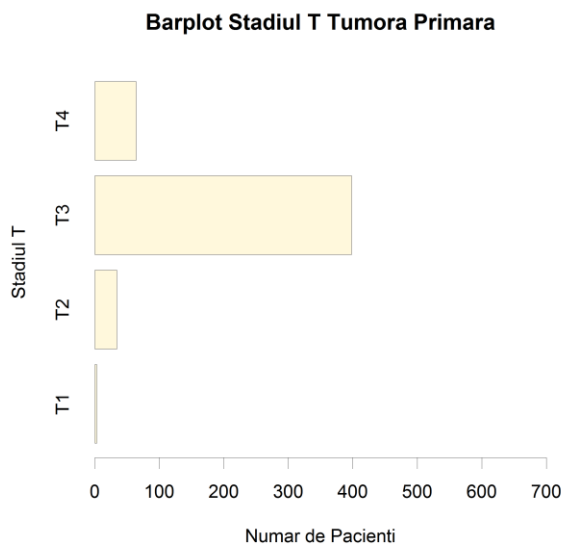
Stadiul T Tumora Primară	Lotul de Pacienți
T0 si T1 - Nr (%)	2/500 (0.40)
T2 - Nr (%)	34/500 (6.80)
T3 - Nr (%)	399/500 (79.80)
T4 - Nr (%)	65/500 (13.00)



Extensia ganglionara a tumorii primare (N)

Așa cum se poate observa există o distribuție omogenă pe cele 3 stadii ganglionare.

Stadiul N Tumora Primară	Lotul de Pacienți
N0 - Nr (%)	164/479 (34.23)
N1 - Nr (%)	163/479 (34.02)
N2 - Nr (%)	152/479 (31.73)



Momentul diagnosticării metastazelor hepatice (sincrone vs metacrone)

În ceea ce privește momentul apariției metastazelor hepatice, distribuția a fost echilibrată, cu o ușoară predominanță a pacienților cu metastaze hepatice sincrone cu tumora principală (55%).

Tipul metastazelor hepatice în funcție de momentul diagnosticării acestora	Lotul de Pacienți
Sincronă (M1) - Nr (%)	377/678 (55.60)
Metacronă (M0) - Nr (%)	301/678 (44.39)

Diametrul metastazei hepatice

Dimensiunea de 5cm a reprezentat valoarea etalon a analizei, și după cum se poate observa marea majoritate a pacienților au avut MH mai mici de 5 cm.

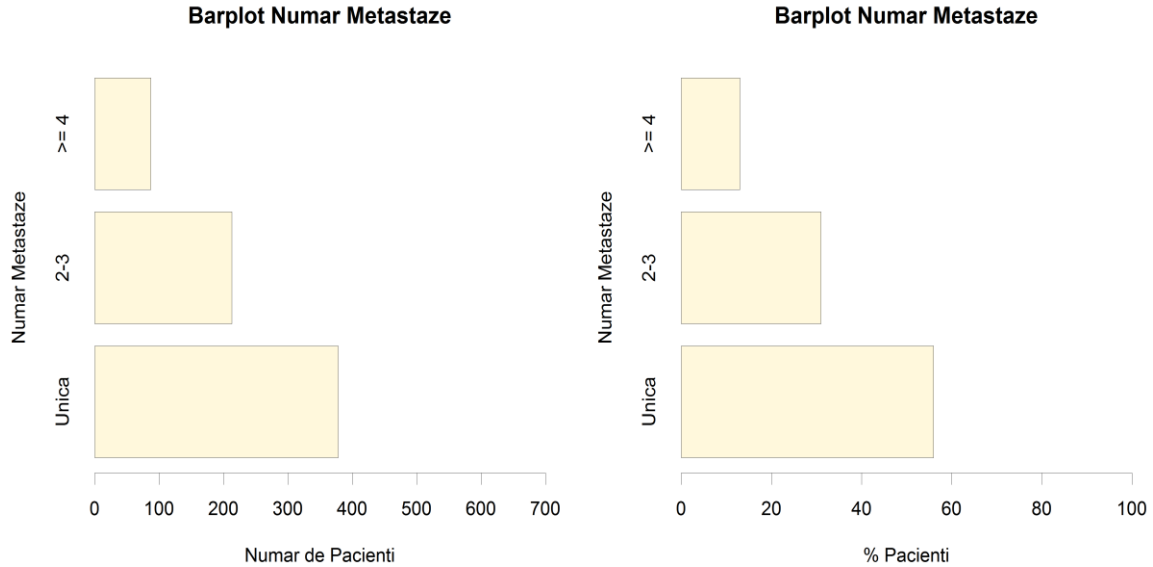
Diametru MH > 5 cm	Lotul de Pacienți
Da - Nr (%)	222/672 (33.03)
Nu - Nr (%)	450/672 (66.97)

Dimensiunea medie a MH este de 3.5 cm.

Dimensiunea MH	
Medie (\pm SEM) [IC95%]	4.18 (\pm 0.11) [3.96 la 4.40]
Mediana (IQR)	3.50 (3.50)
Min - Max (Range)	0.30 la 24.00 (23.70)
Deviația Standard (Varianta)	2.93 (8.58)
Skewness	1.82
Kurtosis	5.52

Numărul metastazelor hepatice

În majoritatea cazurilor (56%) a fost vorba de o singură metastază, mai mult de 3 metastaze întâlnindu-se în doar 13% din cazuri.



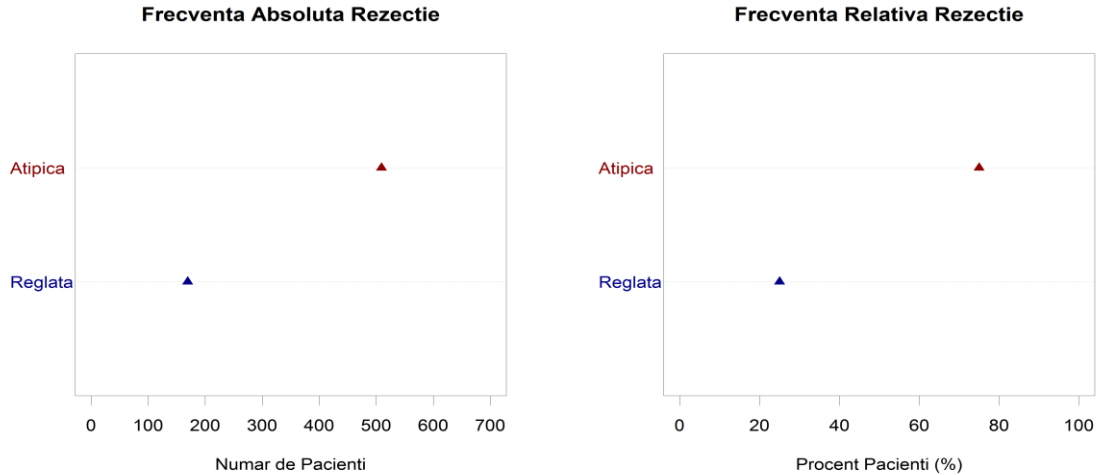
Distribuția hepatică a metastazelor

Marea majoritate a pacienților (3/4) au avut o distribuție unilobară a metastazelor hepatice.

