

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΘΕΜΑ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΗΠΙΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΠΟ
ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ
ΘΕΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ
ΛΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΟΜΑΔΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΥΤΑ ΤΑ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΕΝΑ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ.**

ΡΟΔΙΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ (Αριθμός μητρώου 20161097)

Επιβλέπων Καθηγητής: Δρ. Κωνσταντουλάκης

Αθήνα

Μάιος 2020

POSTGRADUATE PROGRAM
“SURGICAL ONCOLOGY”
NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL

**THESIS: MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SYN-
CHRONOUS COLORECTAL LIVER METASTASES.
AN UPDATE AND ANALYSIS OF A PATIENT GROUP
WITH THESE CHARACTERISTICS IN A TERTIARY
UNIVERSITY HOSPITAL.**

RODITIS SPYRIDON (20161097)
Supervising Professor: Dr. Konstantoulakis
Athens
May 2020

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ - ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Ευχαριστώ τους δασκάλους μου, που με ενέπνευσαν να ασχοληθώ με τη χειρουργική ογκολογία, τους γονείς μου για τη διαχρονική στήριξή τους.

Επίσης για τη συμβολή τους στη διευκόλυνση εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας τον Δρ. Μέμο Νικόλαο, Ακαδημαϊκό Υπότροφο Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αρεταίειο» ,

την Δρ. Καφίρη Γεωργία, Συντονίστρια Διευθύντρια Παθολογοανατομικού Τμήματος ΓΝΑ «Ιπποκρατείου»,
τον Δρ Μαντικό Βασίλειο.

Το παρόν αφιερώνεται στις τρεις Παρασκευές που έφυγαν τόσο σύντομα από τη ζωή, νικημένες από τον καρκίνο.

Την Παρασκευή Τριανταφύλλου,

Την Παρασκευή Πραντσίδου,

Την Παρασκευή Παρουσούδη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ήπαρ αποτελεί τη συνηθέστερη εντόπιση μεταστάσεων από κολοορθικό καρκίνο. Η σύγχρονη παρουσία ηπατικών μεταστάσεων (CRLM) αποτελεί αρνητικό προγνωστικό βιολογικό δείκτη της νόσου. Ανάλογα με την παρουσία συμπτωμάτων από τον πρωτοπαθή όγκο (διάτρηση ,αιμορραγία , απόφραξη) και τον κατ'αρχήν χαρακτηρισμό των μεταστάσεων ως εξαιρέσιμες ή μη ακολουθούνται αλγόριθμοι αντιμετώπισης , με ιεράρχηση της αλληλουχίας των επεμβάσεων και της περι-εγχειρητικής χημειοθεραπείας. Η αποφυγή της μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας αποτελεί τον κύριο στόχο των υποψηφίων χειρουργικής παρέμβασης στο ήπαρ. Η παρέμβαση εκτός από χειρουργική εκτομή μπορεί να περιλαμβάνει καταστροφή των μεταστάσεων με χρήση τοπικοπεριοχικών θεραπειών ή ενδαρτηριακών θεραπειών χορήγησης χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων.

Σε αυτή την αναδρομική μελέτη αναλύθηκε δείγμα 66 ασθενών με σύγχρονες CRLM , που χειρουργήθηκαν, από το 2003-2019 και για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα επιβίωσης, σε ένα τριτοβάθμιο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο. Αναλύθηκαν το φύλο ,η ηλικία, η τιμή του CEA, η εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου στο παχύ έντερο ,το T και το N στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου, ο αριθμός το μέγεθος και η εντόπιση των μεταστατικών εστιών στο ήπαρ, η επάρκεια της εκτομής (R status) και η χειρουργική στρατηγική αντιμετώπισης (ταυτόχρονης εκτομή, έναντι της εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου πρώτα).

Το καταληκτικό σημείο, ήταν να αναλυθεί εάν υπήρχε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στην ολική επιβίωση των ασθενών (OS), υπέρ οποιασδήποτε από τις δύο χειρουργικές στρατηγικές έναντι της άλλης καθώς και να αξιολογηθεί ποιος από τους άλλους παράγοντες που αναλυθήκαν επηρέασαν στατιστικά σημαντικά το OS.

Η μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε πως η ταυτόχρονη εκτομή (πρωτοπαθούς και μεταστατικού όγκου), (**p=0.003**) η παρουσία μεγάλου μεγέθους μεταστάσεων (≥ 5 εκατοστά) (**p=0.020**) και η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων στο παχύ έντερο, (**p=0,019**) προκαλούν στατιστικά σημαντική μείωση της επιβίωσης.

Για οριστικά και ασφαλέστερα συμπεράσματα απαιτούνται προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις, κολοορθικός καρκίνος, ταυτόχρονη εκτομή, , μέγεθος ηπατικών μεταστάσεων, θετικοί λεμφαδένες

ABSTRACT

Liver is the most common location of colorectal metastasis (CRLM). Synchronous CRLM is a negative prognostic biomarker of the disease. Depending on the colorectal tumor and the extent and anatomic locations of the liver metastatic foci there can be multiple surgery strategies on the range and sequence of the treatment.

If the primary colorectal tumor is symptomatic (perforation, bleeding, obstruction) and the metastases are operable or not, treatment algorithms are followed, prioritizing the sequence of operations and perioperative chemotherapy. The main goal for the liver surgery candidates is to avoid postoperative liver failure. Apart from resection there are other strategies of liver metastasis treatment such as radiofrequency, local ablative thermal therapies, microwave ablation, cryotherapy or hepatic arterial infusion therapies although they are inferior to surgery.

In this retrospective study, the patients with synchronous CRLM that were treated with surgery between 2003-2019 from a tertiary University hospital were analyzed. Data recorded variables such as sex, age, CEA serum levels, location of the primary tumor, T- and N-stage of the primary tumor, number, size and location of metastatic foci in the liver, as well as the adequacy of the resection (R status) and the surgical strategy (simultaneous resection, versus the resection of the primary first) were analyzed. Survival data were also recorded with the primary endpoint being to analyze if there was a difference in Overall Survival (OS) between the two surgical strategies. Univariate and multivariate regression analysis showed significantly worse OS for patients operated for the colorectal tumor and liver metastasis simultaneously, versus the resection of the primary tumor first (**p=0.003**) for large liver metastases (≥ 5 cms), (**p=0.020**) and for N(+) primary tumors (**p=0,019**). Prospective randomized studies with large number of patients, are required for definitive and safer conclusions.

Keywords: synchronous liver metastases, colorectal cancer, simultaneous excision, liver metastases size, nodular positive tumor

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες - αφιερώσεις	v
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	vii
Λέξεις κλειδιά:	vii
ABSTRACT.....	ix
Keywords:	ix
Καταλογος εικονων.....	xiv
Καταλογος πινακων	xiv
Κατάλογος διαγραμμάτων	xv
Συντομογραφίες και ακρωνύμια	xvi
Σύμβολα (Λατινικοί χαρακτήρες)	xvi
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1. Εισαγωγή -επιδημιολογία- Ορολογία	1
2. Απεικόνιση.....	3
2.1 Προεγχειρητική Απεικόνιση.....	3
2.2 Διεγχειρητική Απεικόνιση.....	4
2.3 Μετεγχειρητική Απεικόνιση.....	4
3. Κριτήρια εξαιρεσιμότητας	5
4. Αξιολόγηση του μελλοντικού υπολειπόμενου ηπατικού όγκου (Future Liver Remnant – FLR) – υπολογισμός πιθανής μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας.....	7
5. Μοριακή βιολογία – εξατομίκευση θεραπείας	9
6. Ηπατικές μεταστάσεις.....	11
6.1 Απολίνωση/εμβολισμός κλάδου της πυλαίας φλέβας (PVL/PVE)	11
6.2 Ηπατεκτομή δύο σταδίων	12

6.3 Η τεχνική “ALPPS” (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy).....	13
7. Αρχικά μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις	15
8. Αλληλουχία παρεμβάσεων	17
9. Κατηγορίες ασθενών – Θεραπευτικοί αλγόριθμοι.....	20
9.1 Ασυμπτωματικός πρωτοπαθής(CRC) και εξαιρέσιμες ηπατικές (CRCLM)..	20
9.2 Ασυμπτωματικός πρωτοπαθής και μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις....	22
9.3 Συμπτωματικός πρωτοπαθής και εξαιρέσιμες ηπατικές.....	23
9.4 Συμπτωματικός πρωτοπαθής και μη εξαιρέσιμες μεταστάσεις.....	23
10. Θεραπεία μετατροπής μη εξαιρέσιμων σε εξαιρέσιμες	25
11. Ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις	26
12. Ενδο-αρτηριακές θεραπείες – Hepatic Arterial Infusion Therapy (HAI)	28
13. Τοπικοπεριοχικές θεραπείες.....	31
13.1 RFA (radiofrequency ablation)	31
13.2 Κρυοθεραπεία	32
13.3 Microwave ablation	32
13.4 IRE (irreversible eletroporation).....	32
13.5 SBRT (stereotactic body radiation therapy)	32
14. Επικουρική θεραπεία μετά από δυνητικά θεραπευτική εκτομή.....	34
15. Θεραπεία υποτροπής.....	35
16. Λαπαροσκοπική εκτομή για CRLM.....	36
17. Μεταμόσχευση ήπατος.....	36
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	37
1. Σκοπός.....	37
2. Μεθοδολογία.....	38

3. Αποτελέσματα.....	42
3.1 Αρχικό δείγμα – χαρακτηριστικά	42
3.2 Δείγμα ασθενών με στοιχεία επιβίωσης	51
3.3 Επιβίωση Ασθενών και life table ανάλυση	57
3.4 Πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης	64
4. Συζήτηση.....	66
4.1 Χειρουργική στρατηγική	66
4.2 Μέγεθος ηπατικών μεταστάσεων	71
4.3 Διήθηση επιχώριων λεμφαδένων πρωτοπαθούς όγκου	72
4.4 Μη στατιστικά σημαντικοί παράγοντες	73
5. Περιορισμοί	75
6. Προτάσεις – Στόχοι μελλοντικής έρευνας	76
Βιβλιογραφία	77

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

EIKONA 1 Computer Assisted Operation Planning	8
EIKONA 2 μοριακό προφίλ και υγρή βιοψία στην προσπάθεια εξατομίκευσης της θεραπείας	10
EIKONA 3 ηπατεκτομή δύο σταδίων μετά από εμβολισμό δεξιάς πυλαίας	13
EIKONA 4 ALLPS	14
EIKONA 5 Αλληλουχία σειράς χημειοθεραπευτικών σχημάτων για τις οριστικά μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο (Van Cutsem et al., 2016)	27

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 σύγχρονη αξιολόγηση κριτηρίων εξαιρεσιμότητας.....	6
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 πολυπαραγοντική ανάλυση δεδομένων για CRLM.....	6
ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Αλγόριθμος αντιμετώπισης CRLM	24
ΠΙΝΑΚΑΣ 4 προτεινόμενος αλγόριθμος από τους Vera et al. (2020) με την πιθανή θέση των τοπικοπεριοχικών θεραπειών σε ασθενείς με Α. ικανούς να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και Β. μη χειρουργικούς υποψηφίους.....	30
ΠΙΝΑΚΑΣ 5 Τοπικοπεριοχικές θεραπείες (Vera et al., 2020)	33
ΠΙΝΑΚΑΣ 6 χρήση τοπικοπεριοχικών θεραπειών (Chow and Chok, 2019).	33
ΠΙΝΑΚΑΣ 7 δημογραφικά χαρακτηριστικά αρχικού δείγματος.....	42
ΠΙΝΑΚΑΣ 8 χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς όγκου ασθενών αρχικού δείγματος	42
ΠΙΝΑΚΑΣ 9 χαρακτηριστικά μεταστάσεων ασθενών αρχικού δείγματος	45
ΠΙΝΑΚΑΣ 10 χαρακτηριστικά ανα είδος επέμβασης (αρχικού δείγματος).....	49
ΠΙΝΑΚΑΣ 11 δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών	51
ΠΙΝΑΚΑΣ 12 χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς όγκου και τιμές CEA.....	51
ΠΙΝΑΚΑΣ 13 χαρακτηριστικά μεταστάσεων και χειρουργικής επέμβασης	53
ΠΙΝΑΚΑΣ 14 συνολικά χαρακτηριστικά ανά είδος επέμβασης	56
ΠΙΝΑΚΑΣ 15 μονοπαραγοντική ανάλυση για ηλικία και φύλο	58
ΠΙΝΑΚΑΣ 16 μονοπαραγοντική ανάλυση για CEA, T-stage πρωτοπαθούς, N-stage πρωτοπαθούς και τοποθεσία πρωτοπαθούς όγκου	59

ΠΙΝΑΚΑΣ 17 μονοπαραγοντική ανάλυση για αριθμό, μέγεθος , τοπογραφία μεταστάσεων, R status και είδος επέμβασης	61
ΠΙΝΑΚΑΣ 18 πολυπαραγοντική ανάλυση	64

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1 flowchart επιλογής ασθενών	40
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2 τοποθεσία πρωτοπαθούς όγκου ασθενών (αρχικού δείγματος).....	43
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3 ποσοστά N stage (αρχικού δείγματος).....	44
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4 ποσοστά αριθμού ηπατικών μεταστάσεων (αρχικού δείγματος).....	46
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5 ποσοστά μεγέθους μεγαλύτερης ηπατικής μεταστάσης (αρχικού δείγματος)	47
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6 ποσοστά είδους επέμβασης (αρχικού δείγματος)	48
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7 ποσοστά N stage	52
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8 ποσοστά μεγέθους μεγαλύτερης ηπατικής μετάστασης	54
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9 είδος επέμβασης.....	55
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10 kaplan Meier επιβίωσης	57
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11 kaplan Meier - λεμφαδενικό status	60
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12 kaplan Meier - μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης	62
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 13 kaplan Meier – χειρουργική στρατηγική	63

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

FLR	Future liver remnant
DFS	Disease free Survival
OS	Overall survival
CRLM	Colorectal liver metastases
sCRLM	Synchronous colorectal liver metastases
HAI	Hepatic arterial infusion
FOLFOX	5FU + leucovorin + oxaliplatin
FOLFIRI	5FU + leucovorin + irinotecan
FOLFOXIRI	5FU + leucovorin + oxaliplatin + irinotecan
EGFR	Epidermal growth factor receptor
TACE	Transcatheter arterial chemoembolization
TARE	Transcatheter arterial radioembolization
PFS	Progression free survival
RFS	Regression free survival
RFA	Radiofrequency ablation
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
CRM	Circumferential resection margin

ΣΥΜΒΟΛΑ (ΛΑΤΙΝΙΚΟΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΕΣ)

T	Tumor status
N	Nodule status

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή -επιδημιολογία- Ορολογία

Ο κολοορθικός καρκίνος αποτελεί την τρίτη συνηθέστερη εντόπιση κακοήθειας στον άνθρωπο, τον πιο συχνό καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος και είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις αναπτυγμένες χώρες, με ετήσια επίπτωση 1,4 εκατομμύρια άτομα (Ferlay et al., 2015, Siegel et al., 2017). Ο κολοορθικός καρκίνος περιλαμβάνει κακοήθειες εντοπιζόμενες στο παχύ έντερο και διαχωρίζονται σε αυτές που περιλαμβάνονται στο κόλον και το ορθό. Αναφερόμενοι στον κολοορθικό καρκίνο αναφερόμαστε στη συντριπτική πλειοψηφία των όγκων με την παθολογοανατομική διάγνωση του αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου. Το ελάχιστο ποσοστό των όγκων στρωματικής (GIST) ή νευροενδοκρινούς προέλευσης (NETs) που εντοπίζονται στο παχύ έντερο δε θα αναλυθούν στην παρούσα εργασία.

Το ήπαρ αποτελεί τη συνηθέστερη εντόπιση των μεταστάσεων από κολοορθικό καρκίνο. Περίπου 50% των ασθενών θα αναπτύξουν ηπατικές μεταστάσεις στην πορεία της νόσου τους. Ως σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις ορίζονται αυτές που εμφανίζονται κατά την προεγχειρητική απεικόνιση ή διαπιστώνονται διεγχειρητικά κατά τη διάρκεια του χειρουργείου για τον πρωτοπαθή όγκο (Ng, 2009, Wang et al., 2007, Pantaleo et al., 2008). Μεταστάσεις που εμφανίζονται σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 12 μηνών από την αρχική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου χαρακτηρίζονται ως πρώιμα μετάχρονες. Το ποσοστό των σύγχρονων ηπατικών μεταστάσεων κυμαίνεται από 13-30% σε διάφορες μελέτες (Fong et al., 1999, Hayashi, 2010, Jaeck et al., 1997). Μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις θα εμφανιστούν σε ένα ποσοστό περίπου 25% των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο και σε ποσοστό έως 80% εντοπίζονται μόνο στο ήπαρ, ενώ η σύγχρονη παρουσία ηπατικών μεταστάσεων έχει συσχετιστεί με χειρότερη βιολογική συμπεριφορά σε σύγκριση με τις μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις (Fong et al., 1999, Nordlinger et al., 1996)

Όταν η νόσος είναι εντοπισμένη στο ήπαρ χωρίς εξωηπατική εντόπιση, η χειρουργική εξαίρεση της σε καθαρά όρια (R0) προσφέρει δυνατότητα ίασης (Cummings et al., 2007) Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για τους συγκεκριμένους ασθενείς με περιορισμένη στο ήπαρ μεταστατική νόσο, ανέρχεται έως και 23-58% (Mayo et al., 2013, Choti et al., 2002, Abdalla et al., 2004) σε κέντρα με κατάλληλη εμπειρία και

πολυπαραγοντική αντιμετώπιση και συνεργασία χημειοθεραπείας / χημειοακτινοθεραπείας και χειρουργικής αντιμετώπισης. Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του ασθενούς προϋποθέτει αντιμετώπιση από ομάδα ειδικών (Multidisciplinary team MDT), που θα αποτελείται κατά το ελάχιστο από χειρουργό παχέος εντέρου, χειρουργό ήπατος -χοληφόρων, ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή, ακτινοδιαγνώστη και παθολογοανατόμο (Adam et al., 2015).

2. Απεικόνιση

2.1 Προεγχειρητική Απεικόνιση

Η απεικονιστική εξέταση εκλογής για την απεικόνιση του πρωτοπαθούς όγκου είναι η αξονική τομογραφία (CT+ ivcm) στην περίπτωση του καρκίνου του κόλου και η μαγνητική τομογραφία (MRI) για την απεικόνιση του όγκου ορθού.

Η συνήθης πρώτη απεικονιστική εξέταση σταδιοποίησης περιλαμβάνει αξονική τομογραφία (CT) θώρακος, άνω κάτω κοιλίας και πυέλου με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού. Η ευαισθησία της MRI είναι σημαντικά καλύτερη της CT στη διάγνωση ηπατικών μεταστάσεων από κολοορθικό καρκίνο, ιδιαίτερα για μέγεθος βλάβης κάτω του ενός εκατοστού (Kulemann et al., 2011) (91% έναντι 82%). Η κλινική σημασία της μαγνητικής τομογραφίας αυξάνεται ιδιαίτερα σε παρουσία λιπώδους εκφύλισης του ήπατος (NAFLD), ενώ η διαγνωστική της ακρίβεια αυξάνεται περαιτέρω με την προσθήκη σκιαγραφικής ουσίας όπως το γαδολίνιο (Zech et al., 2014).

Ο ρόλος του PET-CT (positron emission tomography) στην προεγχειρητική αξιολόγηση είναι αμφιλεγόμενος. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη των Ruers et al. (2009) φάνηκε ότι αποτρέπει ένα σημαντικό αριθμό μη ωφέλιμων χειρουργικών επεμβάσεων, καθώς εντοπίζει μεταστατικό δυναμικό μη εμφανές με την έως τότε σταδιοποίηση, ενώ σε άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη (Moulton et al., 2014) φάνηκε ότι αλλάζει την προεγχειρητική απόφαση μόνο στο 8% των ασθενών.

Σύμφωνα με πρόσφατη μεταανάλυση η PET-CT παρείχε αυξημένη ειδικότητα σε σχέση με τη CT και MRI (86% έναντι 67% και 81% αντίστοιχα) αλλά μειωμένη ευαισθησία (66% έναντι 79% και 89% αντίστοιχα) στην εντόπιση σύγχρονων ηπατικών μεταστάσεων από κολοορθικό καρκίνο (Maffione et al., 2015). Ως εκ τούτου ο ρόλος της, περιορίζεται στην πιθανή εντόπιση εξωηπατικής μεταστατικής νόσου (Chow and Chok, 2019) και δεν αποτελεί ρουτίνα στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η χρήση της υπερηχογραφίας με σκιαγραφικό μέσο έχει αποδείξει αξιολογή ευαισθησία (95.1%) και ειδικότητα (93.8%) στο χαρακτηρισμό κακοήθων βλαβών ήπατος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικά της CT και MRI, αν και

υπόκειται σε περιορισμούς της υποκειμενικότητας και της αδυναμίας αξιολόγησης της σχέσης της βλάβης με τα αγγεία (Westwood et al., 2013).

2.2 Διεγχειρητική Απεικόνιση

Η χρήση του διεγχειρητικού υπερήχου αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της ηπατικής χειρουργικής με δυνατότητα ανίχνευσης μικρών σε μέγεθος βλαβών που δεν είχαν απεικονιστεί προεγχειρητικά (Mazzoni et al., 2008). Μπορεί να εφαρμοστεί σε ανοιχτές αλλά και σε λαπαροσκοπικές εκτομές και αποτελεί απαραίτητο εργαλείο για την αντιμετώπιση των ασθενών με CRLMs.

2.3 Μετεγχειρητική Απεικόνιση

Η απεικονιστική παρακολούθηση μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία γίνεται κάθε 2 μήνες με τη χρήση CT ή MRI, με χρήση της ίδιας απεικονιστικής οντότητας καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης ώστε οι απεικονίσεις να είναι συγκρίσιμες. Το ίδιο συμβαίνει και μετά από τη χειρουργική εκτομή πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς όγκου. Αντίθετα στην προεγχειρητική αξιολόγηση των μεταστάσεων, μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία η λειτουργική δοκιμασία με ¹⁸FDG PET-CT έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς η βιολογική λειτουργικότητα του όγκου αξιολογείται καλύτερα καθώς τα κριτήρια RESIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) κρίνονται αναξιόπιστα (Giessen et al., 2013, Shindoh et al., 2012).

3. Κριτήρια εξαιρεσιμότητας

Στο παρελθόν υπήρχαν τυπολατρικά κριτήρια για το χαρακτηρισμό ηπατικών μεταστάσεων ως εξαιρεσιμων ή όχι λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των μεταστάσεων και το μέγεθός τους με όρια αριθμητικά και λιγότερο εξατομικευμένα που συχνά δεν αντικατόπτριζαν την πραγματική ικανότητα εκτομής βασισμένη στον όγκο του εναπομείναντος ήπατος (FLR) και στη λειτουργικότητα αυτού (Khatrī et al., 2005).

Ως αρνητικοί προγνωστικοί δείκτες σύμφωνα με τα κλασσικά κριτήρια αποτελούν:

- η ηλικία (>70 έτη)
- η παρουσία εξωηπατικής νόσου,
- τα θετικά ιστολογικά όρια εκτομής,
- οι θετικοί λεμφαδένες του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου,
- ο αριθμός των μεταστάσεων ($v > 4$)
- το μέγεθος των μεταστάσεων (>5cm)
- τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου (αυξημένο T και N status και κακή διαφοροποίηση αυτού),
- η τοπογραφική εντόπιση σε αμφοτέρους τους ηπατικούς λοβούς και
- η τιμή του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA>200ng/dl) κατά την ηπατεκτομή

Προς αυτή την κατεύθυνση δημιουργήθηκαν και διάφορα συστήματα υπολογισμού του ρίσκου της εκτομής, χωρίς όμως να αποδείξουν στην κλινική πραγματικότητα τη σημασία τους ,με γνωστότερο το «Fong Clinical Risk Score for Colorectal Cancer Recurrence» (Fong et al., 1999).

Τα σύγχρονα κριτήρια εξαιρεσιμότητας για τις ηπατικές μεταστάσεις βασίζονται στον παρακάτω πίνακα (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Επί της ουσίας απαιτούν τη δυνατότητα R0 εκτομής με διατήρηση δύο συνεχόμενων ηπατικών τμημάτων με αυτόνομη αγγειακή τροφοδότηση, χολική και αιματική απορροή και ύπαρξη επαρκούς ηπατικού παρεγχύματος μετά την εκτομή, ώστε να αποφευχθεί η μετεγχειρητική ηπατική ανεπάρκεια. Όπως φάνηκε σε μία πολυκεντρική μεταάνάλυση των Mayo et al. (2013) , με συνολικά 1004 ασθενείς, έπειτα από την πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων

- η εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου στο ορθό,
- το ανδρικό φύλο και
- ο συνδυασμός RFA+ ηπατεκτομής, συγκρινόμενο με την ηπατεκτομή,

ήταν οι μοναδικές μεταβλητές που επηρέασαν δυσμενώς την επιβίωση σε ασθενείς με σύγχρονες CRLM σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό ($p < 0,05$) (ΠΙΝΑΚΑΣ 2)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

σύγχρονη αξιολόγηση κριτηρίων εξαιρεσιμότητας.

Χαρακτηριστικά	Σύγχρονη προσέγγιση	Σχόλια
Αριθμός μεταστάσεων	οποιοσδήποτε	Σημαντικότερη η R0 εκτομή
Μέγεθος μεταστατικής εστίας	οποιοδήποτε	
Όρια εκτομής	R0, RFA για R1	
Εξωηπατική νόσος	Αντιμετωπίσιμη υπό προϋποθέσεις	Όχι απόλυτη αντένδειξη
Μελλοντικό υπολειπόμενο ηπατικό παρέγχυμα	Ικανοποιητικό ώστε να μην οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια	Μέθοδοι αύξησης ηπατικού παρεγχύματος (PVE, PVL, ηπατεκτομή 2 σταδίων, ηπατεκτομή + ablation)
Λεμφαδενικό status	Απουσία διηθημένων λεμφαδένων κοιλιακής αρτηρίας	
Φλεβική συμμετοχή	Εκτομή και αντικατάσταση με πρωτογενή συρραφή /patch/ μόσχευμα	

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

πολυπαραγοντική ανάλυση δεδομένων για CRLM

Table 5. Cox Regression Analyses of Variables Associated with Survival after Time Liver-Directed Operation

Prognostic factor	Univariate			Multivariate		
	Hazard ratio	95% CI	p Value	Hazard ratio	95% CI	p Value
Year of liver-directed operation						
1982–1997		Reference			Reference	
1998–2002	0.92	0.74–1.13	0.414	0.95	0.75–1.20	0.669
2003–2006	0.67	0.53–0.85	0.001	0.70	0.54–0.92	0.010
2007–2011	0.85	0.61–1.19	0.343	0.82	0.57–1.20	0.305
Age > 60 y old	1.07	0.90–1.27	0.445	—	—	—
Male sex	1.26	1.05–1.51	0.011	1.25	1.03–1.51	0.024
Rectal primary	1.22	1.01–1.47	0.039	1.22	1.00–1.50	0.050
>2 Colorectal liver metastases	1.26	1.04–1.53	0.019	1.13	0.90–1.43	0.297
Largest CRLM >3.5 cm	0.91	0.75–1.09	0.281	—	—	—
Bilateral hepatic disease	1.17	0.97–1.41	0.096	1.11	0.89–1.35	0.364
Receipt of preoperative chemotherapy	1.11	0.92–1.34	0.275	—	—	—
Receipt of postoperative chemotherapy	1.05	0.88–1.27	0.579	—	—	—
Simultaneous operation	1.04	0.87–1.24	0.688	1.08	0.88–1.31	0.472
Minor hepatic resection	1.26	1.04–1.53	0.020	1.23	1.00–1.50	0.047
Combined resection + ablation	1.52	1.15–2.00	0.004	1.57	1.14–2.16	0.006
Margin status of hepatectomy						
R0		Reference			Reference	
R1/R2	1.13	0.86–1.48	0.387	1.04	0.79–1.34	0.764
Unknown	1.47	1.17–1.84	0.001	1.13	0.81–1.59	0.408

CRLM, colorectal liver metastasis.

4. Αξιολόγηση του μελλοντικού υπολειπόμενου ηπατικού όγκου (Future Liver Remnant – FLR) – υπολογισμός πιθανής μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας

Η αποφυγή της μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας στηρίζεται στο συνδυασμό λειτουργικότητας του ηπατικού παρεγχύματος και όγκου αυτού. Σε έναν ασθενή με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ένας όγκος ήπατος 20-25% μετά την ηπατεκτομή είναι συνήθως επαρκής ενώ σε ασθενή με ηπατική βλάβη απαιτείται μεγαλύτερος όγκος ήπατος, που συχνά φτάνει στο 40%, ανάλογα με την κατάσταση του ήπατος που μπορεί να κυμαίνεται σε ένα συνεχές φάσμα από απλή λιπώδη διήθηση αυτού έως κίρρωση διαφόρου βαθμού.

Η ογκομετρία του ήπατος είναι μια απεικονιστική μέθοδος τρισδιάστατης απεικόνισης του ήπατος με σκοπό τον προεγχειρητικό σχεδιασμό της ηπατεκτομής, με στόχο την αποφυγή ηπατικής ανεπάρκειας από το συνδυασμό μικρού μεγέθους και ηπατικού παρεγχύματος μειωμένης λειτουργικότητας. Χρησιμοποιείται ιδιαίτερα στο σχεδιασμό εκτενών ηπατεκτομών, και συχνά μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία οπότε και η λειτουργικότητα του ήπατος είναι δυνατό να έχει επηρεαστεί (Cieslak et al., 2014), είτε από την ιρινοτεκάνη είτε από την οξαλιπλατίνη ,σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Στην EIKONA 1 φαίνεται ο προεγχειρητικός σχεδιασμός της ηπατεκτομής με χρήση τρισδιάστατης απεικόνισης με βάση την αγγείωση του ήπατος. Έκαστο τμήμα του ήπατος χρωματίζεται διαφορετικά ανάλογα με την άρδευση του, και υπολογίζεται ο FLR, ως ποσοστό του αρχικού ηπατικού όγκου.

Νεότερες τεχνικές, όπως η μέτρηση της κάθαρσης του πράσινου της ινδοκυανίνης (ICG) έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον και είναι ενδεικτικές του εύρους της ηπατεκτομής που μπορεί να υποστεί ασφαλώς ο ασθενής. Παρόλα αυτά η τεχνική έχει περιορισμούς καθώς είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς με υπερ-χολερυθριναιμία καθώς και της αδυναμίας της για λειτουργική αξιολόγηση του FLR (αξιολογείται η λειτουργική ικανότητα όλου του ήπατος ,πάσχοντος και μη και όχι αποκλειστικά η λειτουργικότητα του FLR) (De Gasperi et al., 2016).

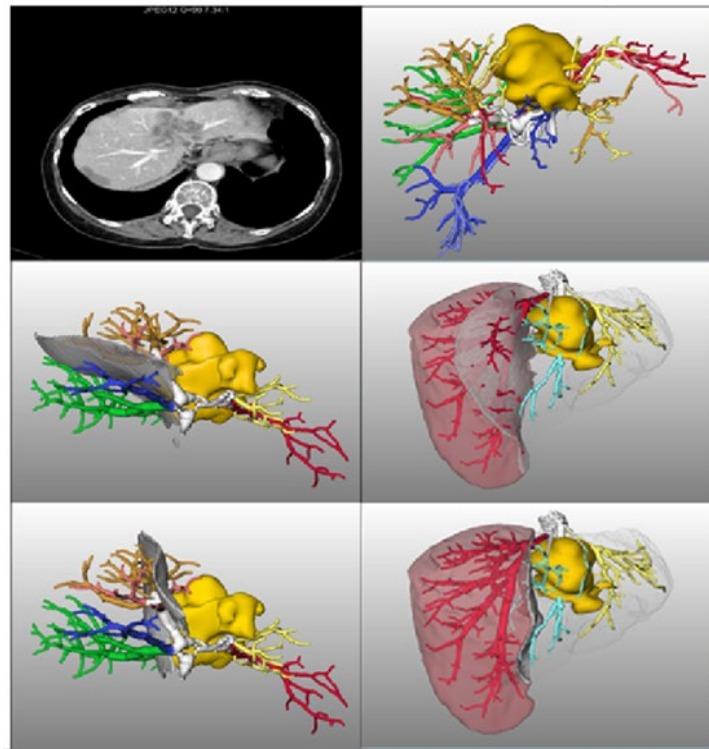
Άλλη υποσχόμενη απεικονιστική τεχνική είναι το σπινθηρογράφημα με τεχνητό Tc^{99} , η οποία στις αρχικές μελέτες δείχνει να υπερτερεί της

ογκομετρίας με χρήση CT στην προεγχειρητική αξιολόγηση της πιθανής μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας (de Graaf et al., 2010).

EIKONA 1

Computer Assisted Operation Planning

Computer assisted operation-planning



remaining vascularized
liver volume:

403 ml

remaining vascularized
liver volume:

685 ml

5. Μοριακή βιολογία – εξατομίκευση θεραπείας

Παρά τις αυξανόμενες R0 ηπατεκτομές το 70% των ασθενών υποτροπιάζει κυρίως ενδοηπατικά. Οι επιπλοκές της χημειοθεραπείας, η ανάπτυξη χημειοανθεκτικών κλώνων και η αδυναμία μας να εντοπίσουμε γρήγορα- υποκλινικά την υποτροπή, οδηγεί σε αυτά αποτελέσματα.

Ακόμη όγκοι με παρόμοια απεικονιστικά χαρακτηριστικά και ιστολογική εξέταση παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στην εξέλιξή τους. Πλέον είναι γνωστό ότι η ετερογένεια δε βρίσκεται μόνο μεταξύ ασθενών αλλά και μεταξύ διαφορετικών κλώνων ακόμα και εντός της ίδιας μεταστατικής εστίας.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το μοριακό προφίλ και η προσπάθεια ενσωμάτωσης βιοδεικτών σε αξιόπιστα προγνωστικά μοντέλα, με στόχο την υποκατηγοριοποίηση των ασθενών με στόχο την καλύτερη αντιμετώπιση από το ογκολογικό συμβούλιο και τη βελτίωση της επιβίωσης (Chow and Chok, 2019).

Το γονίδιο KRAS έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αντίσταση σε anti EGFR σκευάσματα (υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα), αυξημένη επίπτωση εξωηπατικής μεταστατικής νόσου, χειρότερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, θετικά όρια εκτομής και χειρότερη συνολική επιβίωση (Jones et al., 2017, Zimmitti et al., 2015, Brudvik et al., 2015). Ασθενείς με όγκο θετικό στο γονίδιο BRAF, έχουν δυσμενέστερη επιβίωση καθώς εμφανίζουν αντίσταση στη θεραπεία τόσο με anti-EGFR παράγοντες, όσο και έναντι των ορισμένων κλασσικών χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων

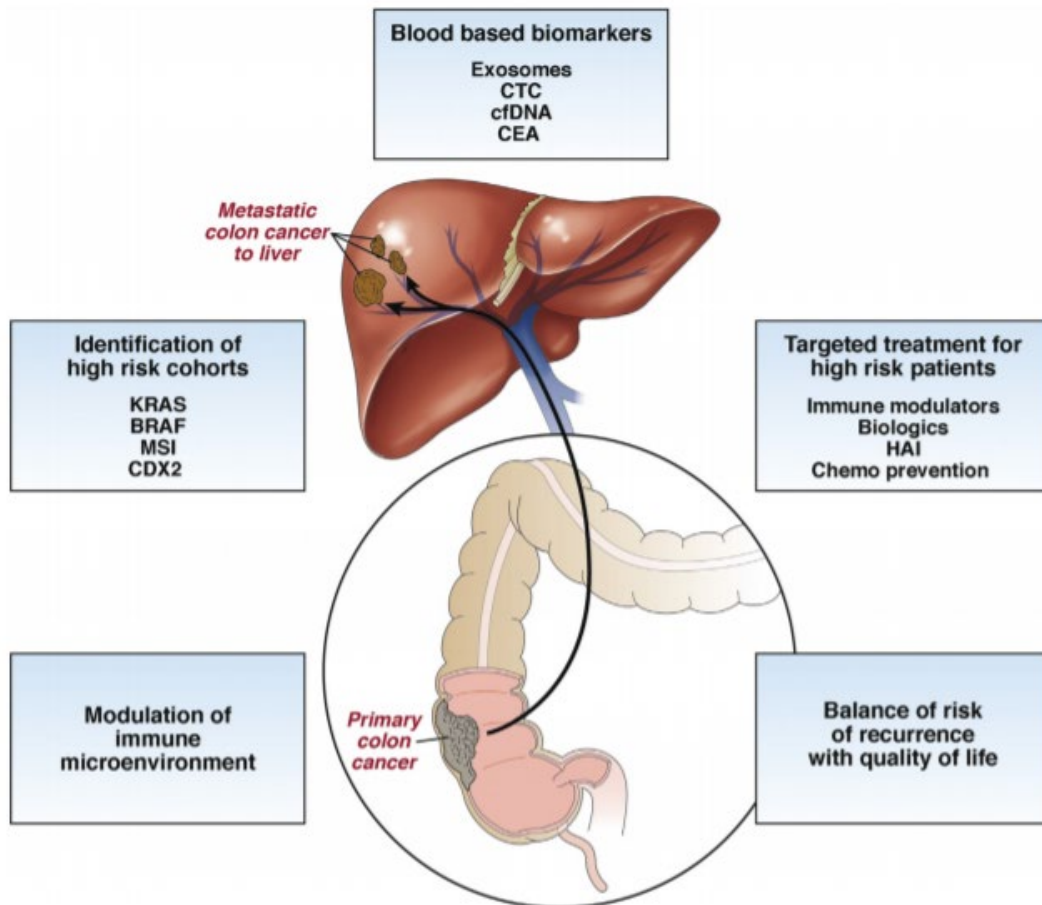
Η υγρή βιοψία με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις πλάσματος σε διάφορα στάδια της αντιμετώπισης (πριν από τη χημειοθεραπεία, μετά από κάθε κύκλο αυτής) μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου. (EIKONA 2). Πρόσφατα προτάθηκε από την ομάδα του Balachandran et al. (2016), μια μικροσυστοιχία έκφρασης 20 γονιδίων και διαμόρφωσης ενός προγνωστικού σκορ βασισμένου στο μοριακό προφίλ, με στόχο τη μελλοντική περεταίρω εξατομίκευση της θεραπείας.

Επιπλέον, γενετική ανάλυση ιστού από το γειτονικό στην ηπατική μετάσταση, ηπατικό παρέγχυμα μπορεί να βοηθήσει στην αποσαφήνιση των μηχανισμών, γενετικών και κυτταρικών μεταβολών και μεταλλάξεων, που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου (Mostert et al., 2013). Μαζί με την ήδη αξιολογήσιμη

μικροδορυφορική αστάθεια (MMR deficiency) η μέτρηση στο πλάσμα του κυκλοφορούντος cfDNA καθώς και του micro RNA είναι πολύ πιθανό να παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του εξατομικευμένου θεραπευτικού αλγορίθμου τα επόμενα χρόνια (El Messaoudi et al., 2016, Hur et al., 2015).

ΕΙΚΟΝΑ 2

μοριακό προφίλ και γρή βιοψία στην προσπάθεια εξατομίκευσης της θεραπείας



6. Ηπατικές μεταστάσεις

Οι ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο μπορούν να χαρακτηριστούν σύμφωνα με τα κριτήρια εξαιρεσιμότητας σε εξαιρέσιμες, αρχικά μη εξαιρέσιμες (με δυνατότητα όμως μετά από χειρισμούς να καταστούν εξαιρέσιμες) και οριστικά ανεγγχείρητες όταν το φορτίο νόσου είναι τέτοιο που δεν επιτρέπει αισιοδοξία σχετικά με την εξαιρεσιμότητα έπειτα από χημειοθεραπεία εισαγωγής.

Αν και για τις δύο ομάδες ασθενών το θεραπευτικό πλαίσιο καθίσταται σαφές με εξαίρεση των μεταστάσεων στην πρώτη ομάδα, με στόχο σημαντική 5ετή επιβίωση (έως και 58%) και ανακουφιστική θεραπεία στην τρίτη ομάδα αντίστοιχα (palliative care) , η δεύτερη ομάδα ασθενών αποτελούν πρόκληση.

Ο στόχος σε αυτή την υποομάδα είναι η μετατροπή των αρχικά μη εξαιρέσιμων ηπατικών μεταστάσεων σε εξαιρέσιμες και τη χειρουργική επέμβαση εκτομής αυτών μόλις η εξαιρεσιμότητα επιτευχθεί.

Ο μεγάλος κίνδυνος μιας ηπατεκτομής η οποία δε θα αφήσει επαρκές λειτουργικό ηπατικό παρέγχυμα είναι η ηπατική ανεπάρκεια, που οδηγεί στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών στο θάνατο (Makuuchi et al., 1990). Επιπλέον τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται κατά την προεγχειρητική χημειοθεραπεία είναι ηπατοτοξικά προσβάλλοντας δυνητικά τη λειτουργικότητα του FLR. Γι' αυτό το λόγο πέραν της χημειοθεραπείας για τη μείωση του μεταστατικού φορτίου ,συχνά έπειτα από την απόφαση του MDT ,χρησιμοποιούνται τεχνικές για την αύξηση του FLR, προς αποφυγή της μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας.

Η αύξηση του FLR επιτυγχάνεται με τις ακόλουθες τεχνικές (Popescu and Alexandrescu, 2017)

- α. Απολίνωση κεντρικού κλάδου της πυλαίας φλέβας
- β. Εμβολισμός κεντρικού κλάδου της πυλαίας φλέβας
- γ. Ηπατεκτομή δύο σταδίων
- δ. Τεχνική ALLPS

6.1 Απολίνωση/εμβολισμός κλάδου της πυλαίας φλέβας (PVL/PVE)

Οι τεχνικές αύξησης του FLR με αποκλεισμό της πυλαίας κυκλοφορίας, έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε ασθενείς με αυξημένο καρκινικό φορτίο κυρίως στο δεξιό λοβό του ήπατος, προς αντιδραστική υπερτροφία του αριστερού

ηπατικού λοβού. (Azoulay, 2000, Popescu et al., 2009) Το ίδιο βέβαια μπορεί να συμβεί και με τον αριστερό λοβό του ήπατος αντιστοίχως. Έπειτα από 2-8 εβδομάδες από την απολίνωση/εμβολισμό του δεξιού κλάδου της πυλαίας, η αναγέννηση του αριστερού λοβού φτάνει σε ποσοστά 20-50%, αφήνοντας ικανοποιητικό FLR, και οδηγώντας σε επιτυχείς εκτομές σε πάνω από 60% των ασθενών και 5ετή επιβίωση έως και άνω του 30% (Jaeck et al., 2003, May and Madoff, 2012).

Στους ασθενείς με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο η απολίνωση του κεντρικού κλάδου της πυλαίας φλέβας μπορεί να γίνει κατά τη διάρκεια του χειρουργείου για την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου εφόσον αυτό προηγηθεί της αντιμετώπισης της ηπατικής νόσου. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, όπου δεν υπάρχει λόγος χειρουργικής επέμβασης σε αυτό το χρονικό σημείο προτιμάται ο εμβολισμός του κλάδου της πυλαίας (PVE).

Παρόλα αυτά σε ένα ποσοστό των ασθενών που φτάνει στο 30% δε δύναται να πραγματοποιηθεί R0 εκτομή, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, παρά την εφαρμογή της τεχνικής είτε λόγω μειωμένης αναγέννησης του ήπατος είτε λόγω εμφάνισης νέων μεταστάσεων στον μέχρι πρότινος φυσιολογικό λοβό, που εμφανίσθηκαν κατά το χρονικό διάστημα της προεγχειρητικής θεραπείας, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης του Abulkhir et al., 2008.

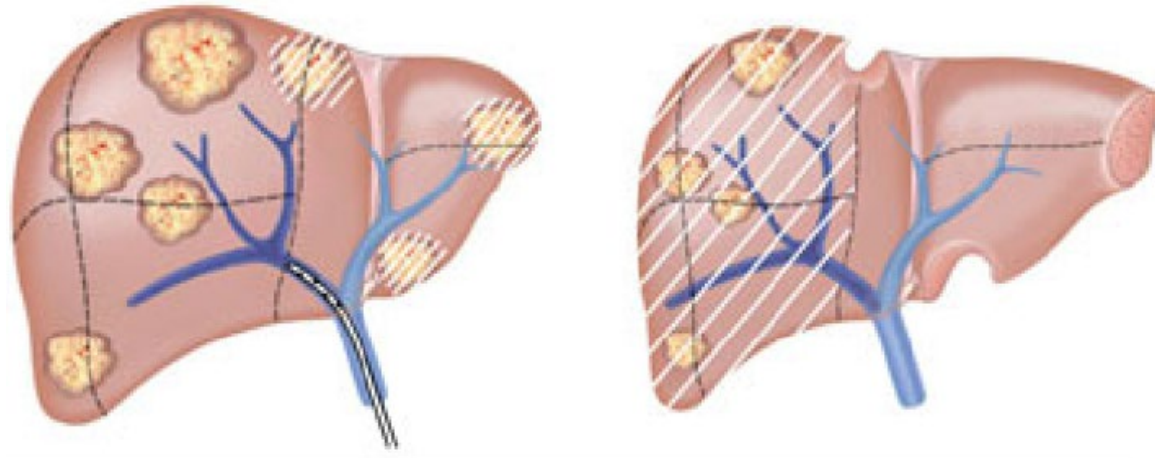
6.2 Ηπατεκτομή δύο σταδίων

Σε ασθενείς με πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις σε αμφοτέρους λοβούς η ηπατεκτομή σε ένα στάδιο είναι ανέφικτο να έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να επιχειρηθεί η ηπατεκτομή δύο σταδίων. Συνήθως στο πρώτο στάδιο πραγματοποιείται μεταστασεκτομή στο λοβό με το μικρότερο μεταστατικό φορτίο που θα παραμείνει ως FLR. (πιθανώς στο ίδιο στάδιο με την εκτελούμενη κολεκτομή για τον πρωτοπαθή όγκο). Μπορεί να συνδυαστεί με προσπάθεια αύξησης του FLR και απολίνωση/εμβολισμό της πυλαίας κυκλοφορίας του αντίθετου λοβού (Adam, 2000). Μετά από ένα χρονικό διάστημα συνήθως 1-3 μηνών γίνεται η λοβεκτομή, στο λοβό με το μεγαλύτερο μεταστατικό φορτίο. EIKONA 3

Με αυτό τον τρόπο έχουμε την αντιδραστική υπερτροφία του λοβού που πρόκειται να αποτελέσει το FLR (συνήθως αριστερού), και ταυτόχρονα μείωση των διαστάσεων του λοβού που θα εκταμεί (συνήθως δεξιού) λόγω της ανεπαρκούς αιμάτωσης

αυτού (Jaeck et al., 2004). Με αυτή τη στρατηγική δύναται να υπάρξει επαρκής FLR και R0 εκτομή σε δύο στάδια προσφέροντας 3ετή επιβίωση που σε ορισμένες σειρές υπερβαίνει το 35%. (Jaeck et al., 2004, Popescu and Alexandrescu, 2012, Faitot et al., 2015)

ΕΙΚΟΝΑ 3
ηπατεκτομή δύο σταδίων μετά από εμβολισμό δεξιάς πυλαίας



6.3 Η τεχνική “ALPPS” (*associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*)

Η τεχνική ALPPS είναι μία πρόσφατα περιγεγραμμένη τεχνική που περιλαμβάνει 2 χειρουργικές επεμβάσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα. Βασίζεται στο διαχωρισμό του ηπατικού παρεγχύματος και στην απολίνωση της πυλαίας κυκλοφορίας στο τμήμα που πρόκειται να εκταμεί, ενώ παρασκευάζονται όλες οι δομές (αντίστοιχες ηπατικές φλέβες, κλάδοι της ηπατικής αρτηρίας καθώς και του αντίστοιχου ηπατικού πόρου) και περιβροχίζονται, συνήθως με vessel loop (Schnitzbauer et al., 2012), κατά τη διάρκεια του πρώτου χειρουργείου ενώ ο λοβός που θα εκταμεί στη δεύτερη επέμβαση τοποθετείται σε πλαστική σακούλα όπως φαίνεται στην ΕΙΚΟΝΑ 4.