Localizare Hepatică	Lotul de Pacienți
Unilobară - Nr (%)	490/676 (72.48)
Bilobară - Nr (%)	186/676 (27.51)

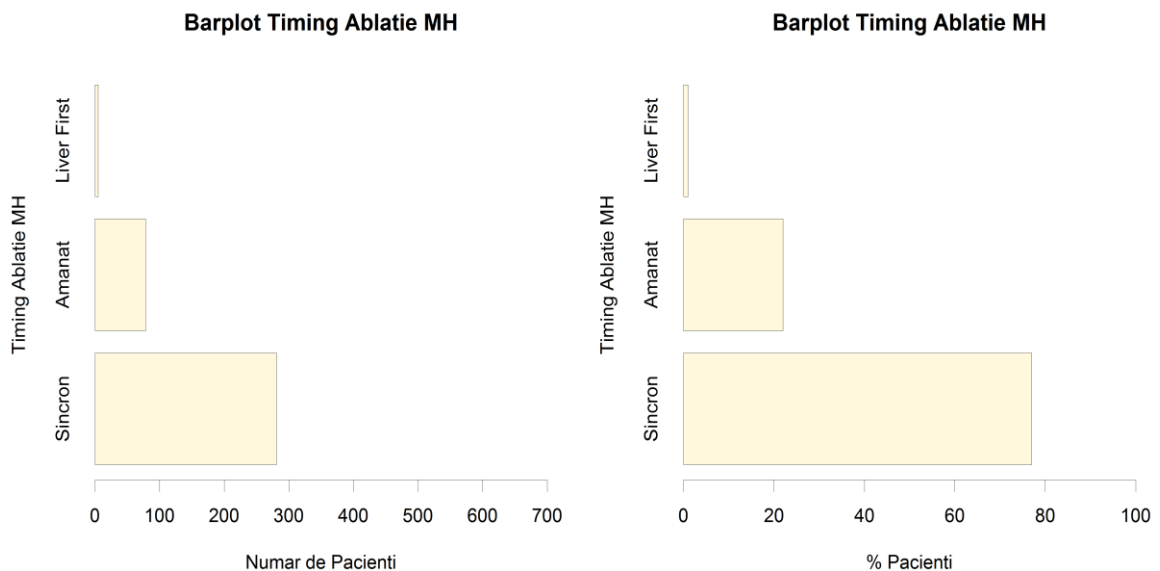
Tipul rezecției hepatice

Majoritatea rezecțiilor efectuate pacienților incluși în studiu au fost atipice (74%). Doar la 20% din pacienți s-au efectuat operații majore.



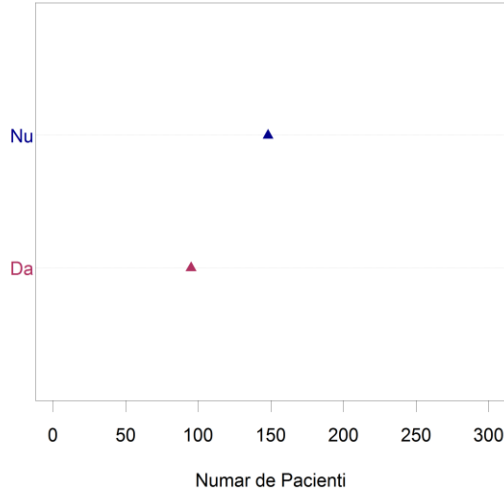
Operație Majoră/Minoră	Lotul de Pacienți
Da - Nr (%)	134 / 678 (19.76)
Nu - Nr (%)	544 / 678 (81.24)

La 3/4 din pacienți, ablația tumorală s-a realizat simultan cu rezecția tumorii primare. Doar la 1.32% din cazuri s-a efectuat „liver first” ca si tip de abordare al metastazelor hepatice sincrone.

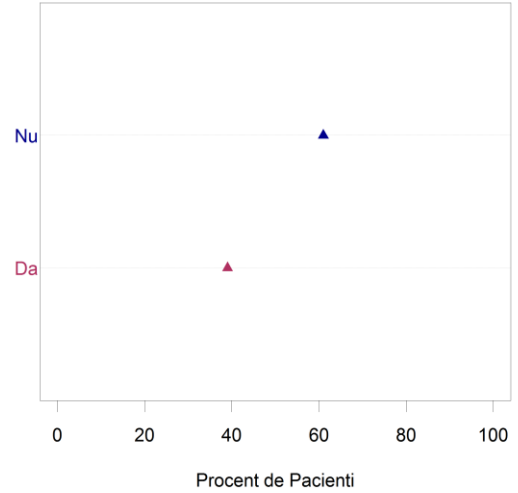


La doar 38.61% din pacienții cu recidivă hepatică (95/246 de pacienți) a fost realizată o rezecție iterativă.

Rezectii Iterative in Recidive Hepatice



Rezectii Iterative in Recidive Hepatice

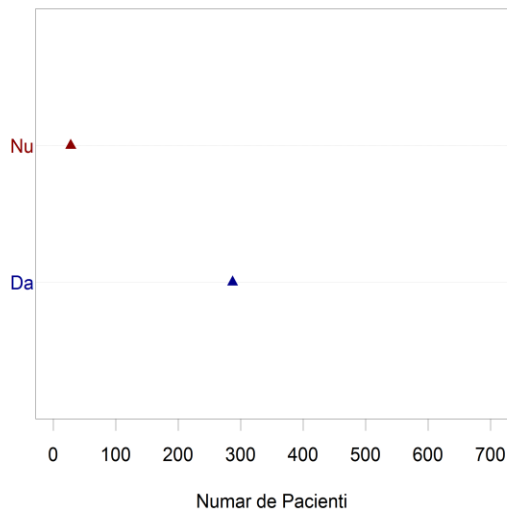


PCT adjuvantă

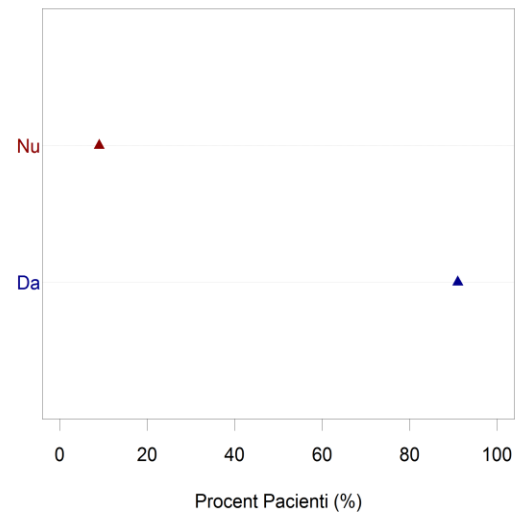
În ceea ce privește utilizarea PCT adjuvante, aceasta a fost administrată la peste 90% din pacienți.

Polichimioterapie Adjuvantă	Lotul de Pacienți
Da - Nr (%)	287/315 (91.11)
Nu - Nr (%)	28/315 (8.89)

Frecventa Absoluta PCT Adjuvanta



Frecventa Relativa PCT Adjuvanta



Analiza factorilor de "hazard" pentru mortalitate la pacienții din lot

Factorii de hazard reprezintă factori de risc ce nu sunt constanți în timp. În analiză s-a folosit o regresie Cox, luându-se în considerare și variabilele de interval (vârsta, diametrul metastazei, numărul metastazelor, valoarea CEA și CA19-9) pentru care nu s-a putut realiza o comparație cu ajutorul testului log-rank, valoarea p corespunzătoare coeficienților fiind determinată cu ajutorul unui test z.