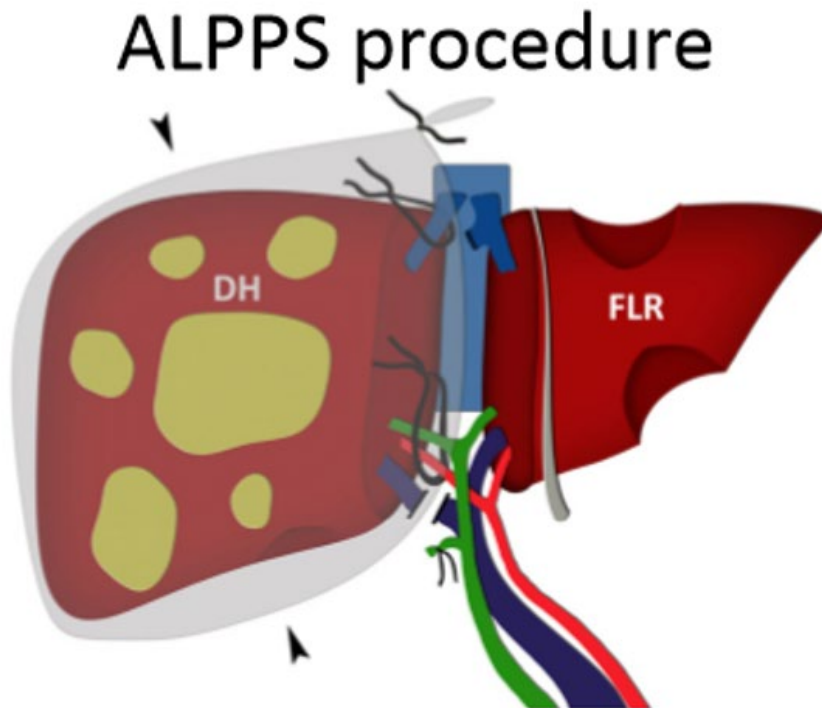
Η στρατηγική αυτή οδηγεί σε γρήγορη ηπατική αναγέννηση με σημαντική αύξηση του FLR (40-80% μέσα σε 10-12 ημέρες, σύμφωνα με έρευνες), επιτρέποντας το δεύτερο στάδιο της ηπατεκτομής να πραγματοποιηθεί στην ίδια νοσηλεία του ασθενούς, με αποτέλεσμα μικρότερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, λιγότερο

κίνδυνο προόδου νόσου μεταξύ των δύο σταδίων της ηπατεκτομής και συντομότερη έναρξη της επικουρικής χημειοθεραπείας (Truant et al., 2015).

Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό με τις πρώτες αναφορές να σημειώνουν την ικανότητα επίτευξης R0 εκτομής σε 90-100% των ασθενών στους οποίους επιχειρήθηκε η τεχνική (Tanaka et al., 2015, Truant et al., 2015), η περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα έχουν αποδειχθεί σημαντικά υψηλότερες αντίστοιχων τεχνικών ηπατεκτομής δύο σταδίων (Dokmak and Belghiti, 2012, Nadalin et al., 2014). Τα εξαιρετικά αποτελέσματα των αρχικών ερευνών δεν έχουν αναπαραχθεί.

Τα σε υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικής σήψης, χολόρροιας και η απουσία μακροπρόθεσμων ογκολογικών αποτελεσμάτων καθιστούν την τεχνική αμφίβολης αποτελεσματικότητας προς το παρόν.

EIKONA 4
ALLPS



7. Αρχικά μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις

Σε ασθενείς με μεταστάσεις οι οποίες κρίνονται αρχικά μη εξαιρέσιμες, χορηγείται προεγχειρητική χημειοθεραπεία με σκοπό να καταστούν εξαιρέσιμες (Popescu and Alexandrescu, 2012). Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα περιλαμβάνουν διάφορους συνδυασμούς (αναλύονται σε μεταγενέστερο κεφάλαιο) ανάλογα με το performance status το στόχο της θεραπείας και τη χρονική της διάρκεια. Τα περισσότερα σχήματα χημειοθεραπείας περιλαμβάνουν τα τρία βασικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα 5-φθοριουρακίλη (5-FU), οξαλο-πλατίνα (OX) και ιρινοτεκάνη (IRI) και συνήθως ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (Van Cutsem et al., 2014).

Η ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο RAS και BRAF, έχουν προγνωστική αξία στην ανταπόκριση του ασθενούς στα μονοκλωνικά αντισώματα όπως αναλύθηκε παραπάνω. Έτσι ασθενείς με γονίδιο RAS wild type (wt), χορηγείται παράγοντας anti- EGFR (Cetuximab ή Panitinumab) ενώ σε μεταλλαγμένο γονίδιο RAS, προτιμάται το Bevacizumab.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία αξιολογείται με βιοχημικούς και απεικονιστικούς παράγοντες. Η αξιολόγηση του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) αποτελεί παγιωμένη τακτική, ενώ για την απεικονιστική αξιολόγηση της ανταπόκρισης χρησιμοποιείται η αξονική και μαγνητική τομογραφία ανά 2 μήνες. Στο στάδιο αυτό και το ¹⁸FDG-PET έχει ρόλο, αξιολογώντας τη βιοχημική συμπεριφορά του όγκου, μπορώντας να διακρίνει ικανοποιητικά έναν όγκο που έχει υποστεί νέκρωση και εμφανίζει μικρή λειτουργικότητα παρά τη διατήρηση του μεγέθους του, σε αντίθεση με τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούν αμιγώς απεικονιστικά κριτήρια.

Μόλις οι ηπατικές μεταστάσεις καταστούν εξαιρέσιμες απεικονιστικά ο ασθενής υποβάλλεται σε ερευνητική λαπαροτομία με σκοπό την R0 ηπατεκτομή. Δε δικαιολογείται συνέχιση της προ-εγχειρητικής χημειοθεραπείας σε αυτό το στάδιο καθώς ελλοχεύουν 3 σημαντικοί κίνδυνοι:

- α. παρά την αρχική ευνοϊκή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και τη μείωση των ηπατικών μεταστάσεων, με τη συνέχιση της θεραπείας, οι μεταστάσεις στην επόμενη απεικόνιση να έχουν υποτροπιάσει, χάνοντας έτσι το χρονικό παράθυρο για την εκτομή (Popescu and Alexandrescu, 2017).

- β. συνήθως με τη συνέχιση της χημειοθεραπείας πάνω από 6 κύκλους, υπάρχει σημαντική ηπατοτοξικότητα. Είναι γνωστό πως η οξαλιπλατίνη επάγει μια σειρά από διαταραχές που οδηγούν στην εμφάνιση “blue liver” μέσα από μια σειρά μικρο-αγγειακών βλαβών (Seo and Kim, 2014) γνωστό και ως “sinusoidal obstruction syndrome”, σε ποσοστό 19-78%,. Από την άλλη η ιρινοτεκάνη (σε ποσοστό 12-25%) και η φθορο-ουρακίλη (σε ποσοστό 30-47%), προκαλεί διαφόρων βαθμών στεατοηπατίτιδα “yellow liver” (Aloia et al., 2006, Rubbia-Brandt et al., 2004). Σε περίπτωση εκτεταμένων ηπατεκτομών στις περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας από τη χημειοθεραπεία, η νοσηρότητα και η θνητότητα είναι μεγάλη. Εξάλλου δεδομένα από την LiverMetSurvey database, συνηγορούν για αύξηση της θνητότητας μετά ηπατεκτομή για ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο, όσο αυξάνεται ο αριθμός των κύκλων της χημειοθεραπείας (Nakano et al., 2008).
- γ. Η απεικονιστική εξαφάνιση των μεταστάσεων, γνωστή στη βιβλιογραφία με τον όρο “vanishing metastases”. Η απεικονιστική εξαφάνιση των μεταστάσεων στο 80% δε συνοδεύεται από παθολογοανατομική πλήρη ύφεση τους, όπως έχει φανεί από ιστολογικά δεδομένα (Benoist et al., 2006). Επιπλέον η εντόπισή τους δημιουργεί δυσκολίες ειδικά όταν αυτές δε βρίσκονται επιφανειακά, αλλά βαθιά στο ηπατικό παρέγχυμα καθιστώντας δύσκολη την εντόπιση τους ακόμα και με τη χρήση του διεγχειρητικού υπερήχου. Για το λόγο αυτό προτείνεται η σήμανσή τους πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας.
- Εναλλακτική αντιμετώπιση αυτού του φαινομένου των “vanishing metastases”, μπορεί να περιλαμβάνει την εκτομή της τοποθεσίας των μεταστάσεων πριν καταστούν αόρατες για πρόληψη της αναμενόμενης υποτροπής, την παρακολούθηση με στενό follow-up, και την ενδοαρτηριακή χημειοθεραπεία, χωρίς όμως να υπάρχουν μέχρι σήμερα σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες ως προς αυτό (Elias et al., 2007). Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας του Tsilimigras et al. (2019), η παρουσία πολλαπλών μεταστάσεων (>3 σε αριθμό), μικρών σε μέγεθος (<2cm) και αυξημένος αριθμός κύκλων χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα αποδείχθηκαν σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση των “vanishing metastases”.

8. Αλληλουχία παρεμβάσεων

Η αλληλουχία χειρουργικής παρέμβασης της εκτομής του πρωτοπαθούς και μεταστατικού όγκου και της χημειοθεραπείας καθώς και η διάρκεια αυτής περιλαμβάνει επί της ουσίας τρεις διαφορετικές λογικές παρεμβάσεις, και κρίνεται ανάλογα με την ιδιαιτερότητα της κατηγοριοποίησης του ασθενούς όπως αυτή περιγράφεται στο κεφάλαιο 9.

A. Η κλασσική αντιμετώπιση για τις sCRLM περιλαμβάνει την εκτομή της πρωτοπαθούς βλάβης, χημειοθεραπεία (σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία αν πληρούνται τα κριτήρια προσθήκης ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο του ορθού) **και στη συνέχεια εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων** 2-3 μήνες μετά την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου. Οι υπέρμαχοι της στρατηγικής υποστηρίζουν πως η αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου ίσως βραδυπορήσει το μεταστατικό δυναμικό του ασθενούς με CRLM (Peeters et al., 2008, Demicheli et al., 2008). Αποτελεί την κλασσική αντιμετώπιση.

Με την αντιμετώπιση αυτή ελλοχεύουν οι ακόλουθοι κίνδυνοι που μπορεί να οδηγήσουν στη μετατροπή της μεταστατικής νόσου σε μη αντιμετωπίσιμη χειρουργικά.

- a. Επιδείνωση της μεταστατικής νόσου με την πάροδο του χρόνου
- b. Επιπλοκές από τη χημειοθεραπεία
- c. Μετεγχειρητικές επιπλοκές της κολεκτομής

B. Σύγχρονη εκτομή πρωτοπαθούς και μεταστατικού όγκου.

Όταν ο όγκος αφορά σε εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις και δεν περιλαμβάνει μείζονα ηπατεκτομή ή κολεκτομή τότε μπορεί να εφαρμοστεί η σύγχρονη εκτομή, με συγκρίσιμα αποτελέσματα, όσον αφορά στην περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα αλλά και στην OS των ασθενών σε σχέση με την κλασσική μέθοδο, ενσωματώνοντας τα πλεονεκτήματα της μίας χειρουργικής παρέμβασης, μικρότερης διάρκειας νοσηλείας και σύντομα μετεγχειρητικά προσθήκη επικουρικής χημειοθεραπείας.

Η ταυτόχρονη εκτομή προσφέρει τη δυνατότητα ενός χειρουργείου, μιας νοσηλείας αλλά συνδέεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα όταν είτε ο πρωτοπαθής όγκος είτε ο μεταστατικός απαιτεί μεγάλο χειρουργική επέμβαση (πχ. συνδυασμός χαμηλής προσθίας εκτομής ορθού και δεξιάς ηπατεκτομής) (Hamed et al., 2013).

Γ. Liver First Approach

Την τελευταία δεκαετία έχει αναπτυχθεί η άποψη (Mentha et al., 2006) ότι ο ασθενής δεν κινδυνεύει από τον πρωτοπαθή όγκο εφόσον αυτός δεν του προκαλεί απόφραξη ή διάτρηση, αλλά από το μεταστατικό δυναμικό στο ήπαρ. Έτσι μετά την προσθήκη νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, οι ηπατικές μεταστάσεις θα εκταμούν πρώτες αμέσως μόλις καταστούν εξαιρέσιμες, αν δεν είναι ήδη και στη συνέχεια θα ακολουθήσει η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου. Σύμφωνα με τον (Tohme et al., 2017) η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου πρώτα έχει ανοσοκατασταλτική δράση ,οδηγεί σε προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στα όργανα στοχους και επάγει μεταβολικές αλλαγές που δεν ευνοούν την ανταπόκριση στα ηπατοκύτταρα.

Καμμία προσέγγιση δεν έχει φανεί να μειονεκτεί σημαντικά της άλλης. Λόγω της έλλειψης αποδεικτικών στοιχείων υψηλού επιπέδου και δεδομένων από πολυκεντρικές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, οι συστάσεις στις κατευθυντήριες οδηγίες έχουν συνταχθεί κυρίως από συναντήσεις συναίνεσης (consensus meetings). Επομένως η απόφαση για τη διαχείριση αυτών των πολύπλοκων ασθενών πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα σε MDT meetings (Lykoudis et al., 2014)

Είναι αποδεκτή ογκολογικά η πραγματοποίηση άτυπων ηπατεκτομών και μεταστασεκτομών αντί για τυπικές ανατομικές ηπατεκτομές στην κατεύθυνση διατήρησης όσο δυνατόν περισσότερου υγιούς ηπατικού παρεγχύματος. Στην περίπτωση της εκτομής το όριο R0 (>1 mm), έχει καθιερωθεί ως επαρκές, καθώς μεγαλύτερα αρνητικά όρια δεν απέδειξαν υπεροχή σε DFS/OS (Hamady et al., 2014, Pawlik et al., 2005, Sadot et al., 2015). Αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η επιβίωση είναι όμοια σε αντίστοιχες εκτομές R0 και R1, μετά από ικανοποιητική ανταπόκριση στη νεοεπικουρική θεραπεία (Andreou et al., 2013) ενώ οι περισσότερες υποτροπές

συμβαίνουν μακριά από τα όρια εκτομής που υποδεικνύουν πως τα μικροσκοπικά θετικά όρια εκτομής μάλλον είναι ενδεικτικά επιθετικής βιολογίας του όγκου και λιγότερο κακή χειρουργική τεχνική.

9. Κατηγορίες ασθενών – Θεραπευτικοί αλγόριθμοι

Οι σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ασθενών. Οι ασθενείς που μπορούν να λάβουν μια θεραπεία με στόχο την ίαση, είναι εκείνοι με μεταστατικές εστίες μόνο στο ήπαρ (ή και εξαιρέσιμες μεταστατικές εστίες στον πνεύμονα) χωρίς άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις ή περιτοναϊκή νόσο. Σε μία προσπάθεια κατηγοριοποίησής τους ώστε να εφαρμοστούν καθορισμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα οι ασθενείς διαχωρίζονται ως προς

- α. την ύπαρξη εξαιρέσιμων ή (κατ' αρχήν) μη εξαιρέσιμων ηπατικών μεταστάσεων,*
- β. την ύπαρξη συμπτωματικού ή ασυμπτωματικού πρωτοπαθούς όγκου.*
- γ. την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου : κόλον ή ορθό*

Με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται 8 κλινικά σενάρια. Προς διευκόλυνση και αποφυγή επαναληψιμότητας των περιγραφών, θα γίνει ο διαχωρισμός χωρίς το (γ) κριτήριο για την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου και όπου προκύπτει ιδιαιτερότητα σχετικά με την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου του ορθού θα αναφέρεται εντός του αντιστοίχου κεφαλαίου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι με τον όρο μη εξαιρέσιμες, στο εξής του παρόντος συγγράμματος, θα χαρακτηρίζονται οι μεταστάσεις που υπό προϋποθέσεις μπορεί να καταστούν εξαιρέσιμες, ενώ με τον όρο ανεγχείρητες θα χαρακτηρίζονται οι μεταστάσεις που δε δύναται να μετατραπούν σε εξαιρέσιμες και στις οποίες λόγω της νόσου ή του ασθενούς δεν υπάρχει προοπτική χειρουργικής εξαίρεσής τους.

9.1 Ασυμπτωματικός πρωτοπαθής(CRC) και εξαιρέσιμες ηπατικές (CRLM)

Αποτελεί το πιο ευνοϊκό σενάριο για τις σύγχρονες CLRM. Σε αυτούς τους ασθενείς τίθεται το ερώτημα κατά πόσο θα πρέπει να τους χορηγηθεί προεγχειρητική χημειοθεραπεία πριν το χειρουργείο για τις ηπατικές μεταστάσεις ή όχι. Θεωρητικά η προσθήκη της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας επιτρέπει την αξιολόγηση της βιολογικής συμπεριφοράς των μεταστάσεων πριν τη χειρουργική τους εξαίρεση. Η επιδείνωση υπό χημειοθεραπεία αποτελεί εξαιρετικά δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Η νέο-επικουρική θεραπεία μπορεί να εξαφανίσει τη μικρομεταστατική νόσο ελαττώνοντας το ποσοστό υποτροπής και να μειώσει το μέγεθος των μεταστάσεων καθιστώντας πιο ασφαλή την επακόλουθη ηπατεκτομή ως προς το FLR. Η τυχαιοποιημένη μελέτη του EORTC 40983 (Nordlinger et al., 2008), απέδειξε την ανωτερότητα της περι-εγχειρητικής

χημειοθεραπείας με FOLFOX4 , κυρίως στο PFS (42, 4% συγκριτικά με 33, 2% στα 3 έτη) και λιγότερο στην 5ετή OS, σε σχέση με το χειρουργείο χωρίς λήψη χημειοθεραπείας (προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά), συνέκρινε όμως περιεγχειρητική και όχι αμιγώς προεγχειρητική θεραπεία με την ομάδα της σκέτης χειρουργικής παρέμβασης. Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να διαχωρίσει αυτούς που είναι πιθανό να ωφεληθούν από την μεταστασεκτομή. Επιπλέον λειτουργεί ως οδηγός της περεταίρω (επικουρικής) επιλογής θεραπείας (Chow and Chok, 2019). Η προεγχειρητική θεραπεία με FOLFOX /XELOX, όπως προτείνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO, ίσως μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (Wei Liu et al., 2016) αλλά και να διαχωρίσει τους ασθενείς με πολύ επιθετική βιολογική συμπεριφορά οι οποίοι θα έχουν σημαντική πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια της νέο-επικουρικής θεραπείας και στους οποίους η χειρουργική επέμβαση δεν θα έχει ιδιαίτερο θεραπευτικό όφελος. Η ανάλυση δεδομένων από το LiverMetSurvey αντίθετα δεν απέδειξε υπεροχή της ομάδας ασθενών που έλαβαν νέο-επικουρικής θεραπεία στην επιβίωση για εξαιρεσιμες ηπατικές μεταστάσεις έναντι εκείνων που δεν έλαβαν. (Bonney et al., 2015). Έτσι στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO (2016) προτείνεται η άμεση χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με καλό performance status και εύκολη (όχι μείζονα) ηπατεκτομή, ενώ η προεγχειρητική θεραπεία προτείνεται σε ασθενείς με κάποια δυσμενή προγνωστικά χαρακτηριστικά.

Τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι το FOLFOX, FOLFIRI με ή χωρίς προσθήκη bevacizumab (anti-EGFR) ενώ μια πιο επιθετική τακτική είναι η χρησιμοποίηση FOLFOXIRI +/- bevacizumab (Nasti et al., 2013, Hurwitz et al., 2004). Η χρήση ενός άλλου μονοκλωνικού αντισώματος, του cetuximab, έχει βρεθεί ότι προσφέρει στους ασθενείς με RASwt., η χρήση του όμως συστηματικά σε όλους τους ασθενείς αποδείχθηκε από την βρετανική μελέτη “New EPOC”, πως δε βοηθάει (Primrose et al., 2014). Το bevacizumab έχει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες με γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση που μπορεί να αποβούν θανατηφόρα για έναν ήδη επιβαρυνμένο ασθενή, (Derveniz et al., 2016, Van Cutsem et al., 2014). Αν αποφασιστεί να δοθεί πάντως πρέπει να σταματήσει 4-6 εβδομάδες πριν την ηπατεκτομή (Kesmodel et al., 2008), καθώς έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής. Σε κάθε περίπτωση το

χειρουργείο δε θα πρέπει να γίνεται σε λιγότερες από 4 εβδομάδες μετά το τελευταίο χημειοθεραπευτικό σχήμα (Dervenis et al., 2016, Van Cutsem et al., 2014)

Σχετικά με τη χειρουργική θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί η εξαίρεση του πρωτοπαθούς και του μεταστατικού όγκου στο ίδιο χειρουργείο εφόσον δεν απαιτείται μείζονα ηπατεκτομή >3 τμημάτων και δύσκολη τεχνικά κολεκτομή. Στην περίπτωση αυτή συνίσταται η ηπατεκτομή να προηγηθεί χρονικά στο χειρουργείο. (Dervenis et al., 2016).

Στις υπόλοιπες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθηθεί εκτομή σε δύο στάδια (πρώτα ο πρωτοπαθής ή πρώτα οι μεταστάσεις). Στην περίπτωση πρωτοπαθούς όγκου στο μέσο ή κατώτερο ορθό και εφόσον καλύπτονται τα κριτήρια προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας ($c>T3b$, $N>0$ ή επαπειλούμενο CRM, προστίθεται προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. (Adam et al., 2015)

9.2 Ασυμπτωματικός πρωτοπαθής και μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις

Αποτελεί το πιο συχνό κλινικό σενάριο για τις σύγχρονες CRLM. Στόχος της θεραπείας όσον αφορά στις μεταστάσεις είναι να καταστούν εξαιρέσιμες (Cetin et al., 2018). Η χημειοθεραπεία επιτυγχάνει το στόχο της σε 12.5-30% αυτής της ομάδας των ασθενών, ώστε να υποβληθούν στη συνέχεια σε R0 ηπατεκτομή (Adam et al., 2004, Alberts et al., 2005, Folprecht et al., 2010, Lehmann et al., 2012), με αύξηση της 10ετους επιβίωσης σε αυτή την ομάδα και περιλαμβάνει διπλές και τριπλές χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων με ή χωρίς τη συγχορήγηση anti-EGFR (Lehmann et al., 2012).

Σε περίπτωση που οι ηπατικές μεταστάσεις δεν καταστούν εξαιρέσιμες, η αφαίρεση του ασυμπτωματικού πρωτοπαθούς όγκου είναι αμφιλεγόμενη και στις περισσότερες εργασίες (Scheer et al., 2008) και κατευθυντήριες οδηγίες δεν προτείνεται. Η παραμονή του πρωτοπαθούς όγκου δεν φαίνεται να επηρεάζει την OS (Cetin et al., 2013) ενώ η ανάγκη χειρουργείο λόγω απόφραξης ή διάτρησης είναι σχετικά μικρή (12%).

Η παρακολούθηση της εξαιρεσιμότητας γίνεται κάθε δύο μήνες (όπως έχει περιγραφεί στην ενότητα 3) και αφού ο ασθενής έχει λάβει τουλάχιστον 4 κύκλους νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, ενώ το χειρουργείο ακολουθεί αφού οι μεταστάσεις χαρακτηριστούν ως εξαιρέσιμες. Όλες οι τεχνικές αύξησης του FLR και ενδαρτηριακές

θεραπείες όπως έχουν περιγράψει μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να καταστούν οι μεταστάσεις εξαιρεσιμες.

Στην ομάδα των ασθενών με μεταστατικούς όγκους που μειώθηκαν σε μέγεθος και κατέστησαν εξαιρεσιμοι μετά την νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, είναι λογικό να προηγηθεί η ηπατεκτομή, της εκτομής του ασυμπτωματικού πρωτοπαθούς όγκου, όπως προτάθηκε από τον Mentha et al. (2006). Η σύγχρονη εκτομή σε αυτή την ομάδα των ασθενών έχει αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα (Reddy et al., 2007), καθώς συχνά περιλαμβάνει εκτεταμένες ηπατεκτομές. Στην περίπτωση ορθικού καρκίνου η προσθήκη της ακτινοθεραπείας, όπου χρειάζεται, μπορεί να γίνει προ της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, πριν την ηπατεκτομή ή πριν την κολεκτομή και συνήθως προτιμάται το σύντομο σχήμα (short course 5 x 5Gy). (Adam et al., 2015).

9.3 Συμπτωματικός πρωτοπαθής και εξαιρεσιμες ηπατικές

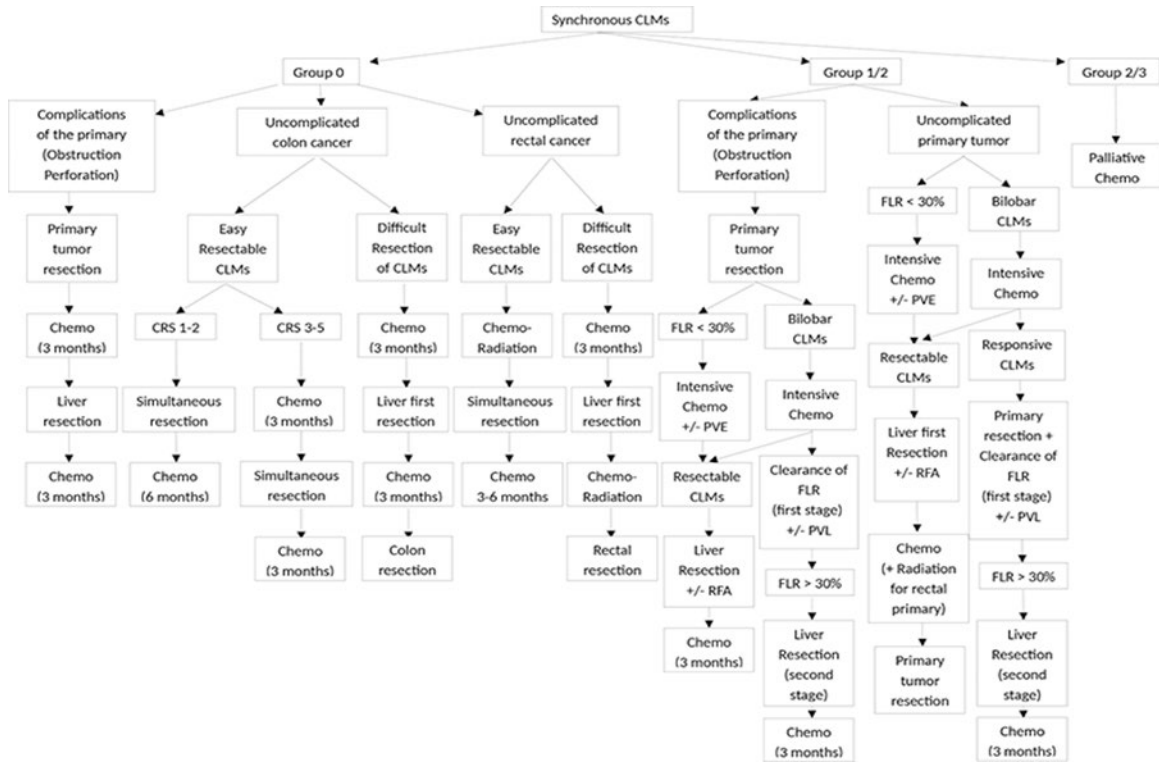
Ο όρος «συμπτωματικός όγκος» μπορεί να περιλαμβάνει αιμορραγία, διάτρηση ή απόφραξη. Οι περισσότερες περιπτώσεις αιμορραγίας μπορούν να περιοριστούν συντηρητικά με μετάγγιση, και στη συνέχεια χημειοθεραπεία ώστε ο πρωτοπαθής να καταστεί επί της ουσίας ασυμπτωματικός. Στην περίπτωση αιμοδυναμικής αστάθειας και αδυναμίας σταθεροποίησης με συντηρητικά μέσα προφανώς προκρίνεται η χειρουργική αντιμετώπιση της αιμορραγίας από τον πρωτοπαθή όγκο. Στην περίπτωση διάτρησης ή απόφραξης, απαιτείται χειρουργική επέμβαση με εκτομή και αναστόμωση ή δημιουργία στομίας σε περίπτωση σηπτικού περιβάλλοντος, δύσκολου εκτεταμένου πρωτοπαθούς όγκου ή ασταθούς ασθενούς ακολουθούμενη από συστηματική χημειοθεραπεία και ηπατεκτομή σε δεύτερο στάδιο (Feo et al., 2017). Η ταυτόχρονη ηπατεκτομή στο ίδιο χειρουργείο αντενδίδκνυται σε στην περίπτωση του επείγοντος χειρουργείου του συμπτωματικού πρωτοπαθούς όγκου. Η χρήση ενδοπροθέσεων αν και προτείνεται (Adam et al., 2015) σπανίως χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη.

9.4 Συμπτωματικός πρωτοπαθής και μη εξαιρεσιμες μεταστάσεις

Ακολουθείται ο ίδιος αλγόριθμος που περιεγράφηκε στις μη εξαιρεσιμες ηπατικές μεταστάσεις. Σε περίπτωση διάτρησης /απόφραξης αντιμετωπίζεται ο πρωτοπαθής όγκος πρώτα, όπως περιεγράφηκε για τον συμπτωματικό πρωτοπαθή παραπάνω.

Στον ΠΙΝΑΚΑ 3 ,σχηματικά αναπαρίσταται ο αλγόριθμος αντιμετώπισης όπως περιγράφηκε σε όλα τα παραπάνω σενάρια.

Πίνακας 3
Αλγόριθμος αντιμετώπισης CRLM



10. Θεραπεία μετατροπής μη εξαιρέσιμων σε εξαιρέσιμες

Η χημειοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει στη μετατροπή αρχικά μη εξαιρέσιμων σύγχρονων CRLM σε εξαιρέσιμες. Ο ιδανικός συνδυασμός σκευασμάτων παραμένει ασαφής. Τα κλασσικά σχήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι διπλές χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (FOLFOX, FOLFIRI) (Kanat, 2016). Η χρησιμοποίηση πιο επιθετικών σχημάτων (FOLFOXIRI) αυξάνει τα ποσοστά της μελλοντικής R0 εκτομής αλλά με αύξηση των επιπλοκών ουδετεροπενίας και νευροπάθειας (Falcone et al., 2007). Η προσθήκη bevacizumab αυξάνει την εξαιρεσιμότητα των ηπατικών μεταστάσεων και αποτελεί σε συνδυασμό με το FOLFOXIRI τον πιο επιθετικό και αποτελεσματικό σχήμα, που προσφέρει εκτομή R0 σε ποσοστό έως και 28% των ασθενών με αρχικά μη εξαιρέσιμες μεταστάσεις (Saltz et al., 2008). Σε ασθενείς με KRAS-wt η προσθήκη cetuximab /bevacizumab επιτυγχάνει το στόχο R0 εκτομής (Saltz et al., 2008, Peeters et al., 2013). Επιπλέον η προσθήκη ενδαρτηρικών θεραπειών στη χημειοθεραπεία φάνηκε αποτελεσματική αλλά το κατά πόσον το όφελος είναι μεγαλύτερο από τη συγχορήγηση συγκριτικά με επιθετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα από μόνα τους, μένει να αποδειχθεί (D'Angelica et al., 2015).

Στην περίπτωση σταθερής ηπατικής μεταστατικής νόσου ή προόδου της νόσου στους 4 μήνες, και αν η πρόθεση εξακολουθεί να είναι η μετατροπή των μη εξαιρέσιμων μεταστάσεων σε εξαιρέσιμες (δεν υπάρχει περιτοναϊκή νόσος, απομακρυσμένη νόσος), εξετάζεται η τροποποίηση σε 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής χημειοθεραπευτικό σχήμα (Adam et al., 2015)

Γενικά πάντως η παράταση της χημειοθεραπείας πάνω από 12 κύκλους (6 μήνες) με σκοπό την εξαιρεσιμότητα των αρχικά μη εξαιρέσιμων CRLM, οδηγεί σε μεγάλη περιεγχειρητική νοσηρότητα και κατώτερα ογκολογικά αποτελέσματα. Εξάλλου σε όλα τα θεραπευτικά πρωτοκόλλα ESMO /NCCN η διάρκεια της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας περιορίζεται στους 6 μήνες. Σε αποτυχία της χημειοθεραπείας να επιτελέσει τη μετατροπή των μεταστάσεων σε εξαιρέσιμες, ίσως οι συντηρητικές θεραπείες να έχουν περισσότερη αποτελεσματικότητα (Cauchy et al., 2012) από το χειρουργείο.

11. Ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις

Όταν το μεταστατικό φορτίο του ασθενούς είναι μεγάλο, με εκτεταμένη μεταστατική νόσο σε αμφοτέρους λοβούς, πρόοδο νόσου παρά την προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή και πιθανή εξωηπατική εντόπιση της μεταστατικής νόσου, τότε ο ασθενής δεν είναι χειρουργικός υποψήφιος. Ο στόχος σε αυτή την κατηγορία των ασθενών είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου και η παράταση της επιβίωσης, παρά η θεραπεία με σκοπό την ίαση. Η θεραπευτική φάρετρα περιλαμβάνει χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, ενδαρτηριακές θεραπείες και τοπικοπεριοχικές θεραπείες.

Η προτεινόμενη χημειοθεραπεία περιλαμβάνει μία δυάδα κυτταροτοξικών φαρμάκων συνήθως σε συνδυασμό με έναν αντι-αγγειογεννητικό παράγοντα ή bevacizumab. Οι κυτταροτοξικές ουσίες είναι η οξαλιπλατίνη (OX) η λευκοβορίνη (LV) η ιρινοτεκάνη (IRI) και φθοροουρακίλη (5-FU).

Οι οδηγίες του NCCN προτείνουν τη χρήση μίας από τις παρακάτω εναλλακτικές:

- FOLFOX/FOLFIRI/XELOX/FOLFOXIRI με ή χωρίς την προσθήκη Bevacizumab
- FOLFIRI (+/-) cetuximab ή panitinumab για όγκους με μοριακό προφίλ KRASwt
- FOLFOX (+/-) cetuximab ή panitinumab για όγκους με μοριακό προφίλ KRASwt
- 5FU+ leukovorin
- Capecitabine.

Οι οδηγίες στη ESMO, περιλαμβάνουν αντίστοιχα σκευάσματα και αντικατάσταση σε 2^{ης}, 3^{ης} ή και 4^{ης} σειράς θεραπεία σε περίπτωση μη ευνοϊκής ανταπόκρισης, όπως περιγράφεται στην *EIKONA 6*. Η θεραπεία σίγουρα εξατομικεύεται αναλόγως και με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την πρόοδο νόσου (βιοχημική ή απεικονιστική) ή και συμπτωμάτων σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Σε περίπτωση ασθενών κακής φυσικής κατάστασης, χρησιμοποιούνται συνήθως θεραπευτικά σχήματα λιγότερο επιθετικά ώστε να αποφευχθούν οι πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα σχήματα που προτείνονται από μία πρόσφατη ελληνική συνάντηση ομοφωνίας (Derwenis et al., 2016) είναι

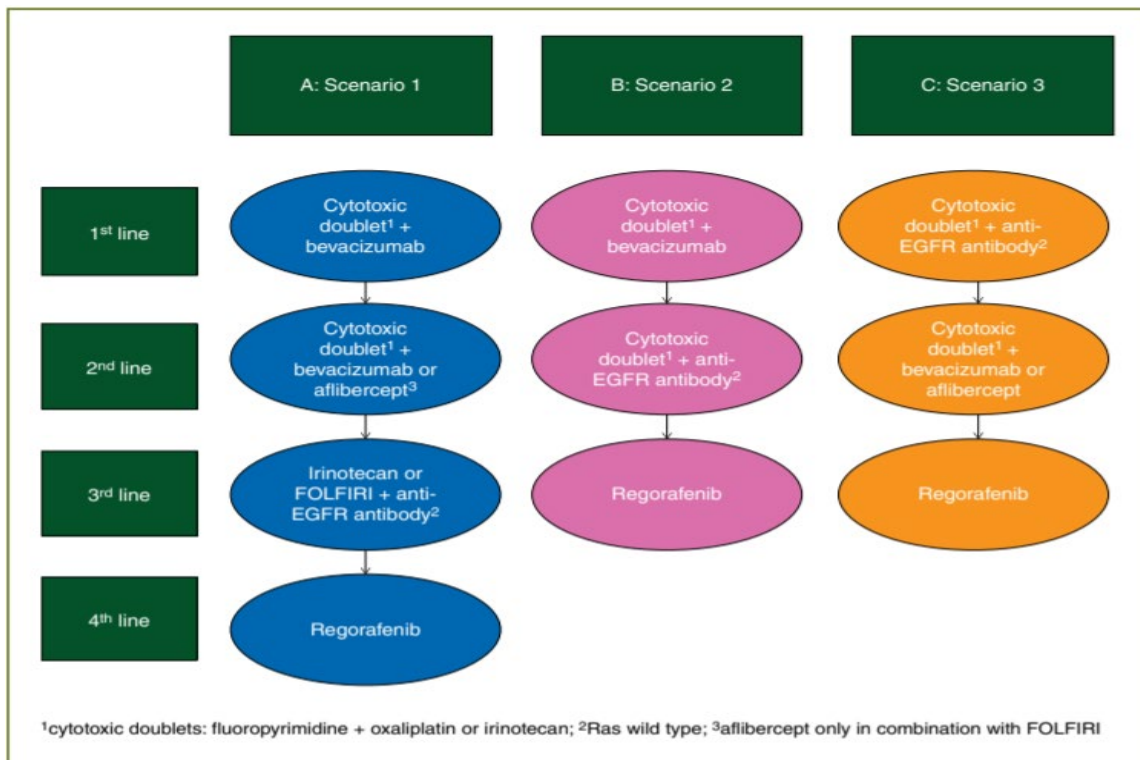
- Φθοροπυριμιδίνη + bevacizumab ή
- Διπλέτα χημειοθεραπευτικών (FOLFOX, FOLFIRI) +/- anti EGFR παράγοντας.

Με στόχο την παράταση της επιβίωσης σε ασθενείς που λόγω γενικότερης κατάστασης ή μη εξαιρεσίμων μεταστάσεων δεν είναι χειρουργικοί υποψήφιοι άλλες μέθοδοι με συνδυασμό τοπικοπεριοχικών θεραπειών και ενδαρτηριακής θεραπείας (HAI) δοκιμάζονται με στόχο τη βελτίωση του PFS και του OS.

Συγκεκριμένα η προσθήκη RFA στην χημειοθεραπεία βελτίωσε τόσο PFS το όσο και το OS, σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη (Ruers et al., 2012) ενώ η προσθήκη HAI σε ασθενείς με φτωχή ανταπόκριση στη συστηματική χημειοθεραπεία είχε θετικά αποτελέσματα (Kemeny et al., 2009). Τέλος, η προσθήκη ενδαρτηριακής ακτινοθεραπείας (Transarterial Radioembolism) TARE με ⁹⁰Υτριο, στη συστηματική χημειοθεραπεία, απέτυχε να αυξήσει την επιβίωση αλλά ίσως έχει μια καλύτερη ανταπόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθείς καρκίνους του δεξιού κόλου (Wasan et al., 2017).

Εικόνα 5

Αλληλουχία σειράς χημειοθεραπευτικών σχημάτων για τις οριστικά μη εξαιρεσίμες ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο (Van Cutsem et al., 2016)



12. Ενδο-αρτηριακές θεραπείες – Hepatic Arterial Infusion Therapy (HAI)

Οι ηπατικές μεταστάσεις, οι οποίες είναι μεγαλύτερες σε μέγεθος από 2mm, αιματώνονται από την ηπατική αρτηρία. Αντίθετα, τα φυσιολογικά ηπατοκύτταρα αιματώνονται κυρίως από την πυλαία κυκλοφορία (Kelly et al., 2005). Αυτή η διαφορά οδήγησε στη θεραπεία επιλεγμένων ασθενών με CRLM, χρησιμοποιώντας HAI (Hepatic Arterial Infusion). Αυτή η εντατική τοπική θεραπεία, η οποία βασίζεται στη χορήγηση της χημειοθεραπείας από την αρτηριακή κυκλοφορία του ήπατος, έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή συγκέντρωση του φαρμάκου τοπικά και τελικά την ελαχιστοποίηση της συστηματικής τοξικότητας.

Ο ιδανικός παράγοντας πρέπει να έχει υψηλή ανταπόκριση σε σχέση με τη δόση, μεγάλη απέκκριση, και ταχεία κάθαρση του σώματος, όταν διακόπτεται η έγχυσή του (Zarour et al., 2017). Στο πλαίσιο αυτό έχουν δοκιμαστεί η φλοξουριδίνη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη.

Για ασθενείς με CRLM οι ενδοαρτηριακές θεραπείες αρχικά εφαρμόστηκαν στο πλαίσιο ανθεκτικής νόσου στη συστηματική χημειοθεραπεία. Το κλασσικό σχήμα ενδοαρτηριακής χημειοθεραπείας cTACE περιλαμβάνει μιτομυκίνη-C σε συνδυασμό με cis-πλατίνα ή δοξουρουβικίνη, προσφέροντας μέση επιβίωση 11 και 14 μηνών, έπειτα από την έναρξή του σύμφωνα με τους Vogl et al. (2009) και Albert et al. (2011) αντίστοιχα. Παρά τη συχνά αναφερόμενη υψηλή νοσηρότητα (67% των ασθενών), ήταν στην πλειοψηφία τους ήπια, ενώ οι σημαντικές επιπλοκές με σχηματισμό ηπατικού αποστήματος, ηπατικής ανεπάρκειας ήταν σπάνιες (Xing et al., 2014).

Η νεότερη ενδοαρτηριακή θεραπεία (Drug Eluting Bead) DEB-TACE περιλαμβάνει μικροσφαιρίδια με χημειοθεραπευτικό σκεύασμα (δοξουρουβικίνη ή ιρινοτεκάνη) που ελευθερώνονται στη μικροκυκλοφορία του μεταστατικού όγκου και μειώνουν έτσι τις ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω της μειωμένης συγκέντρωσής τους στο πλάσμα, προσφέροντας σύμφωνα με τον Aliberti et al. (2011), συνολική επιβίωση 25 μηνών με PFS 8 μηνών. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εξετάστηκε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη (Fiorentini et al., 2012), όπου αποδείχθηκε υπεροχή της DEB-TACE (με χρήση αποκλειστικά ιρινοτεκάνης) συγκριτικά με συστηματική χημειοθεραπεία με FOLFIRI, τόσο για το OS (22 έναντι 15 μήνες) όσο και για το PFS (7 έναντι 4 μήνες) σε ασθενείς με CRLM. Μάλιστα συγκριτικά με την cTACE, η DEB-TACE προκαλεί

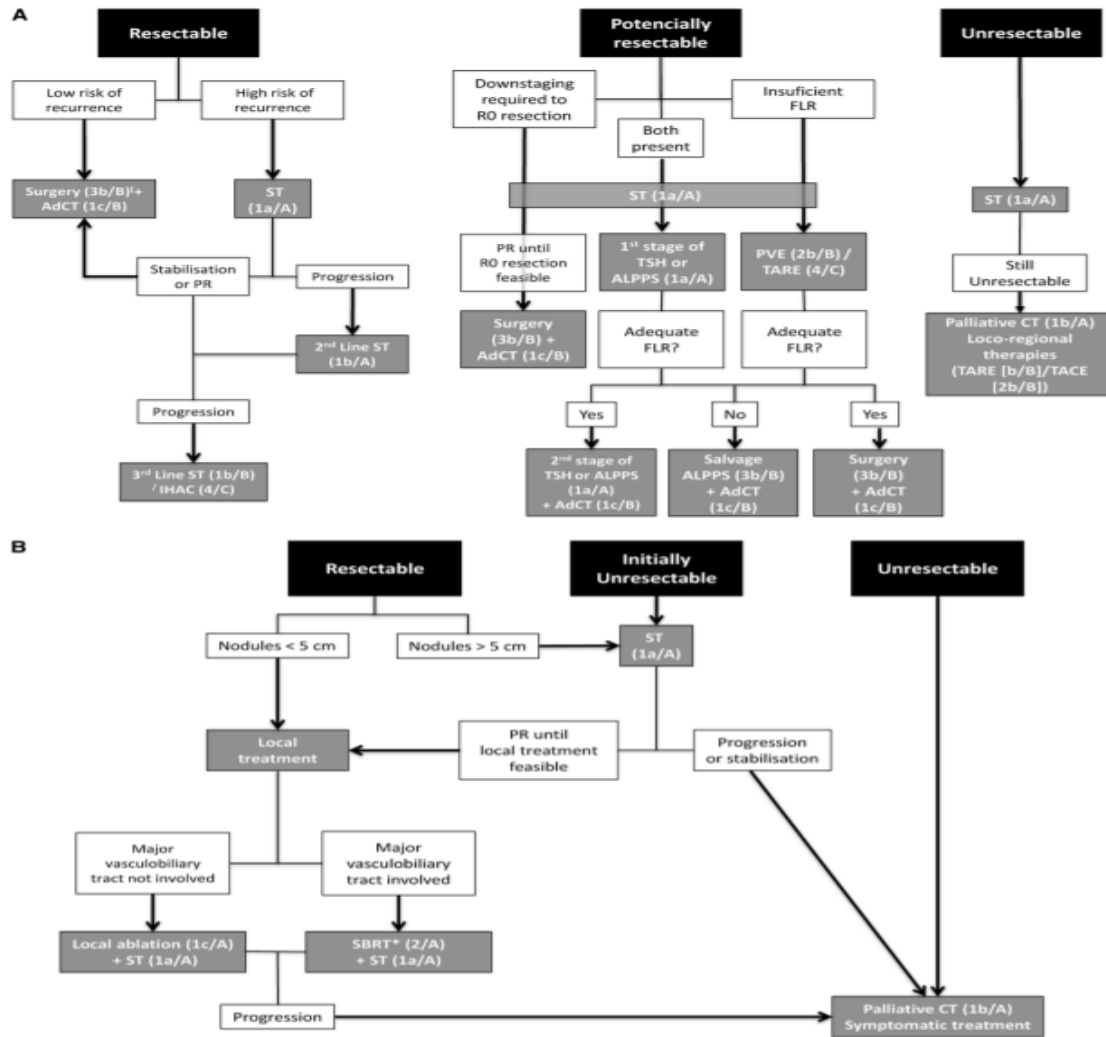
λιγότερες επιπλοκές και σχεδόν πάντα ήπια συμπτώματα (Xing et al., 2014). Την τελευταία 5ετία έχουν γίνει ερευνητικές προσπάθειες συνδυασμού της θεραπείας DEB-TACE με ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας, anti- EGFR παραγόντων σε διαφόρους συνδυασμούς με στόχο μεγαλύτερο ποσοστό μετατροπής αρχικά μη εξαιρέσιμων CRLM σε εξαιρέσιμες αλλά και σε συνδυασμό με RFA στην προσπάθεια για καλύτερο OS με αρχικά ελπιδοφόρα αποτελέσματα (Yamakado et al., 2017, Martin et al., 2015, Akinwande et al., 2014)

Σε ασθενείς με πτωχή απάντηση στη συστηματική χημειοθεραπεία έχει δοκιμαστεί η τεχνική TARE, με στοχευμένη χορήγηση ραδιενεργών μικροσφαιριδίων με Ψτριο⁹⁹ στη μικροκυκλοφορία του μεταστατικού όγκου, παρόμοια τεχνική με την DEB-TACE, χωρίς εφάμιλλα αποτελέσματα πάντως στην OS παρά μόνο στην PFS (Wasan et al., 2017).

Η οριστική θέση της ενδαρτηριακής θεραπείας στον αλγόριθμο αντιμετώπισης των CRLM, χρειάζεται αξιόπιστες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που είναι αρκετά δύσκολο να πραγματοποιηθούν.

Ενας συνολικός αλγόριθμος αντιμετώπισης που περιλαμβάνει τις διαφορετικές επιλογές χειρουργικής στρατηγικής, την αξιολόγηση των μεταστάσεων, τη θέση της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας αλλά και την συμπληρωματική χρήση τοπικοπεριοχικών θεραπειών, του χημειοεμβολισμού και της ακτινοθεραπείας συνοψίζεται στον αλγόριθμο που περιγράφεται στον ΠΙΝΑΚΑ 4.

Πίνακας 4
 προτεινόμενος αλγόριθμος από τους Vera et al. (2020) με την πιθανή θέση των
 τοπικοπεριοχικών θεραπειών σε ασθενείς με Α. ικανούς να υποβληθούν σε χειρουργική
 επέμβαση και Β. μη χειρουργικούς υποψηφίους



13. Τοπικοπεριοχικές Θεραπείες

Οι τοπικοπεριοχικές θεραπείες έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορα κλινικά σενάρια, τόσο για θεραπεία, σε μονήρεις μεταστατικές εστίες, σε υποτροπή, ως εργαλείο κατά την ηπατεκτομή δύο σταδίων αλλά και ως ανακουφιστική θεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά σκευάσματα σε ποικίλους συνδυασμούς. Ανάλογα με το μέγεθος των μεταστατικών εστιών, τον αριθμό τους και τη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς, προσφέρουν και αντίστοιχη δυνατότητα για θεραπεία ή παράταση της επιβίωσης. Στον ΠΙΝΑΚΑ 5 φαίνεται η μέγιστη επιβίωση υπό ιδανικές συνθήκες χρήσης της θεραπείας σε ασθενείς με λίγες σε αριθμό, μικρές σε διάμετρο ηπατικές μεταστάσεις όπου έγινε χρήση των τοπικοπεριοχικών θεραπειών με σκοπό τη θεραπεία (Vera et al., 2020), ενώ στον ΠΙΝΑΚΑ 6 συγκρίνονται οι διάφορες τοπικοπεριοχικές θεραπείες ως προς τη χρησιμοποιούμενη ενέργεια, τον τρόπο εφαρμογής της και την επικουρική απεικονιστική μέθοδο.