Variabila	Coeficient	SE	Valoarea p	Exp(coeficient) Hazard Rațio	IC95% Hazard Rațio
Vârsta	0.003	0.004	0.4510	1.003	0.99 la 1.01
Sex F	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Sex M	-0.078	0.090	0.3810	0.924	0.77 la 1.10
Colon	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Rect	0.010	0.090	0.9110	1.011	0.83 la 1.22
Rezecție Reglată	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Rezecție Atipică	-0.259	0.102	0.0108	0.771	0.63 la 0.94
Operații Minore	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Operații Majore	0.278	0.111	0.0119	1.321	1.06 la 1.64
Diametru	0.046	0.013	0.0009	1.047	1.01 la 1.07
Număr Metastaze	0.047	0.017	0.0065	1.048	1.01 la 1.08
Unilobare	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Bilobare	0.292	0.101	0.00372	1.340	1.09 la 1.63
Stadiul T2	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Stadiul T3	0.438	0.221	0.0480	1.550	1.01 la 2.39
Stadiul T4	0.584	0.256	0.0227	1.793	1.08 la 2.96

Stadiul N0	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Stadiul N1	0.220	0.134	0.1010	1.246	0.95 la 1.62
Stadiul N2	0.574	0.132	< 0.0001	1.776	1.36 la 2.30
CEA > 5ng/ml	0.534	0.216	0.0135	1.707	1.11 la 2.60
CA 19-9 > 37 ui/ml	0.362	0.292	0.2150	1.437	0.81 la 2.54
Metacrone	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Sincrone	0.166	0.090	0.0657	1.181	0.98 la 1.40
Simultan	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Amânat	0.272	0.146	0.075	1.314	0.98 la 1.75
PCT Adjuvant(-)	REFERINȚĂ	-	-	-	-
PCT Adjuvant(+)	-0.739	0.216	0.000473	0.477	0.31 la 0.72
PCT NeoAdjuvant (-)	REFERINȚĂ	-	-	-	-
PCT NeoAdjuvant (+)	0.118	0.102	0.2480	1.126	0.92 la 1.37
Colon Drept	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Colon Stang	-0.012	0.122	0.9190	0.987	0.77 la 1.25
Extrahep (-)	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Extrahep (+)	0.831	0.133	< 0.0001	2.296	1.76 la 2.97
R0	REFERINȚĂ	-	-	-	-
R1 & R2	1.248	0.217	< 0.0001	3.486	2.27 la 5.33

Tabelul anterior reprezintă o analiză univariată.

Pentru analiza multivariată s-a folosit o procedură similară celei din regresia logistică univariată, cu diferența că validitatea modelului a fost apreciată cu ajutorul valorii R^2 și nu a valorii AIC.

Variabila	Coeficient	SE	Valoarea p	Exp(coeficient) Hazard Ratio	IC95% Hazard Ratio
Unilobare	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Bilobare	0.454	0.221	0.0401	1.574	1.02 la 2.42
Stadiul N0	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Stadiul N1	0.514	0.281	0.0681	1.671	0.96 la 2.90
Stadiul N2	0.717	0.257	0.0053	2.049	1.23 la 3.39
Simultan	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Amânat	0.531	0.250	0.0335	1.701	1.04 la 2.77
PCT Adjuvant(-)	REFERINȚĂ	-	-	-	-
PCT Adjuvant(+)	-1.453	0.371	< 0.0001	0.233	0.11 la 0.48
Extrahep(-)	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Extrahep(+)	0.980	0.335	< 0.0001	2.665	1.37 la 5.14
R0	REFERINȚĂ	-	-	-	-
R1/R2	1.248	0.217	< 0.0001	3.486	2.27 la 5.33

R^2 asociat modelului a fost de 0.267 (valori posibile 0-1), în vreme ce proporția de clasificare corectă decedat/supraviețuitor a fost 0.654 (valori posibile între 0 și 1).

Cei mai importanți predictorii de mortalitate (datorită influențării ratei de hazard), au fost:

- PCT adjuvantă – pacienții care au beneficiat de PCT adjuvantă au o scădere a ratei de hazard de aproximativ 4 ori față de pacienții ce nu au primit PCT adjuvantă, efectul fiind semnificativ ($p < 0.01$)
- Rezecția R0 – rezecția R1&R2 crește rata de hazard de 3.48 ori
- Prezența metastazelor extrahepatice – crește rata de hazard de 2.66 ori față de lipsa acestora, efectul fiind semnificativ statistic ($p < 0.01$).

Stadiul N1 crește rata de hazard de 1.67 ori față de stadiul N0, efectul fiind marginal ne semnificativ ($p=0.06$) comparativ cu stadiul N2 ce o crește de peste 2 ori, efectul fiind cu semnificație statistică ($p<0.05$).

Afectările bilobare cresc rata de hazard de 1.57 ori față de afectările unilobare, diferența având semnificație statistică ($p<0.05$).

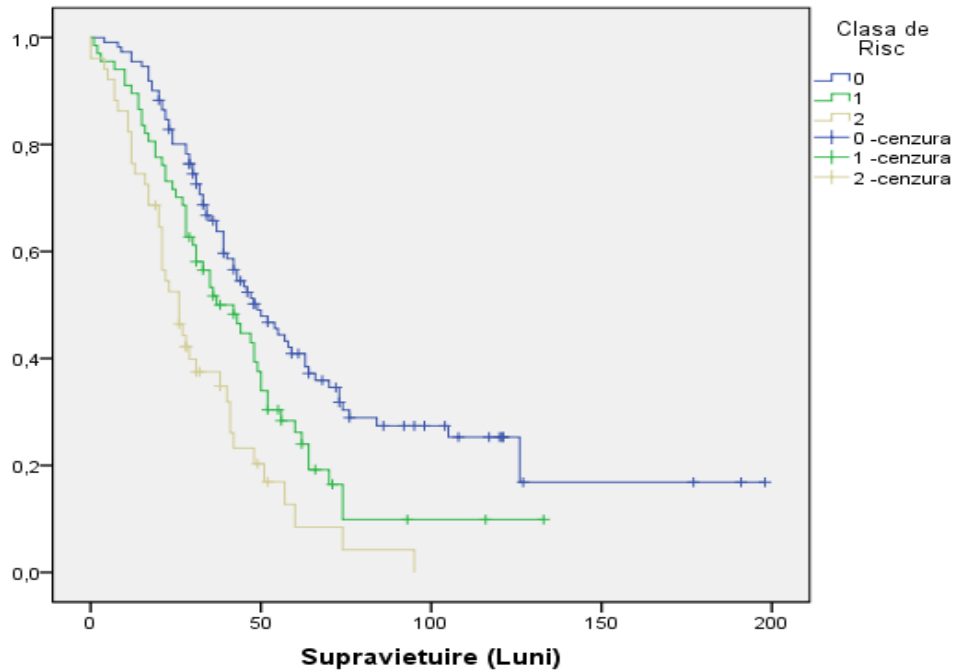
Scor de risc

Alocând câte 1 punct fiecăruia dintre acești factori de prognostic independenți identificați, am stratificat pacienții în 3 grupe:

- grupa 0 - pacienți care nu prezentau niciunul dintre acești factori de prognostic
- grupa 1 - pacienți cu un singur factor de prognostic
- grupa 2 - pacienții care prezintă 2 până la 5 factori de prognostic.

Supraviețuirea mediană pentru grupele 0, 1 și 2 a fost de 49, 42 și, respectiv, 26 de luni (valoarea $p<0,0001$), iar supraviețuirea la 5 ani a fost de 40,9%, 26,2% și, respectiv, 8,5%.

Analiza de supraviețuire pentru aceste grupe de pacienți a evidențiat modul în care combinația de factori de prognostic identificați este capabilă să stratifice cu precizie pacienții în termeni de supraviețuire generală.



Supravietuire Comparativa pe Clase de Risc

Analiza perioadei fără recidivă la pacienții din studiu

Această analiză a fost realizată, având în vedere design-ul studiului, pentru intervalul de timp cuprins între operație și apariția primei recidive (dacă această recidivă a existat). Trebuie precizat însă, că pacienții care nu au avut recidivă, au avut o perioadă de follow-up mai mică decât cei care au avut recidivă.

Mediana perioadei fără recidive este de 12 de luni.

Analiza factorilor de hazard pentru recidivă la pacienții din lot

Procedura a fost similară cu cea de la identificarea factorilor de hazard pentru mortalitate, atât pentru analiza univariată, cât și pentru cea multivariată.

Prima analiză a fost cea univariată:

Variabila	Coefficient	SE	Valoare p	Exp(coeficient) Hazard Ratio	IC95% Hazard Ratio
Vârsta	-0.0014	0.005	0.0092	0.986	0.97 la 0.99
Sex F	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Sex M	-0.015	0.111	0.8920	0.985	0.79 la 1.22
Colon	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Rect	-0.035	0.120	0.7690	0.965	0.76 la 1.22
Rezecție Reglată	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Rezecție Atipică	-0.042	0.131	0.7470	0.958	0.74 la 1.24
Op Minore	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Op Majore	0.183	0.142	0.1990	1.201	0.90 la 1.58
Diametru	0.029	0.018	0.1190	1.030	0.99 la 1.06
Nr Metastaze	0.061	0.018	0.0009	1.064	1.02 la 1.10
Unilobare	REFERINȚĂ	-	-	-	-

Bilobare	0.536	0.118	< 0.0001	1.710	1.35 la 2.15
Stadiul T2	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Stadiul T3	0.582	0.260	0.0250	1.791	1.07 la 2.98
Stadiul T4	0.680	0.313	0.0299	1.974	1.06 la 3.64
Stadiul N0	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Stadiul N1	0.216	0.156	0.1652	1.242	0.91 la 1.68
Stadiul N2	0.520	0.154	0.0007	1.682	1.24 la 2.27
CEA > 5ng/ml	0.619	0.245	0.0116	1.858	1.14 la 3.00
CA 19-9 > 37 ui	0.202	0.305	0.5070	1.224	0.67 la 2.22
Metacrone	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Sincrone	0.106	0.112	0.3440	1.112	0.89 la 1.38
Simultan	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Amânat	0.656	0.168	0.0001	1.928	1.38 la 2.68
PCT Adjuvant (-)	REFERINȚĂ	-	-	-	-
PCT Adjuvant (+)	-0.172	0.267	0.5190	0.841	0.49 la 1.42
PCT N.Adjuvant(-)	REFERINȚĂ	-	-	-	-
PCT N.Adjuvant (+)	0.414	0.121	0.0006	1.513	1.19 la 1.91
Colon Drept	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Colon Stang	0.138	0.149	0.353	1.149	0.85 la 1.53
Extrahep (-)	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Extrahep (+)	1.168	0.176	< 0.0001	3.218	2.27 la 4.54

Datele rezultate prin analiza multivariată sunt grupate în tabelul următor:

Variabila	Coeficient	SE	Valoare p	Exp(coeficient) Hazard Ratio	IC95% Hazard Ratio
CEA > 5ng/ml	0.732	0.380	0.0539	2.080	0.98 la 4.38
Simultan	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Amânat	0.925	0.315	0.0033	2.523	1.35 la 4.68
Extrahepatic (-)	REFERINȚĂ	-	-	-	-
Extrahepatic (+)	1.314	0.422	0.0018	3.723	1.62 la 8.52

Cel mai important predictor este prezența metastazelor extrahepatice, ce au o rată de hazard de apariție a recidivei de 3.72 ori mai mare decât absența lor, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$).

DISCUȚII

Prezența metastazelor hepatice la pacienții cu cancer colo-rectal reprezintă și la momentul actual un stadiu avansat al bolii (stadiul IVA - în a șaptea ediție a sistemului de stadializare AJCC). În ciuda acestui lucru, supraviețuirea acestora a fost semnificativ îmbunătățită în ultimele trei decenii prin utilizarea rezeceției hepatice și a terapiei oncologice adecvate (agenți citotoxici și anticorpi monoclonali) (3).

În prezent, este universal acceptat faptul că rezeceția hepatică este asociată cu cele mai mari rate de supraviețuire (între 25% și 58% la 5 ani) (9-11), în comparație cu cele obținute prin alte metode de tratament a MH (22% la 5 ani prin terapii ablativă sau 6% la 5 ani prin metode terapeutice nonchirurgicale) (12).

În ciuda progreselor onco-anestezico-chirurgicale înregistrate în ultimii ani, rezultatele tratamentului chirurgical al MH în ceea ce privește supraviețuirea nu sunt uniforme. Există pacienți care au înregistrat o supraviețuire prelungită sau chiar vindecare (supraviețuire la 10 ani), dar și pacienți cu supraviețuiri foarte scăzute. Ca urmare, mulți autori au încercat să

descoperă predictorii supraviețuirii pe termen lung, pentru a identifica pacienții care pot beneficia cel mai mult de pe urma rezecției hepatice.

Rezultatele studiilor anterioare au fost heterogene, cu mulți factori clinico-patologici asociați cu supraviețuirea generală.

Ghidat de aceste rezultate, am inclus în analiza noastră majoritatea variabilelor identificate în studiile anterioare (4-8) precum și efectul factorilor ce au legătură cu chirurgia și terapiile adjuvante (ce pot fi corelate cu supraviețuirea).

Variabilele ce țin de pacient: vârsta (peste 70 ani) și sexul, ca în majoritatea studiilor anterioare (13, 14), nu au fost identificate ca având un rol semnificativ în influențarea supraviețuirii la distanță și a celei fără recidivă de boală.

Factori ce țin de tumora primară:

1. Localizarea tumorii primare

În literatura de specialitate, opiniile sunt divergente în ceea ce privește rolul sediului tumorii primare în supraviețuirea pacienților cu MHCR rezecate.

Dacă în trecut majoritatea autorilor susțineau că nu există vreo legătură între localizarea tumorii primare și rata supraviețuirii (15-19), nu același lucru îl putem observa în studiile recente, ce arată exact contrariul. În 2011 Adam R și colab, au prezentat, drept factor de prognostic pozitiv în cazul pacienților cu MHCR, localizarea tumorii primare la nivelul colonului stâng (20).

În susținerea acestei afirmații au venit și rezultatele obținute în 2015, de Loupakis F și colaboratorii, într-o meta-analiză făcută pe trei eșantioane independente: un studiu farmacologic prospectiv (PROVETTA) și două trialuri randomizate de fază a treia (AVF2107g și NO16966). Aceste rezultate au arătat că în toate cele trei studii, localizarea tumorii primare la nivelul colonului stâng reprezintă un factor de prognostic pozitiv important al supraviețuirii generale și fără recidivă de boală.

În 2016, ASCO (The American Society of Clinical Oncology), arată de asemenea, în cel mai larg studiu legat de localizarea tumorii primare, că prezența tumorii la nivelul colonului

stâng este însoțită de o supraviețuire semnificativ statistic mai mare față de cea obținută în cazul localizării drepte (21).

Deși datele recente din literatură prezintă localizarea tumorii primare drept factor de prognostic al supraviețuirii, rezultatele studiului nostru nu au putut dovedi existența legăturii dintre ele.

2. Extensia loco-regionala a tumorii primare, reprezentată de simbolul „T” în clasificarea TNM

În pofida legăturii de cauzalitate existente între „T” și prezența metastazelor la nivelul ganglionilor regionali ai tumorii primare (N(+)) (lucru demonstrat de Dukes C. încă din 1939 (22) și a faptului că prezența N(+) reprezintă un factor de prognostic negativ important al supraviețuirii la distanță, majoritatea studiilor nu identifică extensia loco-regionala „T” drept factor de prognostic (23-27).

Nici în analiza noastră „T” nu a avut vreo influență asupra supraviețuirii la distanță și perioadei libere de boală a pacienților cu MH rezecate.

3. Extensia ganglionară a tumorii primare (N)

Prezența metastazelor la nivelul ganglionilor regionali (N+) ai tumorii primare reprezintă unul din cei mai importanți parametri independenți ce influențează supraviețuirea la distanță, identificați în lucrările de specialitate legate de factorii de prognostic ai Cancerului Colo-rectal. Concluzia aceasta a fost prezentată încă din 1958 de Dukes și Bussey, care au constatat o rată de supraviețuire la 5 ani de 32 % în cazul N(+) comparativ cu cea de 83 % în prezența N(-) (28).

Numărul ganglionilor invadați a fost găsit, de asemenea, ca având un rol foarte important în influențarea supraviețuirii pacienților cu Cancer Colo-Rectal. Pacienții cu N1 (1-3 ganglioni metastazați) prezintă o supraviețuire semnificativ mai mare decât cei cu N2 (peste 4 ganglioni invadați tumorali) (60% față de 20% la 5 ani) (29).

Având în vedere aceste date, era de așteptat ca prezența N(+) să fie identificată drept factor de prognostic negativ și în cazul metastazelor hepatice ale cancerului colo-rectal, lucru prezentat de majoritatea autorilor (30-33).