13.1 RFA (radiofrequency ablation)

Ο καυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες χρησιμοποιείται τη θερμότητα για την καταστροφή CRLM μέσω ηλεκτροδίων, σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για ηπατεκτομή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί διεγχειρητικά, λαπαροσκοπικά ή διαδερμικά. Χρησιμοποιείται είτε θεραπευτικά, είτε επικουρικά μαζί με ηπατεκτομή ενός ή δύο σταδίων, αλλά και για θεραπεία ενδοηπατικών υποτροπών. Έχει μέγιστη δράση σε όγκους διαμέτρου έως 3 εκατοστά. Παρότι έχει το πλεονέκτημα της απλότητας στη χρήση του τα ποιοτικά χαρακτηριστικά με PFS, OS είναι πάντα κατώτερα της χειρουργικής εξαίρεσης όπως φάνηκε σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των Kron et al. (2019). Η χρήση του RFA, φάνηκε σημαντική σε ασθενείς με σύγχρονες CRLM κατά τη χειρουργική επέμβαση ταυτόχρονη αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου. Παρουσίασε παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα και μικρότερη νοσηρότητα συγκρινόμενη με την ηπατεκτομή και εκτομή πρωτοπαθούς σε ένα στάδιο, σε μία έρευνα που περιελάμβανε μια μικρή ομάδα ασθενών (Hof et al., 2018)

Πάντως έχει παρατηρηθεί σημαντικός βαθμός τοπικής υποτροπής σε όγκους που υποσταδιοποιήθηκαν με χημειοθεραπεία και στη συνέχεια αντιμετωπίστηκαν με RFA (Benhaim et al., 2018)

13.2 Κρυοθεραπεία

Η κρυοθεραπεία χρησιμοποιεί την εφαρμογή υγρού αζώτου σε μεταλλικές κεφαλές που εισέρχονται ενδοηπατικά και προκαλούν νέκρωση του όγκου. Δεν έχει επικρατήσει ευρέως λόγω των επιπλοκών του και της περιορισμένης αποτελεσματικότητάς του

13.3 Microwave ablation

Η τεχνική χρησιμοποιεί τη θερμότητα που παράγεται από την ταλάντωση των μορίων του νερού, μπορεί να εφαρμοστεί σε μεγαλύτερες βλάβες από το RFA και κοντά σε αγγειακές δομές, με μικρότερα ποσοστά υποτροπής ή αγγειακής βλάβης και παρόμοια μακροχρόνια αποτελέσματα με το RFA (Correa-Gallego et al., 2014, Huo and Eslick, 2015). Σύμφωνα με μία φετινή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους Tinguely et al. (2020) η microwave ablation, δεν υπερτερεί της εκτομής αλλά αποτελεί ικανή εναλλακτική αυτής κυρίως για όγκους διαμέτρου έως 3 εκατοστά, σε ασθενείς που δε δύναται να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή

13.4 IRE (irreversible eletroporation)

Η τεχνική αυτή χρησιμοποιεί ισχυρά ηλεκτρικά πεδία ώστε προκαλεί κυτταρικό θάνατο δημιουργώντας ρωγμές στην κυτταρική μεμβράνη ενώ διατηρεί την ιστική αρχιτεκτονική. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ηπατικές βλάβες κοντά σε αγγεία ή χολαγγεία με ελπιδοφόρα αποτελέσματα σε PFS και OS (Hosein et al., 2014).

13.5 SBRT (stereotactic body radiation therapy)

Η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σύγχρονες CRLM με καλή ηπατική λειτουργικότητα που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική εξαίρεση αλλά και σε ασθενείς με ολιγομεταστατική νόσο προσφέροντας σημαντικό τοπικό έλεγχο και επιβίωση. Στοχεύει στη χορήγηση υψηλής δόσης ακτινοβολίας (55-60Gy) μεγάλης ακρίβειας (CyberKnife® system (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) στις μεταστατικές εστίες διατηρώντας το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα ανεπηρέαστο. Η μέση OS σε ασθενείς με CRLM διαμέτρου έως 6cm, που αντιμετωπίστηκαν με SBRT κυμάνθηκε από 20.5 σε 29.2 μήνες σε μία όμως πολύ ετερογενή ομάδα ασθενών (Petrelli et al., 2018). Παρόλα αυτά δεν έχουν πραγματοποιηθεί

μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, οπότε η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι χειρουργικής παρέμβασης (Ihnat et al., 2020).. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των τεχνικών (Petrelli et al., 2018) απέδειξε την αξία της χρήσης σε ασθενείς που δεν αποτελούν χειρουργικούς υποψηφίους με καλό τοπικό έλεγχο της νόσου και μικρή νοσηρότητα ειδικά για την ολιγομεταστατική νόσο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5
Τοπικοπεριοχικές θεραπείες (Vera et al., 2020)

Treatment	Indication/contraindication ^a	Safety ^b	Survival
Radiofrequency	Number of lesions is not an absolute contraindication. Size ≤ 3 cm. Contraindicated if central or less than 1 cm to colon	$\geq 6\%$ grade 3 complications	5 years 48.7–56%
Microwaves	Number of lesions is not an absolute contraindication. Size ≤ 5 cm. Contraindicated if central or less than 1 cm to colon	Similar to radiofrequency ablation	3 years up to 78%
Cryotherapy	3 nodules ≤ 3 cm	5.8% grade 3 complications	3 years up to 60%
Irreversible electroporation	Central/hilar nodule ≤ 3 cm	15–18% grade 3 complications	Not clearly reported
Stereotactic body radiotherapy	Depended on tumor volume	Not reported grade ≥ 3 toxicity	2 years up to 75%
High-intensity focused ultrasound	Lesions size more than 3 cm. Pain control	Limited experience	Not available

^aNormal liver function is required for all ablation techniques. Br < 2 mg/dl is a relative contraindication, and Br > 3 mg/dl is an absolute contraindication for any ablation technique in colorectal liver metastases

^bSafety: Memorial Sloan-Kettering Cancer Complication Classification

ΠΙΝΑΚΑΣ 6
χρήση τοπικοπεριοχικών θεραπειών (Chow and Chok, 2019).

Treatment	Application	Energy	Image guide	Probes
Radiofrequency	Percutaneous, open, laparoscopic	Heat	US, TC, CBCT	Single needle
Microwaves	Percutaneous, open, laparoscopic	Heat	US, TC, CBCT	Single needle
Cryotherapy	Percutaneous	Cold	CT	≥ 3 needles
Irreversible electroporation	Percutaneous open	Nonthermal	CT, US	≥ 3 needles
Stereotactic body radiotherapy	Percutaneous	Radiotherapy	CT	Fiducial/s
High-intensity focused ultrasound	Percutaneous	Ultrasound	MR	No needles

14. Επικουρική θεραπεία μετά από δυνητικά θεραπευτική εκτομή

Το ερώτημα κατά πόσο η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας μετά από μία θεραπευτική εκτομή σύγχρονων CRLM και πρωτοπαθούς όγκου βοηθάει, απαντήθηκε με πρόσφατες έρευνες. Ήταν ήδη γνωστό πως σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο σταδίου III η επικουρική χημειοθεραπεία προσφέρει βελτιωμένη OS και μείωση της υποτροπής. Η μελέτη της EORTC 40983 απέδειξε την υπεροχή της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας έναντι του χειρουργείου χωρίς καθόλου χημειοθεραπεία (Nordlinger et al., 2008). Αφορούσε βέβαια περιεγχειρητική και όχι αποκλειστικά επικουρική θεραπεία.

Σε αγγλική και γαλλική μελέτη φάνηκε μια τάση βελτίωσης της OS με τη χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας μετά από θεραπευτικό χειρουργείο για CRLM, χωρίς να φτάσει όμως σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (Mitry et al., 2008), ενώ και μια ιαπωνική μελέτη απέτυχε να αποδείξει όφελος στην OS παρά μόνο για το PFS (Hasegawa et al., 2016). Μια πρόσφατη μελέτη 236 ασθενών από την Κίνα που περιελάμβανε όμως CRLM τόσο σύγχρονες αλλά και μετάχρονες, έδειξε μία τάση υπέρ της χρήσης της επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με επιθετική νόσο ύποπτους για υποτροπή (Pan et al., 2018). Η χρήση του συνδυασμού ιρινοτεκάνης και cetuximab ως σκευάσματα επικουρικής θεραπείας, δοκιμάστηκε σε έρευνες των Ychou et al. (2009) και Primrose et al. (2014) χωρίς να αποδείξουν ανωτερότητα του συνδυασμού αυτού σε σχέση με τη χορήγηση 5-FU και λευκοβορίνης. Έτσι το σκεύασμα που προτείνεται για την επικουρική θεραπεία είναι το FOLFOX.

Μελέτη φάσης III διεξάγεται στην Ιαπωνία με σκοπό να συγκρίνει το όφελος χρήσης adjuvant θεραπείας (12 κύκλοι FOLFOX6) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ηπατεκτομή για CRLM χωρίς νέο-επικουρική χορήγηση χημειοθεραπείας (Kanemitsu et al., 2009). Παρά την έλλειψη σαφών δεδομένων η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με σύγχρονες CRLM υπάρχει σε στις κατευθυντήριες οδηγίες (ESMO , NCCN). Η χρονική διάρκεια χορήγησής της ορίζεται ως προς το σύνολό της στους 6 μήνες (μαζί με τη πιθανή χορήγηση νεοεπικουρικής), ενώ η έναρξή της γίνεται 4-6 εβδομάδες μετά την ηπατεκτομή.

Σχετικά με την ανοσοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί μόνο πειραματικά στα πλαίσια μελετών σε μικρό αριθμό ασθενών με CRLM κυρίως με τη χρήση

ιντερλευκίνης 2 και δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται παρά μόνο στα πλαίσια κλινικού πρωτοκόλλου.

15. Θεραπεία υποτροπής

Σε ασθενείς με υποτροπή μετά από θεραπεία, η υποτροπή εντοπίζεται στο ήπαρ σε ποσοστό 35-40% (Cetin et al., 2018). Η ηπατεκτομή για την υποτροπή εντός του ήπατος μπορεί να γίνει ξανά σε περίπου ένα τρίτο των ασθενών αυτών, προσφέροντας τους 5ετή επιβίωση 34% με χαμηλή περιεγχειρητική θνητότητα (Petrowsky et al., 2002).

Έχει αποδειχθεί, πως στους ασθενείς με CRLM, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπευτική ηπατεκτομή, το 75% των υποτροπών, τόσο ενδοηπατικών, όσο εξωηπατικών, εμφανίζονται στα 2 πρώτα χρόνια μετά το χειρουργείο (Kelly et al., 2005). Τα τελευταία χρόνια, γίνονται μελέτες ως προς την αξιολόγηση του κινδύνου επανεμφάνισης μεταστάσεων, οι οποίες πιθανότατα είναι αποτέλεσμα μικρομεταστατικής νόσου, ανθεκτικής στη θεραπεία. Εκτός της ηπατεκτομής και τοπικοπεριοχικές θεραπείας μπορούν να εφαρμοστούν.

16. Λαπαροσκοπική εκτομή για CRLM

Η λαπαροσκοπική ηπατεκτομή έχει αποκτήσει τη θέση της στη χειρουργική ογκολογία, αποδεικνύοντας την αξία της, με εφάμιλλο ογκολογικό αποτέλεσμα όπου δύναται να πραγματοποιηθεί, σε κέντρα με κατάλληλη υποδομή εκπαίδευση και υψηλό αριθμό ασθενών. Πρόσφατες έρευνες των Ciria et al. (2019) και Ratti et al. (2018), απέδειξαν την δυνατότητα πραγματοποίησης λαπαροσκοπικών εκτομών και στο πλαίσιο των CRLM, αποτελούν όμως αναδρομικές μελέτες και χαρακτηρίζονται αρκετά biased, χωρίς τυχαιοποίηση, δεδομένης της επιλογής ασθενών με ευνοϊκότερα απεικονιστικά χαρακτηριστικά, όπως τοποθεσία, μέγεθος και αριθμός μεταστατικών εστιών για την λαπαροσκοπική προσέγγιση. Παρόμοια συμπεράσματα προέκυψαν και από το (Moris et al., 2019), με σύγκριση της λαπαροσκοπικής σύγχρονης εκτομής CRLM και πρωτοπαθούς όγκου, με την ανοιχτή σύγχρονη εκτομή, στην οποία όμως πάλι υπάρχει bias, καθώς για λαπαροσκοπική προσέγγιση επιλέχθηκαν ασθενείς με ευνοϊκά χαρακτηριστικά, όπως φαίνεται και από το σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που υπεβλήθησαν σε εκτομή χωρίς προεγχειρητική χημειοθεραπεία (ιδανικοί χειρουργικοί υποψήφιοι με παρουσία μικρών συχνά μεμονωμένων μεταστάσεων). (Moris et al, 2019). Όπως και να έχει πάντως η λαπαροσκοπική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων με χρήση διεγχειρητικού υπερήχου στα χέρια έμπειρων ηπατοχειρουργών δεν αποτελεί αντένδειξη.

17. Μεταμόσχευση ήπατος

Παραδοσιακά η ύπαρξη σύγχρονων CRLM αποτελεί αντένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος. Η μελέτη SECA που έδειξε μια καλύτερη OS στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος, σε σχέση με χημειοθεραπεία για μη εξαιρέσιμες CRLM αφορούσε ασθενείς με μετάχρονες μεταστάσεις (Dueland et al., 2015). Επί του παρόντος δεν βρίσκεται στο θεραπευτικό αλγόριθμο αντιμετώπισης των σύγχρονων ηπατικών μεταστάσεων.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Ο σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι να συγκριθεί η χειρουργική αντιμετώπιση της σύγχρονης μεταστατικής νόσου στο ήπαρ σε ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο με δύο διαφορετικές προσεγγίσεις: Α) της ταυτόχρονης χειρουργικής αντιμετώπισης των σύγχρονων ηπατικών μεταστάσεων και του κολο-ορθικού καρκίνου και Β) της αντιμετώπισης του κολο-ορθικού καρκίνου πρώτα και σε δεύτερο χρόνο των ηπατικών μεταστάσεων. Το καταληκτικό σημείο, ήταν να αναλυθεί εάν υπήρχε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στην ολική επιβίωση των ασθενών (OS), υπέρ οποιασδήποτε από τις δύο χειρουργικές στρατηγικές έναντι της άλλης καθώς και να αξιολογηθεί ποιος από τους άλλους παράγοντες που αναλυθήκαν επηρέασαν στατιστικά σημαντικά την ολική επιβίωση (OS).

2. Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη, η οποία περιλάμβανε την συλλογή δεδομένων από το 2003 - 2019 για ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική αντιμετώπιση σύγχρονων ηπατικών μεταστάσεων από κολοορθικό καρκίνο στο νοσοκομείο «ΓΝΑ Ιπποκράτειο». Μελετήθηκαν και παρουσιάστηκαν οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σύγχρονη εκτομή πρωτοπαθούς και μεταστατικού όγκου (**ομάδα Α**) αλλά και εκείνοι με αρχική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου και στη συνέχεια του μεταστατικού (**ομάδα Β**). Αποκλείστηκαν οι ασθενείς στους οποίους επιχειρήθηκε η liver first approach, οι οποίοι εξάλλου αποτελούσαν τη μειοψηφία καθώς και όσοι αντιμετωπίστηκαν αποκλειστικά με ογκολογική παρακολούθηση χωρίς χειρουργική επέμβαση.

Επιπλέον συλλέγησαν τα δημογραφικά στοιχεία, το φύλο, η ηλικία και δεδομένα του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστάσεων όπως: η θέση του πρωτοπαθούς όγκου στο παχύ έντερο (δεξιό κόλον, αριστερό κόλον ή ορθό), η προεγχειρητική τιμή του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου CEA, η σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου σύμφωνα με το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (T staging), η σταδιοποίηση της λεμφαδενικής νόσου του πρωτοπαθούς όγκου (N staging), ο αριθμός των ηπατικών μεταστάσεων, το μέγεθος της μεγαλύτερης ηπατικής μετάστασης, η ύπαρξη νόσου σε έναν ή αμφοτέρους τους ηπατικούς λοβούς, η επίτευξη R0, R1, R2 εκτομής καθώς και δεδομένα επιβίωσης σε μήνες (OS).

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά ελήφθησαν από το αρχείο του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου, τα εργαστηριακά και βιομετρικά χαρακτηριστικά από το ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής εργαστηριακών αποτελεσμάτων του νοσοκομείου (medilab-i) και λοιπές πληροφορίες από τους φακέλους των ασθενών όπου αυτό ήταν εφικτό.

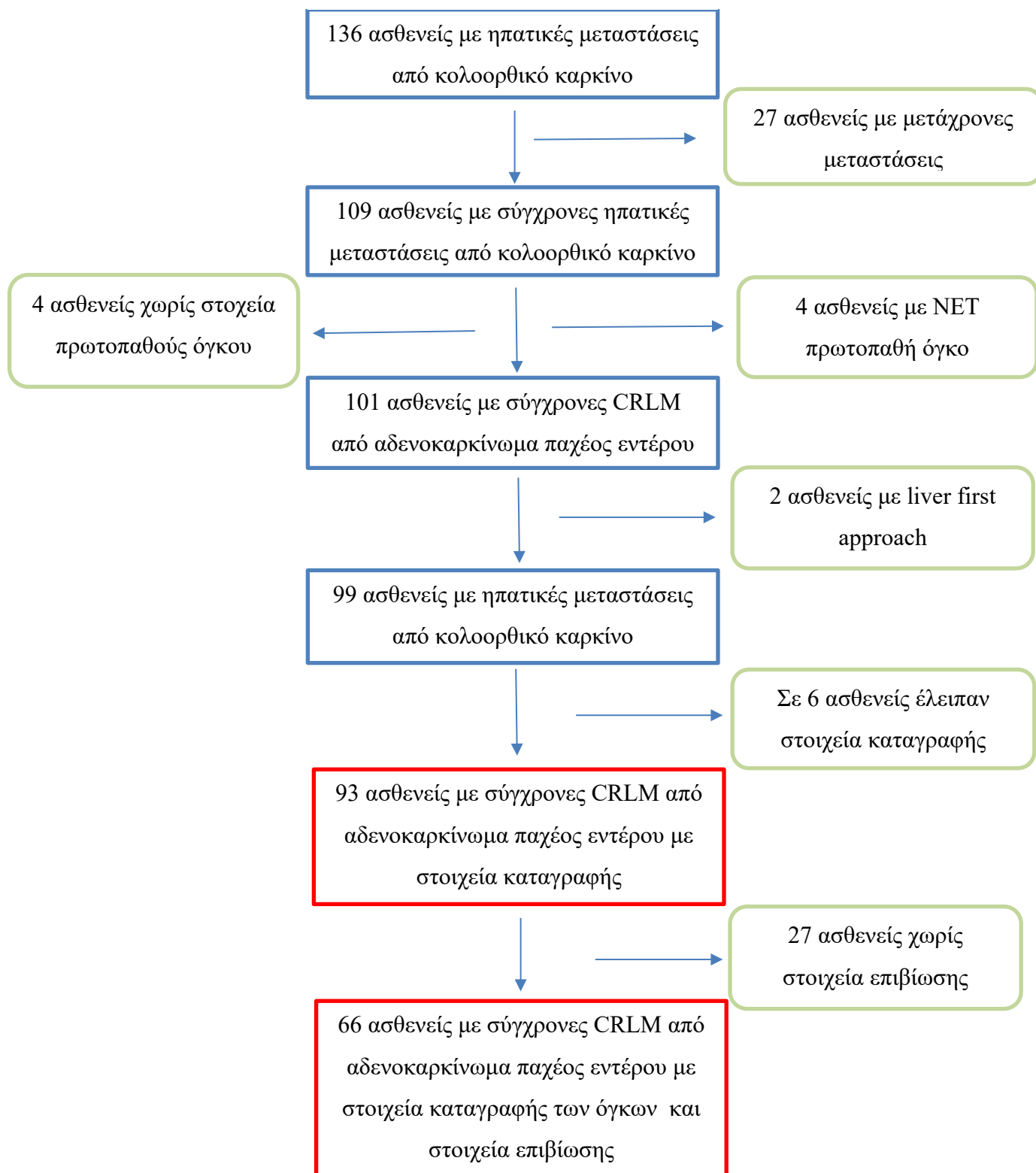
Σχετικά με την αξιολόγηση της επιβίωσης χρησιμοποιήθηκαν τα αρχεία του νοσοκομείου. Τέλος σε ασθενείς που απεβίωσαν και δεν υπήρχε προοπτική καταγραφή- παρακολούθηση χρησιμοποιήθηκε η τηλεφωνική επικοινωνία, όπου αυτό κατέστη εφικτό.

Αρχικά εντοπίστηκαν εκατον τριαντα έξι (N=136) ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από κολο-ορθικό καρκίνο που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική

εξαίρεση. Εξαιρέθηκαν εικοσιεπτά (N=27) ασθενείς, που διαπιστώθηκε ότι εμφάνισαν μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις. Στη συνέχεια εξαιρέθηκαν τέσσερις (N=4) ασθενείς με ασαφή πρωτοπαθή όγκο καθώς και τέσσερις (N=4) με νευροενδοκρινή πρωτοπαθή όγκο. Στη συνέχεια από το δείγμα αφαιρέθηκαν δύο (N=2) ασθενείς που είχαν αντιμετωπιστεί με το πρωτόκολλο liver first approach.

Απέμειναν 99 ασθενείς, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για σύγχρονες CRLM με ένα από τα δύο πρωτόκολλα. Σε έξι (6) ασθενείς με σύγχρονη εκτομή έλειπε η καταγραφή των περισσότερων χαρακτηριστικών σχετικά με την εκτομή του πρωτοπαθούς και του μεταστατικού όγκου. Έτσι το δείγμα μας αποτελείται από 93 ασθενείς. Από αυτούς τους 93 στους 27 δεν κατέστη εφικτό να βρεθούν στοιχεία επιβίωσης ενώ όλοι από τους εναπομείναντες εξήντα έξι (66) ασθενείς είχαν δεδομένα για τα χαρακτηριστικά τα οποία έγινε η ανάλυση καθώς και πλήρη στοιχεία επιβίωσης. (διάγραμμα 1)

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1 – διάγραμμα ροής ασθενών του δείγματος



Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για την απεικόνιση της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier. Με την χρήση life tables υπολογίστηκαν οι αθροιστικοί ρυθμοί επιβίωσης για συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την επιβίωση των συμμετεχόντων έγινε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης με χρήση μοντέλων αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional-hazard models), από την οποία προέκυψαν σχετικοί κίνδυνοι (Hazard ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Οι αλληλεπιδράσεις των μεταβλητών με το χρόνο χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να ελεγχθούν οι θεωρητικές προϋποθέσεις του μοντέλου. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

3. Αποτελέσματα

3.1 Αρχικό δείγμα – χαρακτηριστικά

Το δείγμα αποτελείται από 93 ασθενείς. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών.

πίνακας 7

		N	%
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		65,4 (11,2)	
Φύλο	Γυναίκες	33	35,5
	Άντρες	60	64,5

Το 64,5% των ασθενών ήταν άντρες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 65,4 έτη (SD=11,2 έτη).