În studiul nostru prezența N(+) este însoțită de o supraviețuire semnificativ statistic ($p=0.0053$) mai mică decât în cazul N(-).

Nu toate studiile fac o departajare clară între pacienții cu N1 și cei cu N2, majoritatea arătând doar că prezența N(+) se asociază cu o supraviețuire redusă (4-6). Spre deosebire de ele, studiul de față identifică și o diferență semnificativă statistic a supraviețuirii între grupele de pacienți N1 și N2, în favoarea celor din grupul N1.

Factori ce țin de metastaza hepatică

1. Momentul diagnosticării MH față de cel al tumorii primare (sincrone vs metacrone)

În anii 80, prezența metastazelor hepatice sincrone era considerată drept o dovadă a agresivității tumorii primare, pacienții respectivi beneficiind doar de tratament paliativ. Din acest motiv, ratele de supraviețuire asociate MH sincrone erau mai mici decât cele ale MH metacrone (ce beneficiau de rezecție hepatică), lucru ce a determinat autorii de la acea vreme să declare prezența MH sincrone drept factor de prognostic negativ al supraviețuirii.

În ultimii ani, ca urmare a progreselor înregistrate în ceea ce privește tratamentul oncologic adjuvant și a utilizării de rutină a acestuia, diferența de supraviețuire dintre cele două grupe de pacienți a scăzut.

La momentul actual, majoritatea studiilor (11, 13, 34, 35) nu mai identifică prezența MH sincrone drept factor de prognostic negativ, lucru arătat și de noi în prezentul studiu ($p=0.06$).

2. Dimensiunea metastazei hepatice

În anii 90', dimensiunea MH făcea parte din criteriile necesare de îndeplinit pentru realizarea rezecțiilor hepatice. Se considera în acea perioadă, că o dimensiune a MH mai mare de 3 cm reprezintă o contraindicație a abordului chirurgical.

Ulterior, odată cu schimbarea principiilor de rezecabilitate, ce au ajuns să țină cont de calitatea și mai puțin de cantitatea parenchimului hepatic restant post-rezecție, dimensiunea MH a ajuns să nu mai fie considerată o normă în funcție de care se stabilește decizia de rezecabilitate. Din acest motiv aceasta se înscrie doar în categoria factorilor de prognostic.

Dimensiunea MH, ca factor de prognostic (5 cm vs 8 cm), a fost și este în continuare un subiect dezbătut în literatura de specialitate.

În analiza noastră, dimensiunea MH considerată etalon a fost cea de 5 cm, din cauza numărului mic de pacienți cu MH peste 8 cm (39 de pacienți). Studiul de față, evidențiază

importanța dimensiunii MH doar în cazul ratei de morbiditate (dimensiune peste 5 cm crește riscul de apariție al complicațiilor). În rest nu dovedește vreo legătură între ea și supraviețuirea globală sau cea fără recidivă de boală.

Rezultate similare au fost prezentate și de Elias D. și Serrablo A., care susțin de asemenea lipsa unei legături între dimensiunea MH și supraviețuire, atât cea generală cât și cea fără recidivă de boală (36, 37).

3. Numărul metastazelor hepatice

Ca și în cazul dimensiunii și acesta a fost considerat inițial o condiție necesară de îndeplinit pentru realizarea unei rezecții hepatice.

În zilele noastre, când se pune accent pe calitatea ficatului restant post rezecție (păstrarea a cel puțin 25% din ficatul funcțional la momentul intervenției) și mai puțin pe cantitatea acestuia (fiind de ajuns cel puțin două segmente hepatice adiacente cu vascularizație și drenaj biliar indemne), numărul MH nu mai reprezintă un parametru de urmărit în realizarea rezecției hepatice. Totuși acesta rămâne un subiect de dezbatere în ceea ce privește rolul sau de factor de prognostic.

Valoarea parametrului „număr de metastaze hepatice” ce se corelează cu supraviețuirea sau cu riscul de recidivă a determinat controverse de-a lungul timpului, fără a se ajunge până la urmă la un consens.

În decembrie 2015, administratorii celei mai mari baze de date cu MHCR - LiverMetSurvey- au prezentat rezultate ce au arătat că supraviețuirea postrezecție hepatică la 5 ani și cea fără recidivă de boală este semnificativ statistic mai mică în cazul a mai mult de 3 MH rezecate dar semnificativă statistic mai mare decât cea obținută în urma ablației cu RFA sau chimioterapiei, justificând astfel necesitatea rezecției hepatice ori de câte ori este posibilă și în aceste cazuri (12).

Rezultatele obținute în studiul nostru au fost similare celor prezentate mai sus, fiind identificate diferențe de supraviețuire semnificative statistic ($p < 0.01$) între cele 3 categorii: unică vs 2-3 MH vs 4 sau mai multe MH. Cea mai bună supraviețuire mediană a fost obținută în grupa pacienților cu o singură metastază hepatică (aproape 40 de luni) în vreme ce pacienții cu 4 sau mai multe metastaze au avut o supraviețuire mediană de aproximativ 26 de luni.

Legătura dintre numărul MH și perioada fără recidivă a fost demonstrată statistic și în analiza noastră. Cel mai mare interval fără recidivă este obținut în cazul metastazelor unice (cu 4 luni mai mare față de pacienții cu mai mult de o MH $p < 0.01$).

4. Localizare hepatică (unilobară vs bilobară)

În lotul nostru de pacienți, numărul celor cu afectare unilobară a fost semnificativ mai mare (488 de pacienți) față de cel cu afectare bilobară (184 de pacienți). Analiza statistică a supraviețuirii pe cele două loturi arată o supraviețuire mediană cu aproape 8 luni mai mare în cazul celor unilobare, diferență cu semnificație statistică ($p=0.003$).

Spre deosebire de majoritatea studiilor ce se ocupă de subiectul factorilor de prognostic în cazul MHCR, **în seria prezentă singurul parametru referitor la metastazele hepatice ce influențează independent supraviețuirea globală este distribuția bilobară**, aceasta crescând rata de deces de 1,57 ori. Rezultate similare au fost prezentate și în alte lucrări (7, 38, 39), unde localizarea bilobară a MH a fost identificată ca fiind asociată cu o rata de supraviețuire semnificativ statistic mai mică decât cea obținută în cazul distribuției unilobare. Toate aceste studii prezintă și ele variabila „localizarea bilobară” drept factor de prognostic negativ independent.

Localizarea bilobară reprezintă în cele mai multe situații un motiv important de nerezecabilitate primară și se asociază cu un număr mai mare și/sau cu o dimensiune crescută a MH. Această asociere reprezintă o explicație posibilă a supraviețuirii reduse obținute: numărul mare precum și dimensiunea crescută a MH trădând o boală agresivă.

5. Tipul MH: Inițial nerezecabile

În lotul nostru au fost 49 de pacienți cu MH considerate inițial nerezecabile, care prin diverse strategii de conversie la rezecabilitate:

- Rezecție hepatică după ligatura de ram drept portal
- Rezecție hepatică în doi timpi (sau seriată), asociată uneori cu ligatură portală
- Rezecție hepatică asociată cu ablația prin radiofrecvență a MHCR din parenchimul hepatic restant și
- Conversie la rezecabilitate după chimioterapie

au putut beneficia de tratament chirurgical.

Până în prezent, doar 3 din pacienții cu MHCR convertite la rezecabilitate au ajuns să aibă o supraviețuire de 5 ani (2 dintre aceștia beneficiind de ligatură de ram drept portal și unul de ablație prin RFA asociată rezecției hepatice). Diferența de supraviețuire între aceștia și cei cu MHCR inițial rezecabile nu a fost identificată ca fiind semnificativă statistic ($p=0,32$).