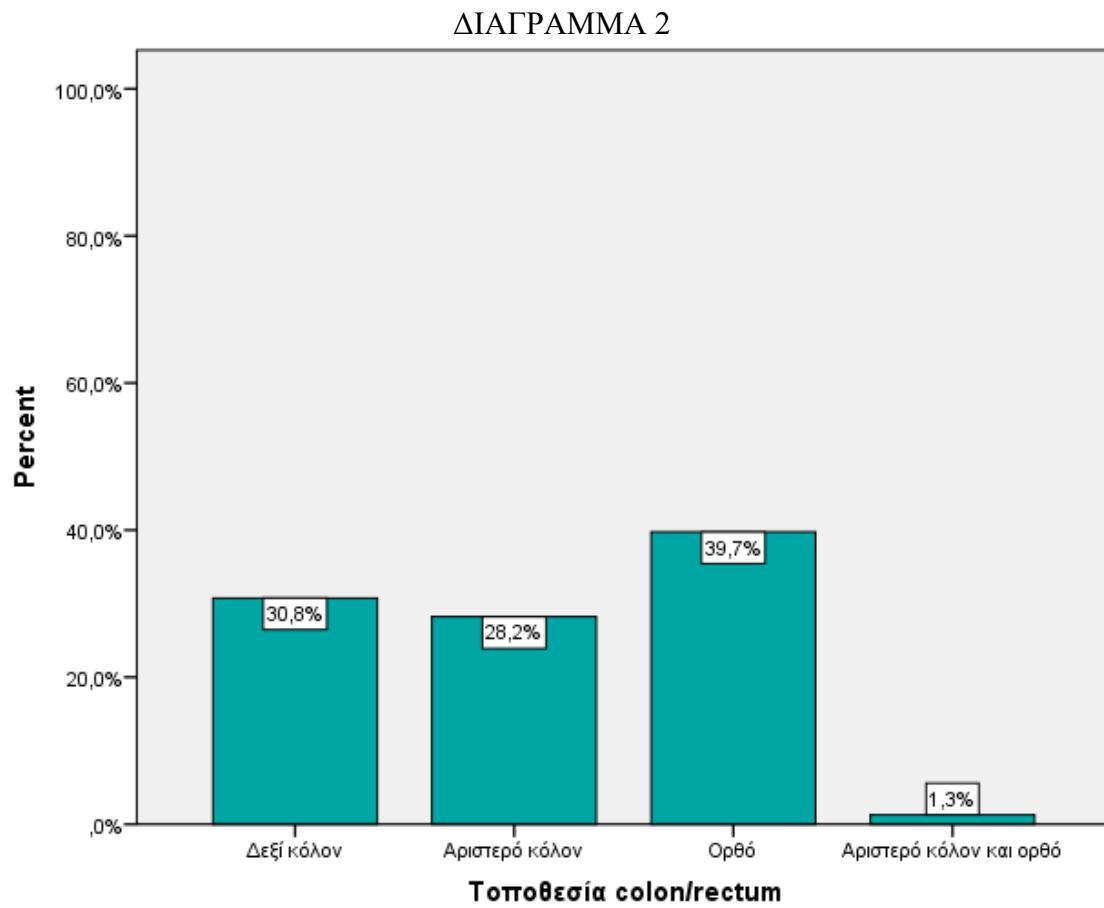
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου CEA σε $\mu\text{g/l}$ και τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου των ασθενών.

Πίνακας 8

		N	%
CEA, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		117,2 (411,1)	6,1 (3,4 - 24,3)
CEA $\mu\text{g/l}$	<200	54	93,1
	≥ 200	4	6,9
T stage Ca εντέρου	2	2	2,4
	3	50	60,2
	4	31	37,3
N stage Ca εντέρου	0	21	25,0
	(+)	63	75,0
Τοποθεσία colon/rectum	Δεξί κόλον	24	30,8
	Αριστερό κόλον	22	28,2
	Ορθό	31	39,7
	Αριστερό κόλον και ορθό	1	1,3

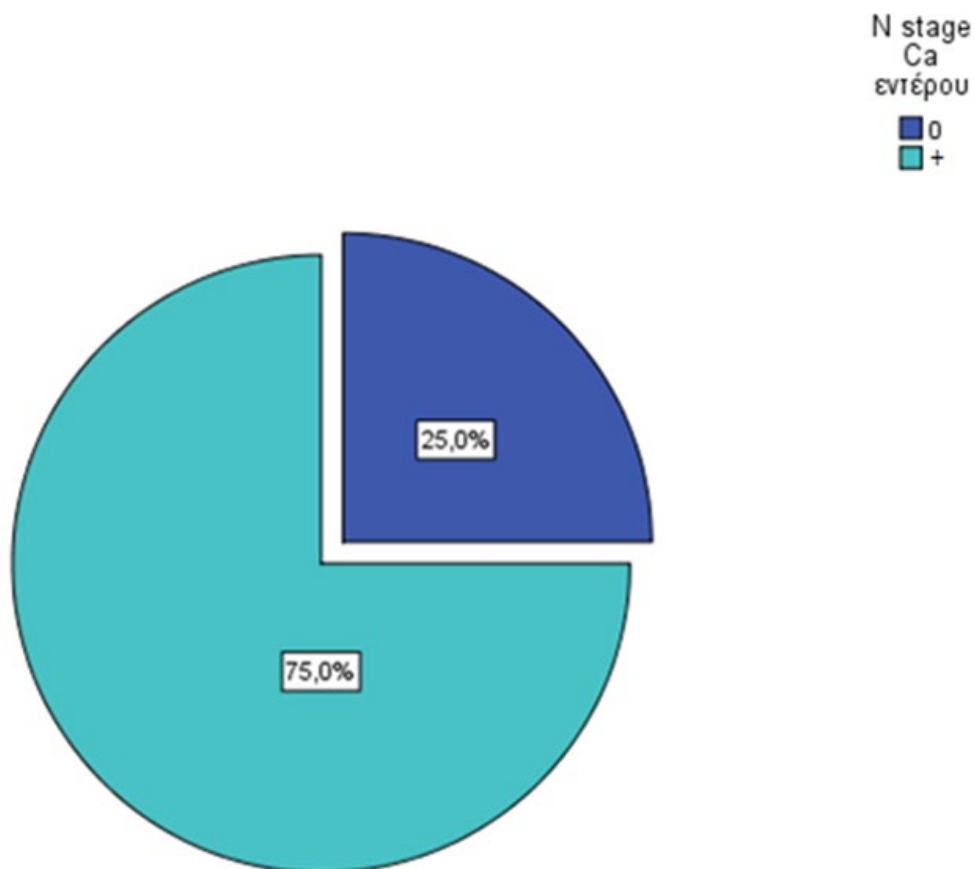
Το 6,9% των ασθενών είχε τιμή CEA τουλάχιστον 200 $\mu\text{g/l}$. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν σταδίου T3, με το ποσοστό να είναι 60,2% και το 75,0% είχε μετάσταση σε λεμφαδένες. Ακόμα, το 39,7% είχε εντόπιση στο ορθό και το 30,8% στο δεξί κόλον.

Η τοποθεσία του πρωτοπαθούς όγκου των ασθενών δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.



Το λεμφαδενικό στάδιο του πρωτοπαθούς καρκίνου του παχέος εντέρου των ασθενών δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες, εκείνους με αρνητικούς λεμφαδένες στο παρασκεύασμα της κολεκτομής και εκείνους με διηθημένους λεμφαδένες. Όλοι οι ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες κατηγοριοποιήθηκαν ως N(+) (περιλαμβάνει N1 ,N2 και N3 κατά τη TNM σταδιοποίηση). Αξίζει να σημειωθεί ότι 1 στους 4 ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις δεν είχαν λεμφαδενική διασπορά από τον πρωτοπαθή όγκο.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3



Τα χαρακτηριστικά των μεταστάσεων και της χειρουργικής επέμβασης των ασθενών δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

πίνακας 9

		N	%
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		2,5 (2,1)	2 (1 - 3)
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων	<4	62	75,6
	≥4	20	24,4
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,2 (2,8)	2,5 (1,3 - 4,3)
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm)	<5	64	78,0
	≥5	18	22,0
Αριθμός λοβών ήπατος με μετάσταση	1	50	69,4
	2	22	30,6
Καθαρά όρια εκτομής	Ναι (R0)	36	45,6
	Όχι (R1)	43	54,4
Επέμβαση	Ταυτόχρονα παχύ έντερο και ήπαρ ΟΜΑΔΑ Α	78	85,7
	Πρώτα στο παχύ έντερο ΟΜΑΔΑ Β	13	14,3

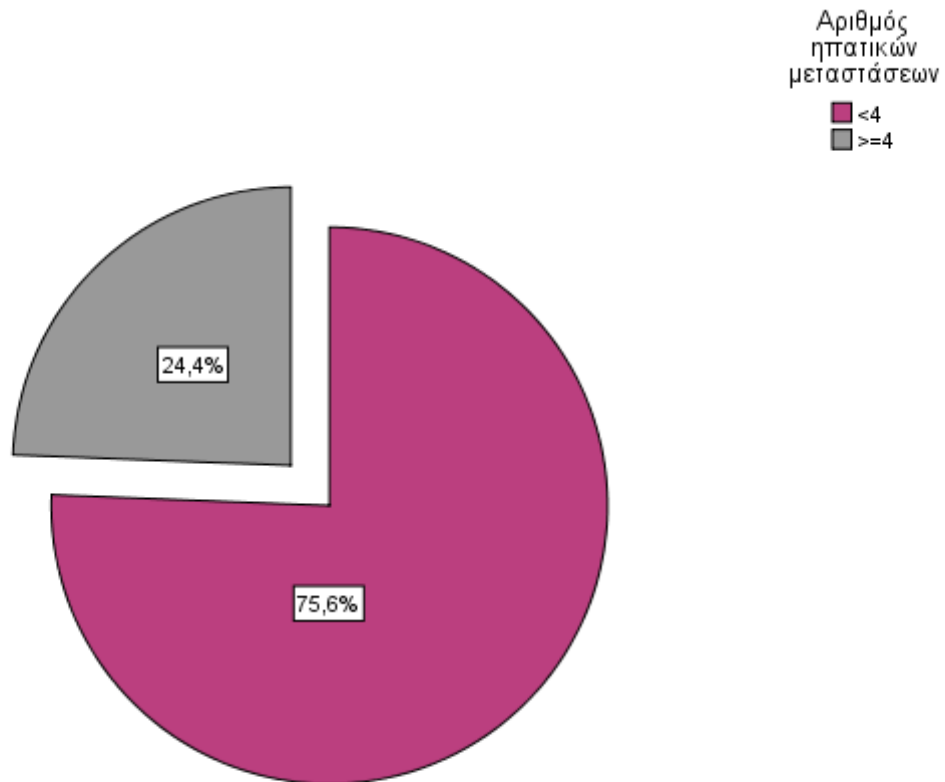
Εβδομήντα οκτώ ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ταυτόχρονη εκτομή ηπατικών μεταστάσεων και πρωτοπαθούς όγκου (85,7%), (**ΟΜΑΔΑ Α**) και 13 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου μόνο 14,3%, (**ΟΜΑΔΑ Β**).

Ο διάμεσος αριθμός ηπατικών μεταστάσεων ήταν δύο (2) (ενδ. εύρος: 1-3) ενώ το 24,4% είχε τουλάχιστον 4 ηπατικές μεταστάσεις. Το μέσο μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης ήταν 3,2 cm (SD=2,8 cm) ενώ ένα 22,0% είχε τουλάχιστον 5 cm μετάσταση. Επιπροσθέτως, το 30,6% είχε μετάσταση σε 2 λοβούς του ήπατος. Καθαρά όρια εκτομής είχε το 45,6% των ασθενών.

Ο αριθμός ηπατικών μεταστάσεων δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.

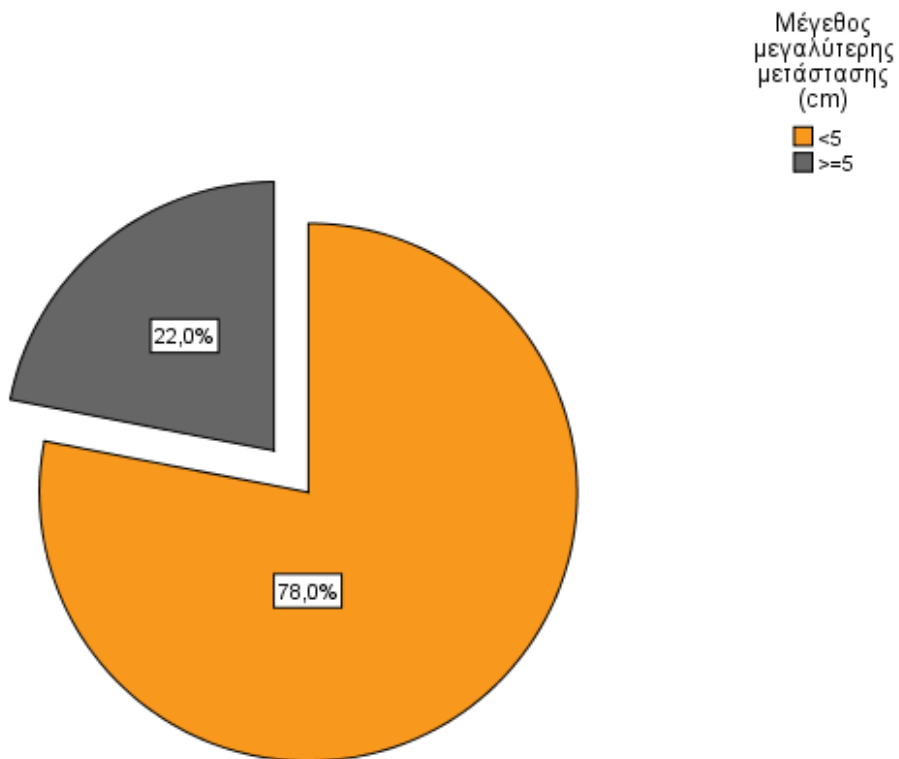
Το όριο καθορίστηκε στον αριθμό 4, ώστε οι ασθενείς με 1-3 ηπατικές μεταστάσεις να αποτελούν τη μία υποομάδα και όλοι όσοι έχουν αριθμό μεταστάσεων μεγαλύτερο ή ίσο του 4 να αποτελούν την άλλη υποομάδα.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4



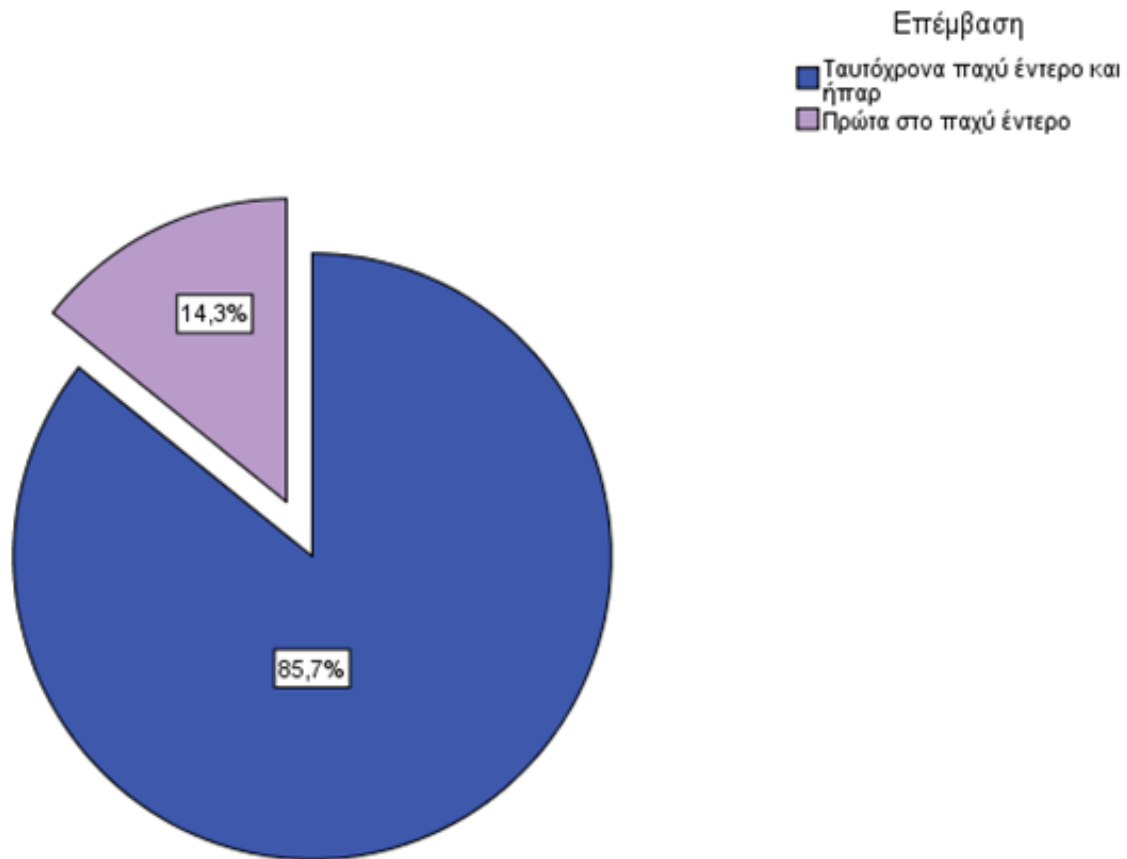
Το μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης των ασθενών δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.
Το όριο μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών ορίστηκε στα 5 εκατοστά

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5



Το είδος επέμβασης των ασθενών, σε ποσοστιαίες αναλογίες, δίνεται στο παρακάτω γράφημα.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6



Στον πίνακα που ακολουθεί διαχωρίζονται ανάλογα με τη χειρουργική στρατηγική που ακολουθήθηκε (ταυτόχρονη εκτομή έναντι εκτομής του πρωτοπαθούς πρώτα), τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, ο δείκτης CEA, τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστάσεων και το R status .

πίνακας 10

		Επέμβαση			
		Ταυτόχρονα παχύ έντερο και ήπαρ		Πρώτα στο παχύ έντερο	
		N	%	N	%
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		66 (10,9)		59,4 (10,2)	
Φύλο	Γυναίκες	28	35,9	4	30,8
	Άντρες	50	64,1	9	69,2
CEA, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		85,3 (293,2)	6,2 (3,4 – 24,3)	359,2 (908,2)	5,9 (2,8 – 75,7)
CEA	<200	47	94,0	6	85,7
	>=200	3	6,0	1	14,3
T stage Ca εντέρου	2	1	1,3	1	14,3
	3	45	60,0	5	71,4
	4	29	38,7	1	14,3
T stage Ca εντέρου	2/3	46	61,3	6	85,7
	4	29	38,7	1	14,3
N stage Ca εντέρου	0	19	25,7	2	22,2
	(+)	55	74,3	7	77,8
Τοποθεσία colon/rectum	Δεξί κόλον	22	31,4	2	28,6
	Αριστερό κόλον	20	28,6	2	28,6
	Ορθό	27	38,6	3	42,9
	Αριστερό κόλον και ορθό	1	1,4	0	0,0
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		2,3 (1,9)	2 (1 – 3)	4 (3)	4 (1 – 7)
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων	<4	56	78,9	5	50,0
	>=4	15	21,1	5	50,0
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,1 (2,5)	2,5 (1,1 – 4,5)	4,3 (4,5)	2,9 (2,5 – 3)
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm)	<5	54	77,1	9	81,8
	>=5	16	22,9	2	18,2
Αριθμός λοβών ήπατος με μετάσταση	1	44	72,1	5	50,0
	2	17	27,9	5	50,0
Καθαρά όρια εκτομής	Ναι (R0)	32	46,4	4	44,4
	Όχι (R1)	37	53,6	5	55,6

Η ηλικία των ασθενών που έκαναν επέμβαση ταυτόχρονα στο παχύ έντερο και στο ήπαρ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών που έκαναν επέμβαση μόνο στο ήπαρ ($p=0,046$).

Ως προς τα υπόλοιπα στοιχεία του παραπάνω πίνακα, δεν διέφεραν σημαντικά οι ασθενείς που έκαναν επέμβαση ταυτόχρονα στο παχύ έντερο και στο ήπαρ με εκείνους που έκαναν πρώτα στο πρώτα εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου.

3.2 Δείγμα ασθενών με στοιχεία επιβίωσης

Στοιχεία για την επιβίωση υπήρχαν σε 66 ασθενείς, τα δημογραφικά στοιχεία των οποίων δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

πίνακας 11

		N	%
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		65,1 (10,0)	
Φύλο	Γυναίκες	26	39,4
	Άντρες	40	60,6

Σχετικά με την ηλικία οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τη δεκαετία στην οποία βρίσκονταν όταν υπεβλήθηκαν στην πρώτη επέμβαση. Η πλειοψηφία των ασθενών που χειρουργήθηκαν ανήκαν στην 7^η δεκαετία της ζωής τους (30/66) ποσοστό 45.5% , ενώ η δεύτερη συχνότερη δεκαετία ήταν η 8^η με 20 ασθενείς αντιπροσωπεύοντας το 30% του δείγματος.

Από τους 66 ασθενείς του δείγματος η μέγιστη ηλικία ασθενούς ήταν τα 88 έτη και η ελάχιστη τα 41 έτη. Το 60,6% των ασθενών ήταν άντρες και η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 65,1 έτη (SD=10,0 έτη).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου και τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου των ασθενών, για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για την επιβίωση.

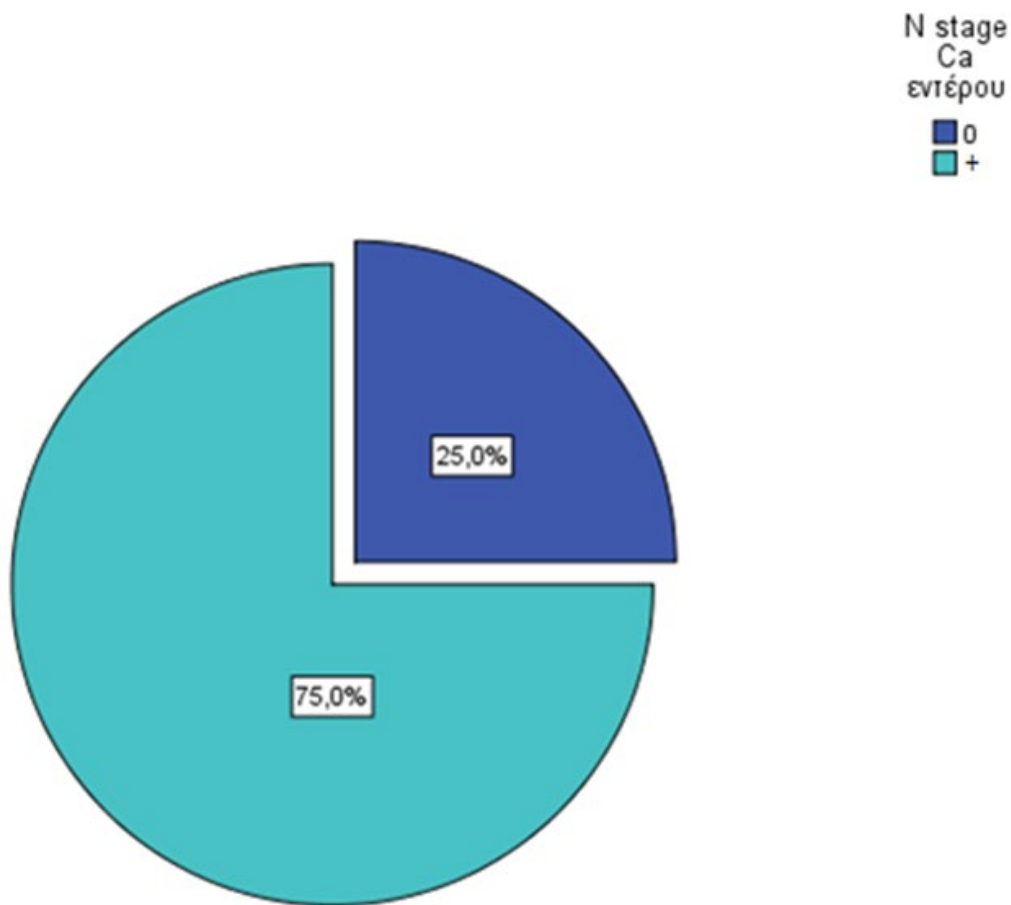
Πίνακας 12

		N	%
CEA, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		110,7 (413,3)	6,2 (3,3 - 24,3)
CEA	<200	47	94,0
	≥200	3	6,0
T stage Ca εντέρου	2	2	3,5
	3	37	64,9
	4	18	31,6
N stage Ca εντέρου	0	15	25,0
	(+)	45	75,0
Τοποθεσία colon/rectum	Δεξί κόλον	15	26,3
	Αριστερό κόλον	16	28,1
	Ορθό	26	45,6
	Αριστερό κόλον και ορθό	0	0,0

Το 6,0% των ασθενών είχε τιμή CEA τουλάχιστον 200μg/l. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς ήταν σταδίου T3, με το ποσοστό να είναι 64,9% και το 75,0% είχε μετάσταση σε λεμφαδένες N(+). Ακόμα, το 45,6% είχε εντόπιση στο ορθό.

Το N στάδιο του πρωτοπαθούς καρκίνου παχέος εντέρου των ασθενών, για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για την επιβίωση, δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί, όπως εξηγήθηκε παραπάνω, αναφορικά με τις τιμές N0 και N(+) ,όπου N(+) θετικοί λεμφαδένες στο παρασκεύασμα του πρωτοπαθούς όγκου ,(που περιλαμβάνει N1 , N2 και N3 σταδιοποίηση κατά TNM).