Un rezultat similar a fost prezentat și de Azoulay și colab. (40) și de Jaeck și colab. (41), care prin embolizarea portală (PVE) și rezecție hepatică în unul sau în doi timpi au obținut supraviețuiri similare cu cele înregistrate la pacienții cu MHCR inițial rezecabile

Având în vedere rezultatele satisfăcătoare ale supraviețuirii obținute în cazul acestor pacienți, conform prezentului studiu și datelor din literatură (18,8% la 5 ani față de 6% la 5 ani secundar celui mai bun tratament oncologic) (12), putem concluziona că eforturile depuse pentru conversia la rezecabilitate a MHCR inițial nerezecabile sunt pe deplin justificate. Conform Profesorului I. Popescu, rezecția hepatică R0 oferă șansa unor supraviețuiri îndelungate multora dintre acești pacienți (42).

Factori ce țin de rezecția hepatică

1. Rezecția Reglată (anatomică) vs Atipică (non-anatomică)

După cum se poate observa din analiza supraviețuirii pe cele două grupe de pacienți (rezecție anatomică vs rezecție non-anatomică), există o diferență cu semnificație statistică în ceea ce privește supraviețuirea. Pacienții care au suferit o rezecție atipică (non-anatomică) au o supraviețuire mediană cu peste 10 luni mai mare față de cei care au suferit o rezecție reglată (anatomică) ($p < 0.05$). Riscul de mortalitate, conform analizei noastre univariate, este de 1.74 ori mai mic în cazul rezecțiilor atipice.

Date similare au fost prezentate și de grupul de la Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (4), ale cărui rezultate au arătat o diferență semnificativă statistic a supraviețuirii între cele două tipuri de rezecții în favoarea rezecțiilor atipice.

Atât rezultatele prezentate de acest studiu, cât și cele oferite de Scheele și colab., sunt în contradicție cu ceea ce susțin majoritatea autorilor (13, 43, 44) - că tipul rezecției hepatice nu influențează cu nimic supraviețuirea atâta timp cât rezecția este considerată R0.

O explicație a rezultatelor obținute în studiul nostru poate fi pusă pe seama modalității de alegere a tipului de rezecție hepatică. Rezecțiile anatomice au fost indicate în special în cazurile MH cu dimensiuni de peste 5 cm sau a unui număr mare de MH, fiind folosită de cele mai multe ori o rezecție majoră. Cele atipice, majoritare în lotul nostru, au fost propuse pentru MH unice și cu diametru mai mic de 5 cm. Ținând cont că aceste trei variabile (număr, dimensiune, rezecție majoră) sunt considerate factori de prognostic negativ pentru supraviețuire, putem afirma că cel mai probabil supraviețuirea semnificativ statistic mai redusă obținută în urma hepatectomiilor reglate se datorează prezenței lor.

2. Rezecția simultană vs amânată

Nici până astăzi, nu s-a ajuns la un consens, în ceea ce privește tipul de strategie de ales în cazul MHCR sincrone și cu atât mai puțin în cazul localizării rectale a tumorii primare sau a MH ce necesită hepatectomii majore. Promotorii și susținătorii fiecăreia dintre aceste strategii terapeutice au subliniat avantajele teoretice ale abordării preferate, împreună cu dezavantajele celorlalte opțiuni.

Popescu I., Minagawa, Capussoti, Muangkaew și alții sunt susținători ai rezecției simultane (31, 45-50). Aceștia au arătat că nu există o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește ratele de supraviețuire, morbiditate și mortalitate între cele două tipuri de abord (simultan vs amânat).

În schimb autori precum Adam R., De Hass și Lambert recomandă rezecția amânată. Datele prezentate de ei susțin superioritatea rezecției amânate în ceea ce privește rata de supraviețuire, morbiditate și mortalitate (51-54).

Rezultatele studiului nostru susțin rezecția simultană în detrimentul rezecției amânate. Ele identifică variabila “rezecție amânată” drept factor de prognostic negativ independent al recidivei ($p=0,0033$) și îi atribuie rate mai mici de supraviețuire comparativ cu cele ale rezecției simultane (o diferență de cca 7 luni a medianeii supraviețuirii în favoarea rezecției simultane).

3. Rezecția R0 vs R1 și R2

Diferența de supraviețuire semnificativă statistic obținută în urma analizei noastre, între rezecția R0 și R1-R2 este similară celei prezentate de majoritatea studiilor din literatura de

specialitate (4, 30, 31, 55) și susține drept factor de prognostic independent negativ al supraviețuirii rezecția R1-R2 (pacienții cu intervenții R0 au avut o supraviețuire mediană cu 20 de luni mai mare față de pacienții cu intervenții R1 - R2, $p < 0.00001$).

Prezența Metastazelor extrahepatice (MEH)

În prezent, existența lor este considerată doar o etapă mai avansată a bolii, cu o speranță mai mică de supraviețuire și denotă o agresivitate mai mare a tumorii primare. Din acest motiv, în cea de-a 7-a ediție a sistemului de stadializare AJCC (American Joint Committee on Cancer), pacienții cu cancer colorectal metastatic au fost împărțiți în două grupe: IVA - un organ metastatic și IVB - mai mult de un organ metastatic (56). Având în vedere această nouă stadializare, metastazele extrahepatice nu mai reprezintă o contraindicație a hepatectomiei în condițiile în care se poate obține o rezecție R0 a tuturor determinărilor secundare.

Identificarea în studiul nostru a metastazelor extrahepatice drept factor de prognostic independent negativ al supraviețuirii este în concordanță cu ce au raportat majoritatea autorilor (13, 34, 57-60) (mediana supraviețuirii a fost cu 19 luni mai mare în favoarea pacienților fără extrahepatice, $p < 0.01$).

Rata de supraviețuire la 5 ani de 13,3% raportată în acest studiu, la pacienții cu MEH și MH care au suferit o rezecție R0, este de două ori mai mare față de cea de 6% prezentată de LiverMetSurvey (12) în cazul pacienților cu metastaze ce nu au fost rezecate.

Ținând cont de aceste rezultate recomandăm rezecția hepatică împreună cu cea a metastazelor extrahepatice ori de câte ori se poate obține o rezecție R0.

Polichimioterapia

În cazul MHCR rezecabile există și au existat mereu controverse în ceea ce privește rolul PCT în cadrul tratamentului multimodal și momentul optim de tratament: adjuvant sau neoadjuvant.

Legat de PCT neoadjuvantă, analiza noastră nu a găsit nici o corelație semnificativă statistic între utilizarea ei și supraviețuire, diferența de cca 2 luni în favoarea abținerii de la PCT neoadjuvantă nefiind semnificativă ($p > 0.05$).

În schimb PCT adjuvantă determină o supraviețuire mediană cu 17 luni mai mare, diferență semnificativă statistic ($p < 0.01$). Atât analiza univariată, cât și cea multivariată identifică PCT adjuvantă drept factor de prognostic. Conform interpretării analizei multivariate, pacienții ce au beneficiat de PCT adjuvantă prezintă o scădere a riscului de mortalitate de aproximativ 4 ori, efectul fiind semnificativ statistic ($p < 0.01$).

Studiul randomizat multicentric EPOC (EORTC Intergroup Trial 40983) din 2008, a prezentat o diferență semnificativă statistic ($p=0,025$) în ceea ce privește perioada liberă de boală la 3 ani, în favoarea celor cu PCT perioperatorie (FOLFOX4). Rezultatul l-a determinat pe Bernard Nordlinger să afirme că, această atitudine terapeutică trebuie să reprezinte noul standard terapeutic (61).

În sprijinul concluziei lui Bernard Nordlinger vine și meta-analiza făcută de Wieser M. și colab în 2010, ale cărei rezultate recomandă folosirea PCT perioperatorie în cazul MHCR inițial rezecabile (62).

Deși cele mai multe studii au demonstrat beneficiu PCT perioperatorii în cazul MHCR inițial rezecabile, momentul optim al utilizării acesteia nu a fost clar stabilit.

Markeri tumorali

Conform datelor analizei statistice, majoritatea pacienților (80.49 %) a avut valori ale CEA de peste 5ng/ml cu o medie de 64.82ng/ml și de peste 39UI/ml cu o medie de 108.91UI/ml a CA19-9 (57.78 %).

O valoare etalon a markerilor tumorali, ce poate fi corelată cu supraviețuirea globală și fără recidivă de boală mai redusă, nu a fost identificată. Studiile de specialitate au prezentat valori diferite ale acestora: Minagawa găsește drept nivel de referință valoarea peste 50ng/ml (31) iar Fong peste 200ng/ml în cazul CEA (4).

În urma **analizei multivariate** legate de supraviețuirea generală valoarea crescută a CEA nu a fost identificată drept factor de prognostic negativ, rezultat similar cu cel prezentat de Sugawara Y., a cărui analize statistice multivariate nu l-au identificat drept factor de prognostic negativ independent al supraviețuirii (55)

Nu același lucru se poate spune și în ceea ce privește relația acestuia cu riscul de recidivă, unde analiza noastră multivariată îl găsește drept răspunzător pentru creșterea de 2 ori a acestui risc, efect considerat marginal nesemnificativ ($p = 0.05$). Legătura CEA cu riscul de recidivă poate fi pusă pe seama corelației existente între valoarea crescută a acestuia și comportamentul

biologic mai agresiv al tumorii primare, comportament dovedit de numărul mare și de dimensiunea crescută a MHCR, conform rezultatelor lui Yamamoto

Evaluarea modului în care factorii clinico-patologici și terapeutici identificați influențează supraviețuirea generală, la pacienții cu MHCR

Cei cinci factori de prognostic independenți asociați supraviețuirii reduse a pacienților cu MHCR, identificați în urma analizei noastre statistice multivariate:

- **clinico-patologici**
 - prezența ganglionilor tumorali (N+) ai tumorii primare
 - distribuția bilobară a MH și
 - prezența metastazelor extrahepatice
- **terapeutici**
 - rezecția R1/R2 și
 - lipsa chimioterapiei adjuvante

au fost încorporați într-un scor de evaluare a riscului pentru mortalitate.

Alocând câte 1 punct fiecăruia dintre acești factori de prognostic independenți identificați, am stratificat pacienții în 3 grupe (astfel, scorul de risc variază de la 0 la 5):

- grupa 0 - pacienți care nu prezentau niciunul dintre acești factori de prognostic
- grupa 1 - pacienți cu un singur factor de prognostic
- grupa 2 - pacienții care prezintă 2 până la 5 factori de prognostic.

Supraviețuirea mediană pentru grupele 0, 1 și 2 a fost de 49, 42 și, respectiv, 26 de luni (valoarea $p < 0,0001$), iar supraviețuirea la 5 ani a fost de 40,9%, 26,2% și, respectiv, 8,5%. Diferența dintre ratele supraviețuirii generale, în rândul celor trei grupe (comparație făcută cu testul log-rank) a fost semnificativă statistic (valoarea $p < 0,0001$).

Analiza de supraviețuire pentru aceste grupe de pacienți a evidențiat modul în care combinația de factori de prognostic identificați este capabilă să stratifice cu precizie pacienții în termeni de supraviețuire generală.: 3 grupe de risc (0 puncte - risc scăzut, 1 punct - risc intermediar, 2-5 puncte - risc ridicat).

Deși, pot fi aduse critici, ca urmare a introducerii într-un sistem de notare și a parametrilor terapeutici (rezecția R0 și chimioterapia adjuvantă), intenția acestui studiu nu a fost

de a elibera un sistem clinic de scor de risc, ci de a evalua modul în care factorii clinico-patologici și terapeutici influențează supraviețuirea generală, la pacienții cu MHCR.

Astfel, la pacienții cu prognostic clinico-patologic favorabil (nici un factor de prognostic negativ / un factor de prognostic negativ prezent - grupa 0 / grupa 1), prognosticul este influențat în mod cert de strategia terapeutică. La acești pacienți, un tratament onco-chirurgical adecvat (rezechție R0 și utilizarea PCT adjuvante) poate realiza rate ale supraviețuirii semnificativ crescute (specifice pacienților din grupa 0/1), în timp ce lipsa acestuia se va traduce prin supraviețuiri reduse (corespunzător ratelor de supraviețuire obținute în grupa 2). Dimpotrivă, pentru pacienții cu doi sau mai mulți factori clinico-patologici de prognostic negativ (N+, prezența metastazelor extrahepatice și distribuția bilobară a MH), prognosticul este în mare parte influențat de biologia tumorii și mai puțin de terapia folosită (rate de supraviețuire la 5 ani de 8,5% similare cu cele de 6% secundare celui mai bun tratament oncologic) (12).

Acest sistem de evaluare a riscului de mortalitate propus necesită o validare ulterioară prospectivă.

CONCLUZII

1. Studiul de față (ce se referă la pacienții care au suferit o rezecție hepatică pentru metastaze hepatice colo-rectale) a arătat că **factorii de prognostic independenți asociați cu o supraviețuire globală redusă** au fost:
 - **clinico-patologici**
 - prezența ganglionilor tumorali (N+) ai tumorii primare
 - distribuția bilobară a MH și
 - prezența metastazelor extrahepatice
 - **terapeutici**
 - rezecția R1/R2 și
 - lipsa chimioterapiei adjuvante.
2. Cu ajutorul factorilor identificați putem realiza o stratificare prognostică a riscului de deces în cazul pacienților supuși rezecției hepatice pentru MHCR. Scorul de risc propus necesită validare ulterioară prospectivă.
3. Pentru pacienții fără factori sau cu un singur factor de prognostic negativ, **un tratament onco-chirurgical adecvat** (rezecție R0 și PCT adjuvantă) este foarte important pentru prelungirea semnificativă a supraviețuirii.
4. La pacienții cu mai mulți factori de prognostic negativ, biologia tumorală este mai puțin influențată de terapiile oncologice actuale, aceștia reprezentând, mai degrabă, candidații ideali pentru includerea în studiile clinice.
5. Caracteristicile MH (număr ≥ 4 , dimensiune ≥ 5 cm, distribuție bilobară) nu reprezintă o limitare a hepatectomiei cu condiția ca rezecția să fie posibilă (peste 30% ficat funcțional restant post-rezecție) și cu intenție curativă (R0).
6. Rezultatele semnificative statistic în favoarea rezecției simultane în cazul MH sincrone, obținute în prezentul studiu susțin acest tip de abordare ori de câte ori este posibilă.
7. Rezecția MH în prezența celor extrahepatice este o intervenție chirurgicală fezabilă, atâta timp cât se poate realiza îndepărtarea tuturor determinărilor secundare (R0). Noțiunea de “debulking” nu reprezintă o strategie terapeutică acceptată în cazul metastazelor hepatice colo-rectale.

8. Rezultatele satisfăcătoare ale supraviețuirii obținute în cazul pacienților cu MH inițial nerezecabile convertite la rezecabilitate, conform prezentului studiu, fac că eforturile depuse pentru realizarea conversiei să fie pe deplin justificate.
9. Hepatectomia trebuie propusă tuturor pacienților la care se poate realiza o rezecție fără țesut tumoral restant (R0), în condiții de siguranță.
10. PCT adjuvantă trebuie să reprezinte un standard terapeutic în cazul MHCR, în timp ce beneficiul PCT neo-adjuvante nu este susținut de rezultatele studiului de față.