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7



Τα χαρακτηριστικά των μεταστάσεων και της χειρουργικής επέμβασης των ασθενών, για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για την επιβίωση, δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

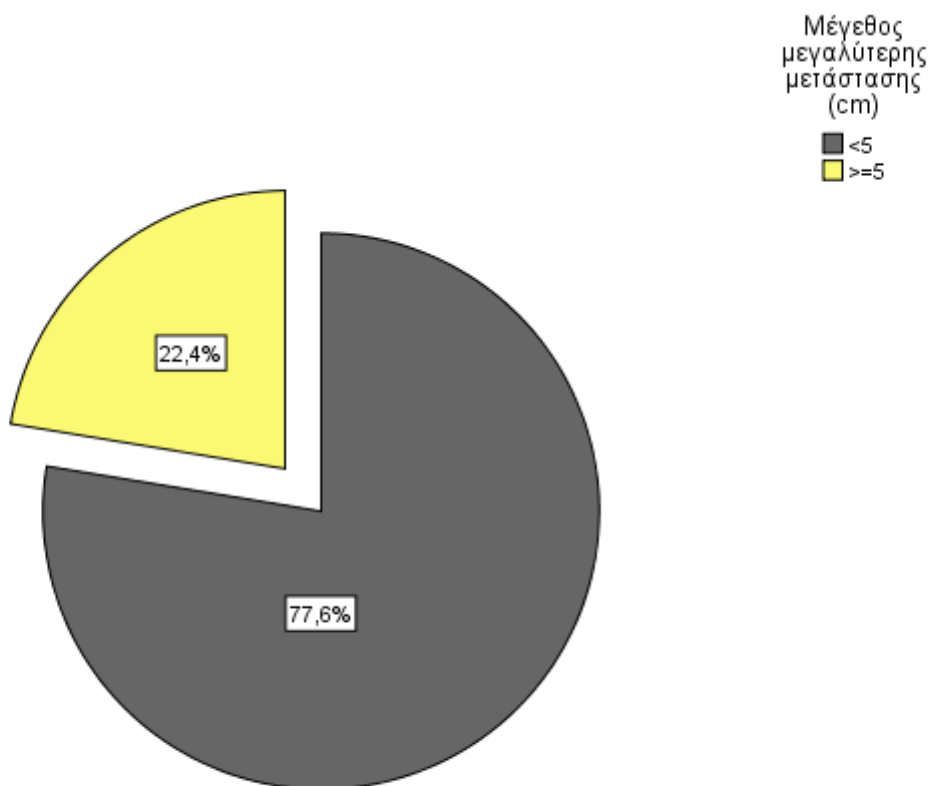
Πίνακας 13

		N	%
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		2,9 (2,1)	2 (1 - 4)
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων	<4	39	68,4
	≥4	18	31,6
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,5 (3,1)	2,7 (1,5 - 4,3)
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm)	<5	45	77,6
	≥5	13	22,4
Αριθμός λοβών ήπατος με μετάσταση	1	35	64,8
	2	19	35,2
Καθαρά όρια εκτομής	Ναι (R0)	21	37,5
	Όχι (R1)	35	62,5
Επέμβαση	Ταυτόχρονα παχύ έντερο και ήπαρ	51	79,7
	Πρώτα στο παχύ έντερο	13	20,3

Ο διάμεσος αριθμός ηπατικών μεταστάσεων ήταν 2 (ενδ. εύρος: 1-4) και μάλιστα το 31,6% είχε τουλάχιστον 4 ηπατικές μεταστάσεις. Το μέσο μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης ήταν 3,5 cm (SD=3,1 cm) και το 22,4% είχε ηπατική μετάσταση με μέγιστο μέγεθος τουλάχιστον 5 cm. Επιπροσθέτως, το 35,2% είχε μετάσταση σε 2 λοβούς του ήπατος. Καθαρά όρια εκτομής είχε το 37,5% των ασθενών και το 79,7% είχε υποβληθεί σε ταυτόχρονη επέμβαση σε παχύ έντερο και ήπαρ έναντι του 20,3% όπου επιλέχθηκε η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου πρώτα.

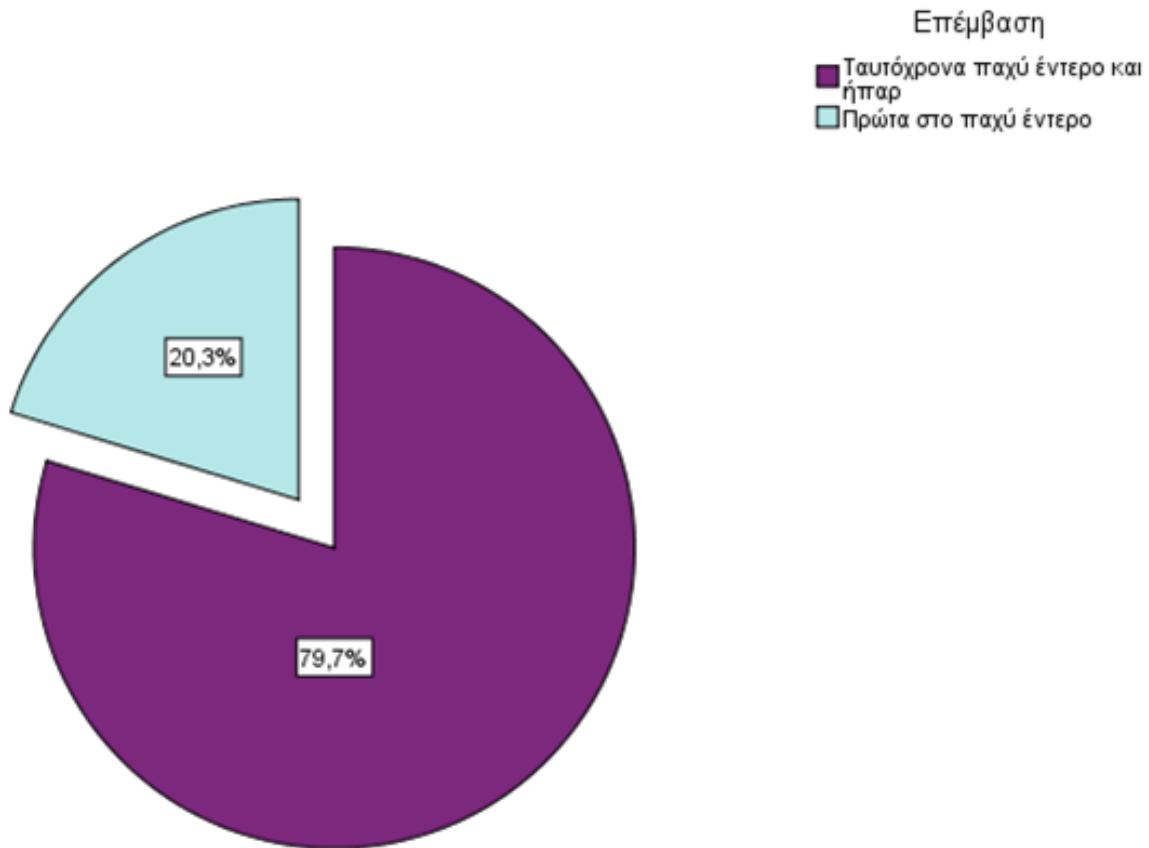
Το μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης των ασθενών, για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για την επιβίωση, δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8



Το είδος επέμβασης των ασθενών, για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για την επιβίωση, δίνεται στο παρακάτω γράφημα.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9



Στον πίνακα που ακολουθεί διαχωρίζονται ανάλογα με τη χειρουργική στρατηγική που ακολουθήθηκε (ταυτόχρονη εκτομή έναντι εκτομής του πρωτοπαθούς πρώτα), τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, ο δείκτης CEA, τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστάσεων και το R status (των ασθενών για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για την επιβίωση) .

πίνακας 14

		Επέμβαση			
		Ταυτόχρονα παχύ έντερο και ήπαρ		Πρώτα στο παχύ έντερο	
		N	%	N	%
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		65,9 (8,9)		59,4 (10,2)	
Φύλο	Γυναίκες	21	41,2	4	30,8
	Άντρες	30	58,8	9	69,2
CEA, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		71,5 (266,7)	6,3 (3,3 – 24,3)	359,2 (908,2)	5,9 (2,8 – 75,7)
CEA	<200	40	95,2	6	85,7
	>=200	2	4,8	1	14,3
T stage Ca εντέρου	2	1	2,0	1	14,3
	3	32	65,3	5	71,4
	4	16	32,7	1	14,3
T stage Ca εντέρου	2/3	33	67,3	6	85,7
	4	16	32,7	1	14,3
N stage Ca εντέρου	0	13	26,0	2	22,2
	(+)	37	74,0	7	77,8
Τοποθεσία colon/rectum	Δεξί κόλον	13	26,5	2	28,6
	Αριστερό κόλον	14	28,6	2	28,6
	Ορθό	22	44,9	3	42,9
	Αριστερό κόλον και ορθό	0	0,0	0	0,0
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		2,7 (1,9)	2 (1 – 4)	4 (3)	4 (1 – 7)
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων	<4	33	71,7	5	50,0
	>=4	13	28,3	5	50,0
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,3 (2,7)	2,7 (1,3 – 4,5)	4,3 (4,5)	2,9 (2,5 – 3)
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm)	<5	35	76,1	9	81,8
	>=5	11	23,9	2	18,2
Αριθμός λοβών ήπατος με μετάσταση	1	29	67,4	5	50,0
	2	14	32,6	5	50,0
Καθαρά όρια εκτομής (μεταστάσεων)	Ναι (R0)	17	37,0	4	44,4
	Όχι (R1)	29	63,0	5	55,6

Η ηλικία των ασθενών που έκαναν επέμβαση ταυτόχρονα στο παχύ έντερο και στο ήπαρ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών που έκαναν επέμβαση πρώτα στο παχύ έντερο (p=0,029).

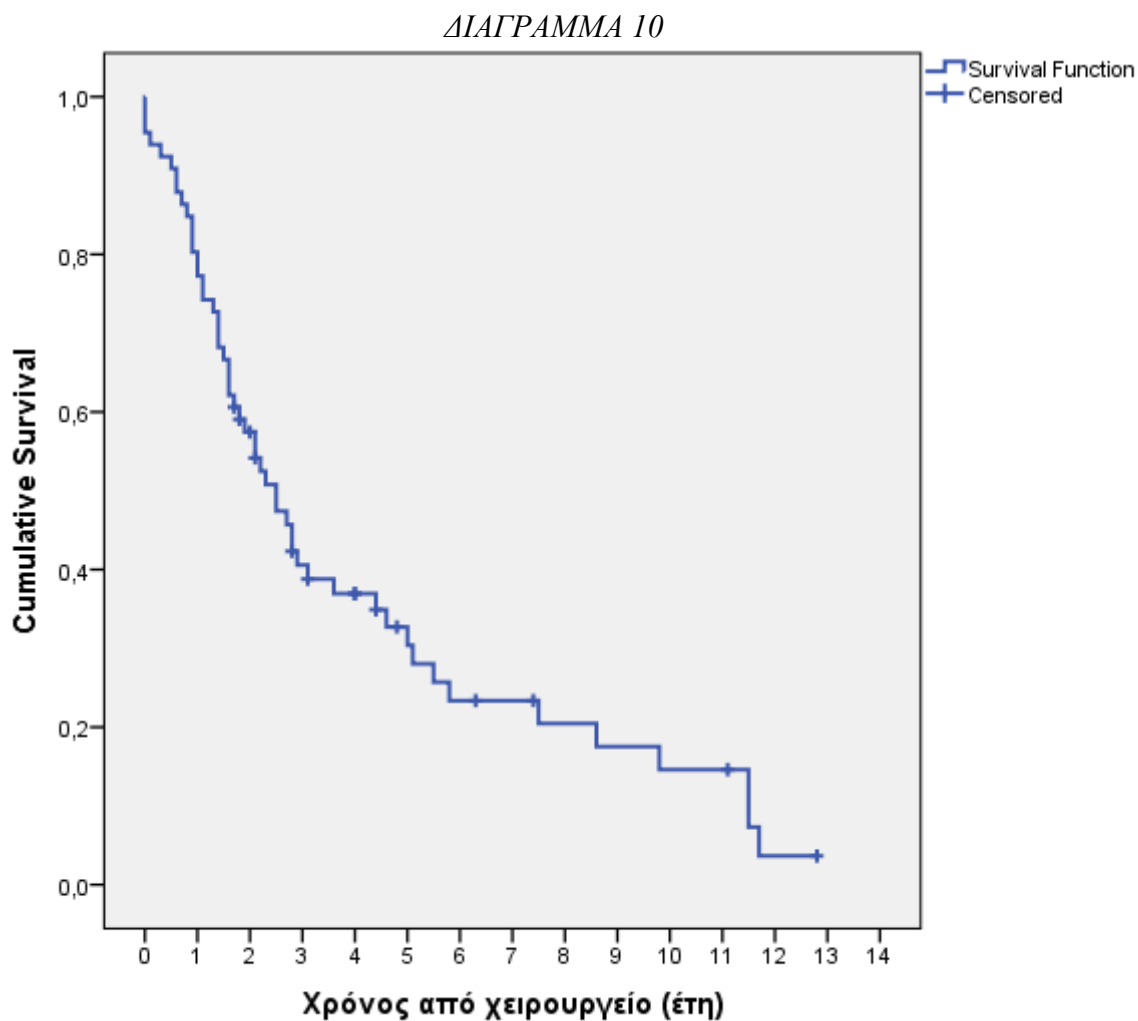
Ως προς τα υπόλοιπα στοιχεία του παραπάνω πίνακα, δεν διέφεραν σημαντικά οι ασθενείς που έκαναν επέμβαση ταυτόχρονα στο παχύ έντερο και στο ήπαρ με εκείνους που έκαναν πρώτα στο παχύ έντερο και στη συνέχεια εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων.

3.3 Επιβίωση Ασθενών και life table ανάλυση

Επιβίωση ασθενών

Το 78,8% των ασθενών (N=52), είχαν αποβιώσει. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 4,1 έτη (SE=0,5 έτη) και ο διάμεσος χρόνος ήταν 2,5 έτη.

Βάσει της μεθόδου Kaplan-Meier, δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί η καμπύλη επιβίωσης των ασθενών.



Life-table ανάλυση

Η πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών στον ένα χρόνο ήταν 80,3% (SE=4,9%). Επίσης, η πιθανότητα τριετούς και 5-ετούς επιβίωσης των ασθενών ήταν 40,6% (SE=6,2%) και 32,9% (SE=6,1%) αντίστοιχα. Η πιθανότητα 10-ετούς επιβίωσης των ασθενών ήταν 14,8% (SE=5,5%).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά θανάτου ανάλογα με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών. Επίσης, δίνονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης επιβίωσης με τη χρήση Cox μοντέλων έχοντας για ανεξάρτητες μεταβλητές τα στοιχεία αυτά.

Πίνακας 15

		Θάνατος				HR (95% ΔΕ)+	P
		Όχι		Ναι			
		N	%	N	%		
		Ηλικία, μέση τιμή (SD)		66,9 (9,0)			
Φύλο	Γυναίκες	6	23,1	20	76,9	0,91 (0,52 - 1,59)	0,729
	Άντρες	8	20,0	32	80,0		

⁺Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Δεν βρέθηκε να σχετίζεται κάποιος από τους παραπάνω παράγοντες με την επιβίωση των ασθενών.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά θανάτου ανάλογα με τις προεγχειρητικές τιμές του δείκτη CEA και τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου των ασθενών. Επίσης, δίνονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης επιβίωσης με τη χρήση Cox μοντέλων έχοντας για ανεξάρτητες μεταβλητές τα στοιχεία αυτά.

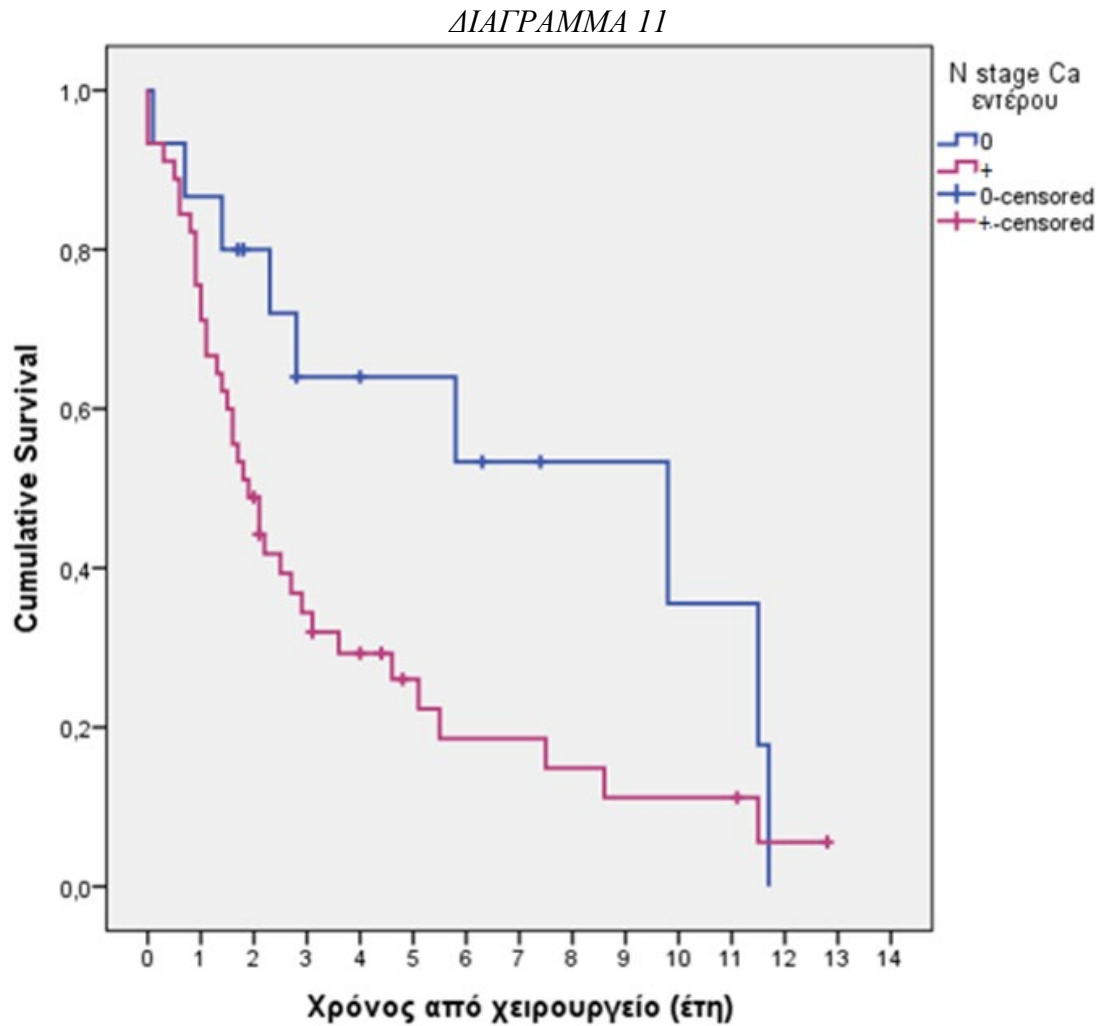
πίνακας 16

		Θάνατος				HR (95% ΔΕ)+	P
		Όχι		Ναι			
		N	%	N	%		
CEA, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		11,4 (21,8)	3,6 (2,4 - 5,7)	138,7 (465,3)	7,9 (5,2 - 28,9)	1,00 (0,99 - 1,01)	0,745
CEA	<200	11	23,4	36	76,6		
	≥200	0	0,0	3	100,0	1,77 (0,54 - 5,87)	0,348
T stage Ca εντέρου	2/3	9	23,1	30	76,9		
	4	3	16,7	15	83,3	1,30 (0,69 - 2,43)	0,419
N stage Ca εντέρου	0	6	40,0	9	60,0		
	(+)	8	17,8	37	82,2	2,12 (1,01 – 4,43)	0,046
Τοποθεσία colon/rectum	Δεξί κόλον	4	26,7	11	73,3		
	Αριστερό κόλον	2	12,5	14	87,5	1,70 (0,73 - 3,99)	0,220
	Ορθό	7	26,9	19	73,1	1,94 (0,86 - 4,40)	0,111

⁺Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Το στάδιο λεμφαδένων του πρωτοπαθούς όγκου του παχέος εντέρου βρέθηκε να σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες N(+) είχαν 2,12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν διηθημένους λεμφαδένες. Δεν βρέθηκε να σχετίζεται κάποιος από τους υπόλοιπους παράγοντες του παραπάνω πίνακα με την επιβίωση των ασθενών.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι καμπύλες επιβίωσης βάσει της μεθόδου Kaplan-Meier ανάλογα με το N στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου των ασθενών, όπως αυτό έχει οριστεί παραπάνω.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά θανάτου ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των μεταστάσεων, των ορίων εκτομής και της επιλογής της χειρουργικής στρατηγικής των ασθενών. Επίσης, δίνονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης επιβίωσης με τη χρήση Cox μοντέλων έχοντας για ανεξάρτητες μεταβλητές τα στοιχεία αυτά.

πίνακας 17

		Θάνατος				HR (95% ΔΕ)+	P
		Όχι		Ναι			
		N	%	N	%		
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		2,8 (2,1)	2 (1 - 4)	2,9 (2,2)	2 (1 - 4)	1,10 (0,96 - 1,25)	0,181
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων	<4	9	23,1	30	76,9		
	≥4	4	22,2	14	77,8	1,63 (0,84 - 3,19)	0,151
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,2 (1,1)	3,0 (2,6 - 3,5)	3,6 (3,5)	2,5 (1,3 - 4,7)	1,01 (0,93 - 1,10)	0,862
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm)	<5	13	28,9	32	71,1		
	≥5	1	7,7	12	92,3	1,97 (1,01 – 3,85)	0,048
Αριθμός λοβών ήπατος με μετάσταση	1	6	17,1	29	82,9		
	2	5	26,3	14	73,7	1,10 (0,57 - 2,13)	0,770
Καθαρά όρια εκτομής	Ναι (R0)	6	28,6	15	71,4		
	Όχι (R1)	4	11,4	31	88,6	1,27 (0,68 - 2,38)	0,447
Επέμβαση	Ταυτόχρονα παχύ έντερο και ήπαρ	9	17,6	42	82,4		
	Πρώτα στο παχύ έντερο	5	38,5	8	61,5	0,43 (0,20 – 0,93)	0,031

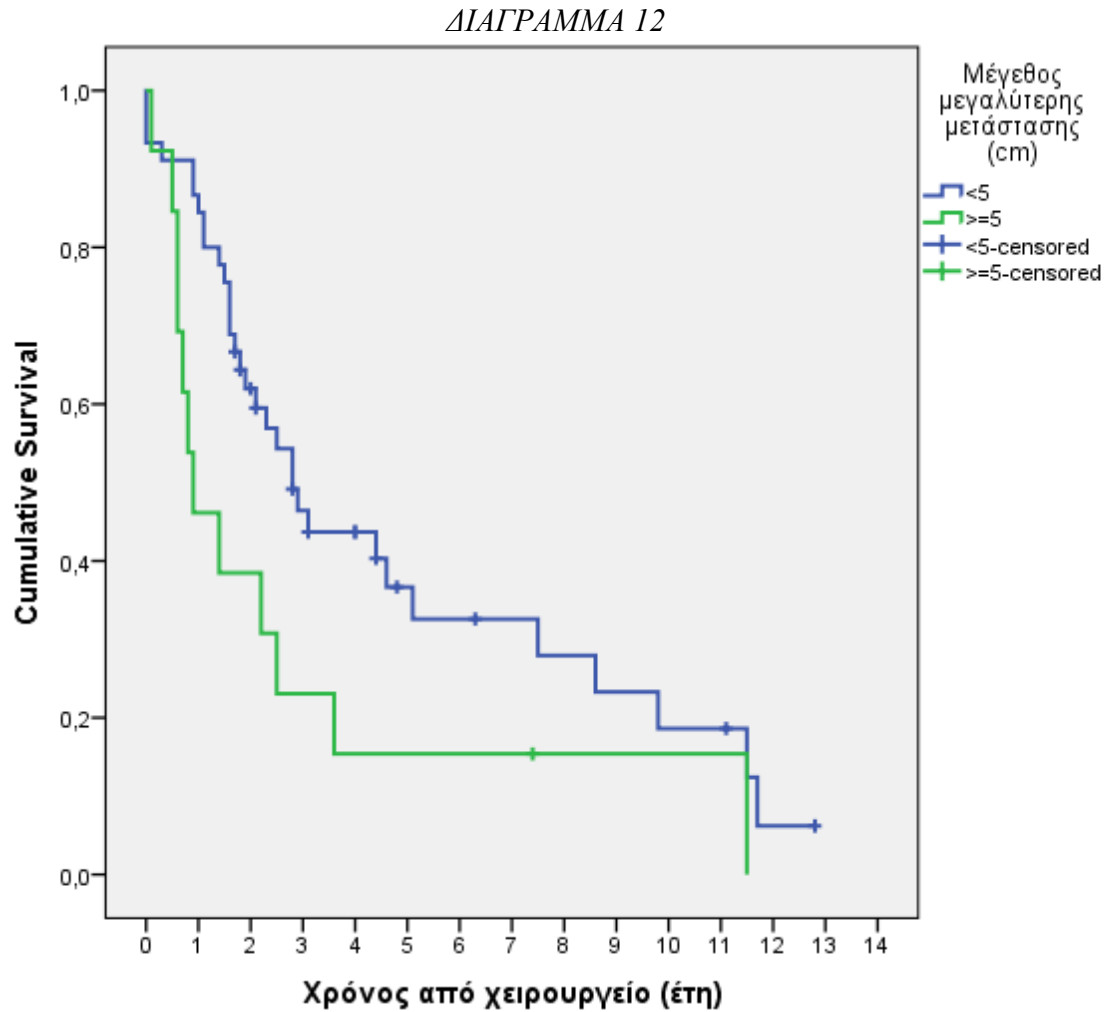
⁺Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Το μέγεθος της μεγαλύτερης μετάστασης και η επιλογή της επέμβασης βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με τουλάχιστον 5cm διάμετρο μεγαλύτερης μετάστασης είχαν 1,97 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν κάτω από 5 εκατοστά διάμετρο μεγαλύτερης μετάστασης.