BIBLIOGRAFIE

1. McLoughlin JM JE, Malafa M. Resection of colorectal liver metastases: current perspectives. *Cancer Control* 2006:32-41.
2. Faivre J MS, Bouvier AM. Epidemiology of colorectal cancer liver metastases. *Bull Acad Natl Med* 2003:815-22.
3. Kopetz S CG, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009:3677-83.
4. Fong Y FJ, 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* 1999:309-18.
5. Nordlinger B GM, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. . *Association Française de Chirurgie*. 1996:1254-62.
6. Nagashima I TT, Matsuda K, Adachi M, Nagawa H, Muto T, et al. A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004:79-83.
7. Gayowski TJ IS, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, Starzl TE. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*. 1994:710-1.
8. Karamarkovic AR DV, Radenkovic D, Jeremic V, 3rd surgical Department. LIVER RESECTION FOR COLORECTAL METASTATIC SECONDARIES: PROGNOSTIC FACTORS. *HPB*. 2017.
9. Choti MA SJ, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002:759-66.
10. Eddie K. Abdalla M J-NV, MD, Lee M. Ellis, MD, Vickie Ellis, Raphael Pollock, MD, PhD, Kristine R. Broglio, Kenneth Hess, PhD, and Steven A. Curley, MD. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2004:818-27.
11. Alexandrescu* S AD, Razvan Grigorie, Zenaida Ionel, Doina Hrehoreț, Vladislav Brașoveanu, Mihnea Ionescu, Irinel Popescu. Surgical treatment of colorectal liver metastases - a single center experience over 20 years. *J Transl Med Res*. 2015:222-32.
12. LiverMetSurvey SLS. <https://livermetsurvey.manettis.org:8443/SASStoredProcess/do>. 2015.
13. Minagawa M MM, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*. 2000:487-99.
14. Y Fong AMC, J G Fortner, W E Enker, A D Turnbull, D G Coit, A M Marrero, M Prasad, L H Blumgart, M F Brennan. Liver resection for colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 1997.
15. Liebig C AG, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, at al. Perineural invasion is an independent predictor of out come in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009.
16. A. Olariu AB, D. Bartoș, C. Neciu, L. Mocan, F. Zaharie. Evaluarea factorilor de prognostic în cancerul de colon. *Chirurgia*. 2012.

17. Aldrighetti L CR, Di PS, Arru M, Stella M, Orsenigo E, et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. *Chir Ital* 2005:555-70.
18. Arru M AL, Castoldi R et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for. *World J Surg* 2008:93-103.
19. Wang Z ZZ, Liang JW, Bai XF, Bi JJ. Prognostic factors of colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis treated with simultaneous liver and colorectal resection. : *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2008:372-5.
20. Adam R dHR, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, Castaing D. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? . *Ann Surg.* 2011:349-59.
21. al APVe. Left vs. Right: Primary Tumor Location Predicts Survival in Metastatic Colorectal Cancer; Cancer Originating on the Left Side of the Colon Is Associated With Longer Survival, Versus the Right Side. *ASCO (American Society of Clinical Oncology).* 2016.
22. FT. B. Postoperative histopathological evaluation: implications for prognosis? *Management of colorectal cancer.* United Kingdom1998. p. 115-23.
23. Compton C. FLP, Burgart L.J., Conley B., Cooper H.S., Hamilton S.R., Hammond M.E., Henson D.E., Hutter R.V., Nagle R.B., et al. Prognostic factors in colorectal cancer.College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 1999:979-94.
24. Compton C. F-PCM, Pettigrew N., Fielding L.P., editor *American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group*2000.
25. C. C. Colorectal carcinoma: Diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol.* 2003:376-88.
26. Nishio H HZ, Malik HZ et al. Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases. *EJSO.* 2007:729-34.
27. Malik HZ HW, Adair R et al. Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *EJSO* 2007:468-73.
28. Dukes CE BH. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer.* 1958.
29. Fenoglio-Preiser CM NA. *Pathology of Colorectal Cancer.* *Gastrointestinal Cancer.* Saunders2003. p. 429-44.
30. Fujita S AT, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000:30(1):7-11.
31. Minagawa M YJ, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006:1006-12.
32. Zhang S GF, Luo J, Yang J. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis. *Colorectal Dis* 2010:754-61.
33. Ki Ung Jang CWK, Ki-Hun Kim, Seok-Byung Lim, Chang Sik Yu, Tae Won Kim, Pyo Nyun Kim, Jong Hoon Kim, and Jin Cheon Kim corresponding author. Prognostic Factors in Terms of the Number of Metastatic Nodules in Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases. *Ann Coloproctol.* 2016.
34. Simmonds P.C. PJN, Colquitt J.L., Garden O.J., Poston G.J., Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer.* 2006:982-99.
35. Mayo SC PC, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, Choti MA, Gindrat I, Aldrighetti L, Barrosso E, Mentha G, Pawlik TM. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg.* 2013.

36. Serrablo A PP, Pulighe F, Moro SS, Borrego EV, Attene F, Scognamillo F, Hörndler C. Impact of novel histopathological factors on the outcomes of liver surgery for colorectal cancer metastases. *Eur J Surg Oncol* 2016:1268-77.
37. Elias D CA, Sabourin JC, Pignon JP, Ducreux M, Lasser P. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 1998:88-93.
38. Sakamoto Y FS, Akasu T, Nara S, Esaki M, Shimada K, Yamamoto S, Moriya Y, Kosuge T. Is surgical resection justified for stage IV colorectal cancer patients having bilobar hepatic metastases?--an analysis of survival of 77 patients undergoing hepatectomy. *J Surg Oncol*. 2010:784-8.
39. Nikfarjam M SS, Kimchi ET, Gusani NJ, Jiang Y, Avella DM, Mahraj RP, Staveley-O'Carroll KF. Survival outcomes of patients with colorectal liver metastases following hepatic resection or ablation in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009 Jul; 16(7):1860-7. 2009:1860-7.
40. Azoulay D CD, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. 2000.
41. Jaeck D BP, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2003:221-9.
42. Popescu I AS, Croitoru A, Boros M. Strategies to convert to resectability the initially unresectable colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2009:739-44.
43. Yamamoto J SK, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1999:332-7.
44. Kokudo N TK, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2001:152-9.
45. Alexandrescu S DA, Ionel Z, Zlate C, Grigorie R, Hrehoret D, et al. Comparative analysis between simultaneous resection and staged resection for synchronous colorectal liver metastases - A single center experience on 300 consecutive patients. *Chirurgia* 2017.
46. Capussotti L FA, Vigano L, Ribero D, Lo TR, Polastri R. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol* 2007 2007:195-201.
47. Muangkaew P CJ, Han HS, Yoon YS, Choi Y, Jang JY, Choi H, Jang JS, Kwon SU. Outcomes of Simultaneous Major Liver Resection and Colorectal Surgery for Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg* 2016:554-63.
48. Luo Y WL, Chen C, Chen D, Huang M, Huang Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. . *J Gastrointest Surg* 2010:1974-80.
49. Weber JC BP, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg*. 2003:956-62.
50. Jaeck D BP, Weber JC, Boudjema K, Mustun A, Paris F, et al. Stratégie chirurgicale dans le traitement des métastases hépatiques synchrones des cancers colorectaux. Analyse d'une série de 59 malades opérés. *Chirurgie*. 1999:258-63.
51. de Haas RJ AR, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H, Vibert E, Salloum C, Perdigo F, Benkabbou A, Castaing D. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg* 2010:1279-89.

52. Lambert LA CT, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection*. *Curr Surg* 2000:504.
53. Adam R dG, Figueras J, et al, editor *The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus*. *Oncologist* 2012.
54. Adam R dG, Figueras J, et al, editor *Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus*. *Cancer Treat Rev*; 2015; Adam R, de GA, Figueras J, et al.
55. Sugawara Y YJ, Yamasaki S, Shimada K, Kosuge T, Makuuchi M. Estimating the prognosis of hepatic resection in patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy. *Surgery* 2001:408-13.
56. Edge SB CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. . *Ann Surg Oncol* 2010:1471-4.
57. Elias D OJ, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003:567-74.
58. Carpizo DR AC, Jarnagin W, DeMatteo R, Fong Y, Gonen M et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009:2138-46.
59. Scheele J SR, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995:59-71.
60. William J. Hadden PRdR, Kai Brown, Anubhav Mittal, Jaswinder S. Samra, and Thomas J. Hugh. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB (Oxford)*. 2016.
61. Nordlinger B SH, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008.
62. Wieser M SS, Arnold D, Schmigel W, Reinacher-SchickA. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis from randomized trials. *BMC Cancer*. 2010.