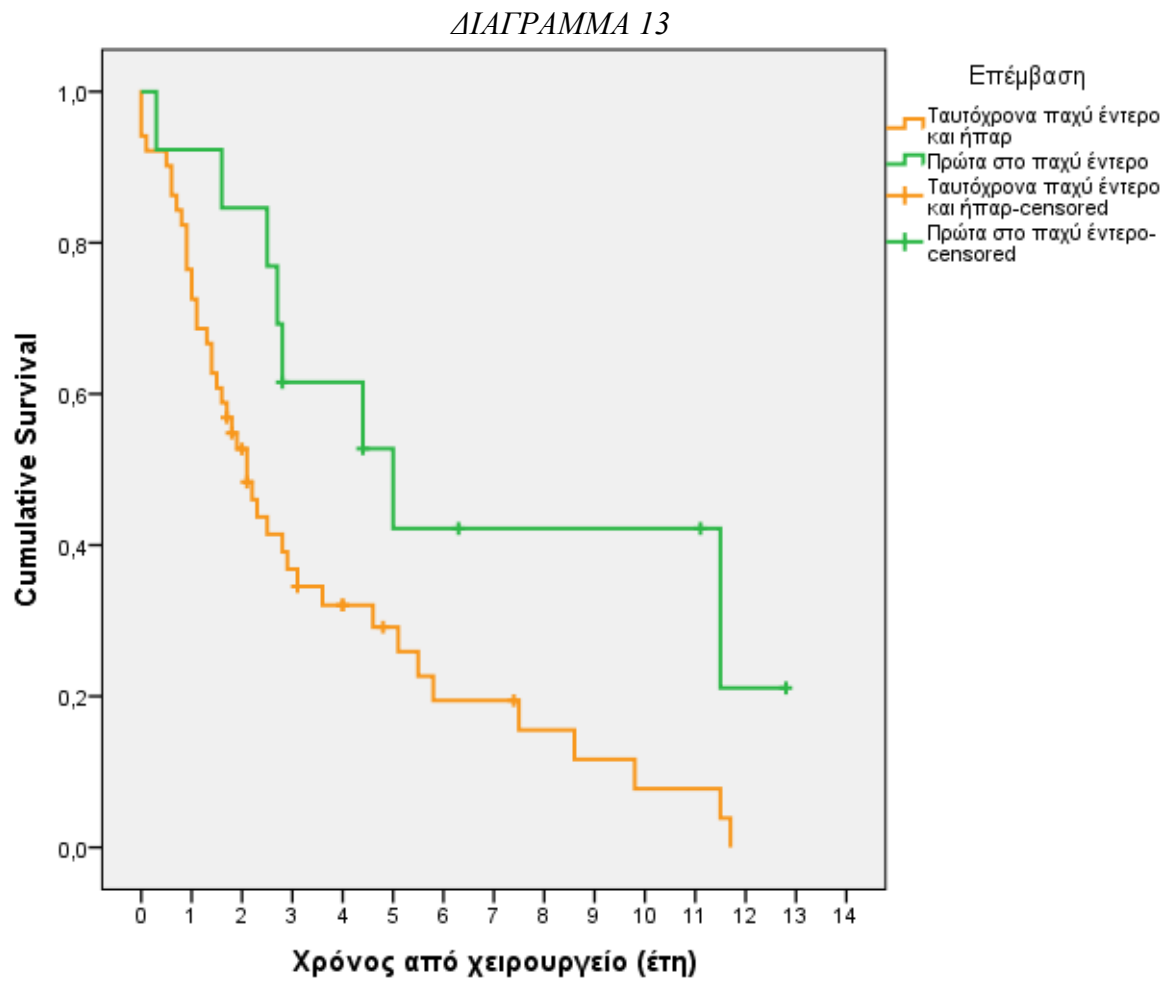
Επίσης, οι ασθενείς που έκαναν επέμβαση πρώτα στο παχύ έντερο είχαν κατά 57% μικρότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που έκαναν ταυτόχρονα στο παχύ έντερο και στο ήπαρ.

Δεν βρέθηκε να σχετίζεται κάποιος από τους υπόλοιπους παράγοντες του παραπάνω πίνακα με την επιβίωση των ασθενών.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι καμπύλες επιβίωσης βάσει της μεθόδου Kaplan-Meier ανάλογα με το μέγεθος της μεγαλύτερης μετάστασης των ασθενών.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι καμπύλες επιβίωσης βάσει της μεθόδου Kaplan-Meier ανάλογα με την επιλογή επέμβασης των ασθενών (ταυτόχρονη εκτομή έναντι εκτομής πρώτα του πρωτοπαθούς)



3.4 Πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης

Στη συνέχεια έγινε **πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης** με τη χρήση Cox μοντέλων έχοντας για ανεξάρτητες μεταβλητές τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, την προεγχειρητική τιμή του καρκινικού δείκτη CEA και τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου, των μεταστάσεων και την επιλογή της χειρουργικής στρατηγικής καθώς και το R status. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης, δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

πίνακας 18

		HR (95% ΔΕ)+	P
Ηλικία		0,99 (0,94 – 1,05)	0,809
Φύλο	Γυναίκες		
	Άντρες	0,42 (0,14 – 1,33)	0,141
CEA	<200		
	>=200	1,57 (0,64 – 3,88)	0,326
T stage Ca εντέρου	2/3		
	4	1,33 (0,41 – 4,39)	0,635
N stage Ca εντέρου	0		
	(+)	2,93 (1,19 - 7,17)	0,019
Τοποθεσία colon/rectum	Δεξί κόλον		
	Αριστερό κόλον	1,92 (0,47 – 7,89)	0,367
	Ορθό	2,02 (0,77 – 5,28)	0,153
Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων	<4		
	≥4	2,2 (0,69 – 6,98)	0,183
Μέγεθος μεγαλύτερης μετάστασης (cm)	<5		
	≥5	2,37 (1,15 - 4,91)	0,020
Αριθμός λοβών ήπατος με μετάσταση	1		
	2	1,04 (0,29 – 3,68)	0,955
Καθαρά όρια εκτομής	Ναι (R0)		
	Όχι (R1)	1,63 (0,55 – 4,81)	0,377
Επέμβαση	Ταυτόχρονα παχύ έντερο και ήπαρ		
	Πρώτα στο παχύ έντερο	0,13 (0,03 - 0,51)	0,003

+Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Οι θετικοί λεμφαδένες στο παρασκεύασμα του πρωτοπαθούς καρκίνου του παχέος εντέρου, το μέγεθος της μεγαλύτερης μετάστασης και η επέμβαση βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα:

- οι ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες είχαν 2,93 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν διηθημένους λεμφαδένες.
- οι ασθενείς με τουλάχιστον 5cm μεγαλύτερη ηπατική μετάσταση είχαν 2,37 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν κάτω από 5cm μεγαλύτερη ηπατική μετάσταση.
- οι ασθενείς που έκαναν επέμβαση πρώτα στο παχύ έντερο είχαν κατά 87% μικρότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που έκαναν ταυτόχρονα στο παχύ έντερο και στο ήπαρ.

4. Συζήτηση

4.1 Χειρουργική στρατηγική

Η αντιμετώπιση των ασθενών με σύγχρονες CRLM έχει απασχολήσει από καιρό τα ογκολογικά συμβούλια. Ένα από τα ερωτήματα που τίθενται είναι η αλληλουχία των επεμβάσεων που θα ακολουθηθούν. Επί της ουσίας υπάρχουν τρεις διαφορετικές στρατηγικές χειρουργικής παρέμβασης.

- Της κλασσικής αντιμετώπισης με πρώτα αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου και στη συνέχεια των ηπατικών μεταστάσεων,
- της ανάστροφης αντιμετώπισης (Liver First approach) και
- της ταυτόχρονης αντιμετώπισης,

Έχουν γίνει πάρα πολλές προσπάθειες σύγκρισης των τεχνικών, στην προσπάθεια καθιέρωσης ανωτερότητας μιας τεχνικής έναντι της άλλης. Η μεγάλη ετερογένεια των μελετών, ο συχνά μικρός αριθμός δειγμάτων, το γεγονός ότι οι περισσότερες είναι αναδρομικές αλλά και το γεγονός ότι οι ασθενείς έχουν πολλά διαφορετικά χαρακτηριστικά (σταδιοποίηση πρωτοπαθούς όγκου, χρονικό σημείο χημειοθεραπείας, διαφορά χημειοθεραπευτικών σχημάτων, χρονικό σημείο χορήγησής τους, πιθανή παρουσία αρχικά μη εξαιρέσιμης ηπατικής νόσου), καθιστούν εξαιρετικά ετερογενή τον πληθυσμό αυτών των ασθενών.

Ακόμα η συχνή χρήση του κολοορθικού καρκίνου ως μία ενιαία οντότητα είναι προβληματική. Το ορθό στα δυο κατώτερα τριτημόριά του αρδεύεται από τη συστηματική κυκλοφορία μέσω της έσω λαγονίου αρτηρίας ενώ το άνω τριτημόριο του ορθού καθώς και όλο το κόλον αρδεύεται από την πυλαία κυκλοφορία, (μέσω της άνω ορθικής αρτηρίας, κλάδου της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας) δημιουργώντας έτσι διαφορετικές οδούς αιματογενούς διασποράς του όγκου μεταξύ των δύο εντοπίσεων. Επιπλέον η ανάλυση διαφόρων panel γονιδίων έχει αναδείξει σημαντική διαφοροποίηση σε όγκους εντοπιζόμενους στο δεξιό κόλον σε σχέση με το αριστερό, όχι μόνο λόγω της διαφορετικής άρδευσής τους από την άνω μεσεντέριο αρτηρία και την κάτω μεσεντέριο αντίστοιχα αλλά και λόγω της διαφορετικού ποσοστού ύπαρξης μεταλλάξεων σε διάφορα γονίδια, όπως KRAS, BRAF, MMR στις δυο τοποθεσίες. (αναλυτικά στο κεφάλαιο 5).

Επίσης διαπιστώνονται πολλές φορές διαφορετικοί ορισμοί οντοτήτων. Πολλές φορές διαφέρει ο ορισμός της σύγχρονης μετάστασης μεταξύ των

ερευνητών (ιδιαίτερα σε παλαιότερες μελέτες) αλλά και του πρωτοπαθούς όγκου ορθού ως προς τα εκατοστά από το πρωκτικό δακτύλιο ώστε να χαρακτηριστεί όγκος ορθού ή σιγμοειδούς κόλου.

Επιπλέον πολλοί ασθενείς δε συμπληρώνουν μέρος της θεραπείας τους (όταν πρόκειται για staged approach σε ηπατεκτομές δύο σταδίων) ή εμφανίζουν πολλές επιπλοκές από τα προηγηθέντα χειρουργεία, νοσηρότητα από χημειοθεραπεία, άρνηση συνέχισης θεραπείας, με αποτέλεσμα να υπάρχουν ετερογενείς πληθυσμοί ασθενών στις περισσότερες μελέτες και τελικά αυτοί που λαμβάνουν το σύνολο της θεραπείας όπως είχε αρχικά σχεδιαστεί από τη μελέτη, είναι σημαντικά λιγότεροι (Baltatzis et al., 2016).

Έγινε αναζήτηση της βιβλιογραφίας ως προς την επιλογή της χειρουργικής στρατηγικής. Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας βρέθηκαν 36 εργασίες να συγκρίνουν τις χειρουργικές στρατηγικές :

- Επτά (7) δημοσιεύσεις αφορούσαν τη σύγκριση και των τριών τεχνικών (colorectal first approach, liver first approach και ταυτόχρονη εκτομή). Αυτές ήταν οι : (Brouquet et al., 2010) (Conrad et al., 2017) (Mayo et al., 2013) (Reddy et al., 2007) (Vallance et al., 2018) (van der Pool et al., 2010).
- Εννέα (9) αφορούσαν σύγκριση της στρατηγικής εκτομής του πρωτοπαθούς πρώτα (colorectal first) έναντι Liver-first. (Andres et al., 2012), (Esposito et al., 2018), (Lim et al., 2016), (Okuno et al., 2016), (Salvador-Roses et al., 2018), (Stureson et al., 2017), (Valdimarsson et al., 2018), (Welsh et al., 2016) , (Tanaka et al., 2015)
- Οι υπόλοιπες είκοσι (20) συνέκριναν την Colorectal first στρατηγική με την ταυτόχρονη εκτομή όπως και στη δική μας μελέτη. (Abbott et al., 2012), (Capussotti et al., 2007), (Chua et al., 2004), (de Haas et al., 2010), (Fukami et al., 2016), (Fukami et al., 2016, Inoue et al., 2017), (Kaibori et al., 2010), (Li et al., 2016), (Martin et al., 2009), (Le Souder et al., 2018), (Moug et al., 2010), (She et al., 2015), (Silberhumer et al., 2016), (Sabbagh et al., 2015), (Tanaka et al., 2004) (Wang et al., 2007), (Thelen et al., 2007), (Yan et al., 2007), (Yoshidome et al., 2008) (Patrono et al., 2014)

Εκτομή του πρωτοπαθούς πρώτα έναντι liver first approach (colorectal first vs liver first approach)

Συγκρίνοντας τις δύο τεχνικές, στη μελέτη του Esposito et al. (2018) αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική νοσηρότητα (45, 5% vs 31%, $p=0.02$) έναντι της liver first approach. Αυτό επαληθεύτηκε σε μεταανάλυση των Ghiasloo et al. (2020), όπου η νοσηρότητα ήταν στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.06$) εναντίον της liver first approach.

Στη μελέτη των Esposito et al. (2018) υπήρξε στατιστικά σημαντική ($p=0.01$) διαφορά στην ελεύθερης υποτροπής νόσο (RFS) (στα 3 και στα 5 έτη), υπέρ της Colorectal first approach. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μεταανάλυση του Ghiasloo et al. (2020) για τα 3έτη όχι όμως και για τα 5έτη όπου δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Σχετικά με τη συνολική επιβίωση (OS) δεν εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο τεχνικών στις αναφερθείσες έρευνες, κάτι το οποίο επαλήθευσε η μεταανάλυση του Magouliotis et al. (2020) συγκρίνοντας τις δύο μεθόδους σε ένα σύνολο 10 μελετών.

Τέλος αξίζει να σημειωθεί πως στην προαναφερθείσα μεταανάλυση των Ghiasloo et al. (2020), σημαντικό ποσοστό των ασθενών (34%) στη liver first approach, δεν ολοκλήρωσε την δεύτερη εκτομή ,δηλαδή την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε σύντομη χρονικά υποτροπή στο ήπαρ και επομένως άσχημη έκβαση, λόγω γενικά προτίμησης την liver first approach σε πιο επιθετικούς όγκους, είτε σε πλήρη ανταπόκριση μετά από χημειοακτινοθεραπεία του πρωτοπαθούς όγκου, κυρίως σε όγκους στο ορθό.

Liver first έναντι ταυτόχρονης εκτομής πρωτοπαθούς και μεταστάσεων

Η σύγκριση αυτών των δύο τεχνικών έχει μελετηθεί λιγότερο σε σχέση με τις υπόλοιπες δύο συγκρίσεις. Ο Reddy et al. (2007) απέδειξε την αυξημένη νοσηρότητα (36, 1% έναντι 15, 1%) και θνητότητα (8, 3% έναντι 1, 4%) όταν η κολεκτομή συνοδεύεται από ταυτόχρονη μείζονα ηπατεκτομή σε σχέση με την ελάσσονα. Από την άλλη μεριά οι

ασθενείς που επιλέγονται για Liver first approach είναι συνήθως ασθενείς με μεγάλο καρκινικό φορτίο και σε μεγάλο βαθμό δεν ολοκληρώνουν το πλάνο θεραπείας τους. Έτσι στατιστικά οι ασθενείς με ταυτόχρονη αντιμετώπιση είχαν καλύτερη πενταετή επιβίωση (OS), αν και έχουν περισσότερες άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές, πιθανόν λόγω διαφορετικών χαρακτηριστικών των δύο ομάδων ασθενών. Η ταυτόχρονη εκτομή, φάνηκε να υπερτερεί έναντι της liver first, αναφορικά με την ολική επιβίωση και στη μελέτη του (Conrad et al., 2017). Αντίθετα οι δημοσιεύσεις των (Brouquet et al., 2010) και (van der Pool et al., 2010), δεν καταλήγουν σε στατιστικά σημαντικό συμπέρασμα υπέρ μιας από τις δύο τεχνικές σχετικά με την ολική επιβίωση στα 5 έτη.

Εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου πρώτα έναντι της ταυτόχρονης εκτομής (colorectal first vs simultaneous resection)

Στην κατηγορία αυτή εντάσσεται και η δική μας συγκριτική μελέτη.

Σχετικά με τη νοσηρότητα και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές υπάρχουν μελέτες όπως του Moug et al. (2010), de Haas et al. (2010), που αναδεικνύουν στατιστικά σημαντική διαφορά στη νοσηρότητα και άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές υπέρ της σύγχρονης εκτομής. Συγκεκριμένα στη μελέτη του de Haas αναδεικνύεται σημαντική διαφορά στις επιπλοκές από το ήπαρ (αιμάτωμα, χολόρροια). Αντίθετα η ανάλυση του Kaibori et al. (2010) ανέδειξε υπεροχή της Colorectal first approach (38% vs 14%, $p=0.02$) σχετικά με τη μετεγχειρητική νοσηρότητα. Η πλειονότητα των υπολοίπων μελετών που εξετάζουν τη συνολική νοσηρότητα όπως αυτές των Abbott et al. (2012) , Brouquet et al. (2010) ,Capussotti et al. (2007) δεν ανέδειξαν υπεροχή μιας εκ των δύο τεχνικών σχετικά με τη νοσηρότητα.. Η μετα-ανάλυση του Ghiasloo et al. (2020), που συμπεριλαμβάνει μεταξύ άλλων και τις 6 παραπάνω μελέτες συγκρίνοντας τις δυο προσεγγίσεις, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή μιας αντιμετώπισης έναντι της άλλης όσον αφορά στη νοσηρότητα.

Σχετικά με το RFS, η μελέτη του de Haas et al. (2010) έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην υποτροπή στα 3 χρόνια, υποστηρίζοντας τη colorectal first approach. Μάλιστα η ταυτόχρονη εκτομή αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα υποτροπής στα 3έτη μετεγχειρητικά ($p=0.002$). Παρότι αυτό δεν

επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες, η μεταανάλυση του (Ghiasloo et al., 2020), με στοιχεία από 11 σχετικές μελέτες ήρθε να το επιβεβαιώσει ($p=0.06$).

Αναφορικά με την 5ετή OS οι μελέτες των Conrad et al. (2017) και van der Pool et al. (2010) υποστηρίζουν την υπεροχή της ταυτόχρονης εκτομής έναντι της εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου πρώτα. Στην εργασία του (Conrad et al., 2017) εξετάστηκαν αποκλειστικά πρωτοπαθείς όγκοι ορθού με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις. Φάνηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή για την OS για τα 5ετη επιβίωση υπέρ της ταυτόχρονης εκτομής συγκρινόμενη με τη εκτομή του πρωτοπαθούς πρώτα ($p=0.038$)

Η έρευνα του She et al. (2015) από το Honk Kong, αντίθετα, είναι η μοναδική που υποστηρίζει τόσο κατηγορηματικά την υπεροχή της εκτομής του πρωτοπαθούς πρώτα έναντι της σύγχρονης εκτομής, αναφορικά με την 5ετή επιβίωση. Το μειονέκτημα επιβίωσης για τους ασθενείς με ταυτόχρονη εκτομή πρωτοπαθούς και μεταστάσεων, απαλειφόταν σε παρουσία μονήρους ηπατικής μετάστασης.

Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών που εξέτασαν την επιβίωση στις δύο αυτές διαφορετικές χειρουργικές στρατηγικές δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή της μίας μεθόδου έναντι της άλλης στο OS. (Wang et al., 2007) , (Le Souder et al., 2018) , (Inoue et al., 2017) , (Patrono et al., 2014) . Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μεταανάλυση των (Gavriilidis et al., 2018).

Στη δική μας μελέτη αν και αναδρομική με μικρό αριθμό ασθενών φάνηκε ένα σημαντικό όφελος επιβίωσης για τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου πρώτα και στη συνέχεια των ηπατικών μεταστάσεων έναντι της ταυτόχρονης εκτομής. Αυτό επιβεβαιώθηκε τόσο στη μονοπαραγοντική ανάλυση ($HR=0,43$) ,($p=0.031$),όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση με τους ασθενείς με εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου πρώτα να έχουν σαφώς καλύτερες πιθανότητες επιβίωσης ($HR=0.13$) , ($p=0.003$). Τα συμπεράσματα αυτά έρχονται σε υποστήριξη των δεδομένων από την εργασία του (She et al., 2015). Η διαφορά στην 5ετή επιβίωση φαίνεται στην καμπύλη Kaplan Meier (διάγραμμα 13) και είναι 29.5% για την ταυτόχρονη εκτομή συγκρινόμενη με το 51.1% της εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου πρώτα.

4.2 Μέγεθος ηπατικών μεταστάσεων

Οι ασθενείς στη μελέτη μας κατηγοριοποιήθηκαν με όριο τα 5 εκατοστά ως προς το μέγεθος της μεγαλύτερης ηπατικής μετάστασης. Η επιλογή του ορίου των 5 εκατοστών δεν ήταν αυθαίρετη. Έχει ήδη προταθεί και χρησιμοποιείται από το fong score, την πιο διαδεδομένο προβλεπτικό μοντέλο για την υποτροπή ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο αλλά και από το Nordlinger prognostic system που αξιολογεί το μέγεθος της μεγαλύτερης ηπατικής μετάστασης, με όριο τα 5 εκατοστά, ως έναν από τους προβλεπτικούς παράγοντες επιβίωσης.

Ο Mann et al (2004) ανέδειξε τη σημασία του μεγέθους των CRLM για την επιβίωση, με 5ετή επιβίωση 51.6% για τους ασθενείς με μέγεθος CRLM ≤ 5 cm συγκρινόμενο με 27% των ασθενών με μέγεθος > 5 cm. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την 5ετή επιβίωση, στη δημοσίευση των Aldrighetti et al ήταν 30% και 18.8% αντίστοιχα. Η μελέτη του (Yoshimoto et al., 2017) ανέδειξε το μέγεθος της ηπατικής μετάστασης ως σημαντικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης σε ασθενείς με CRLMs. Στη συγκεκριμένη μελέτη το όριο διαχωρισμού των δύο υποομάδων των ασθενών ορίστηκε στα 3 εκατοστά σε αντίθεση με τα 5 εκατοστά της δικής μας μελέτης.

Αντίθετα άλλες μελέτες όπως των (Kumar et al., 2018), και των (Xu et al., 2017) δεν ανέδειξαν το μέγεθος της μέγιστης ηπατικής μετάστασης, ως στατιστικά σημαντικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης. Ίσως σημαντικότερος προβλεπτικός παράγοντας για την ολική επιβίωση είναι η ανταπόκριση των μεταστατικών εστιών στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία παρά το μέγεθος ως απόλυτος αριθμός (Allen et al., 2003)

Στο δείγμα μας η πλειοψηφία, που αποτελεί το 77,6% των ασθενών είχε μεταστάσεις με μέγεθος μικρότερο των 5 εκατοστών. Το μέγεθος των μεταστάσεων ήταν σημαντικός δείκτης επιβίωσης τόσο στην μονοπαραγοντική ($p=0.048$) όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση ($p=0.020$). Οι ασθενείς με τουλάχιστον 5cm μεγαλύτερη ηπατική μετάσταση είχαν 2,37 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν κάτω από 5cm μεγαλύτερη ηπατική μετάσταση, σύμφωνα με την πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων. Η διαφορά στην 5ετή επιβίωση όπως φαίνεται στην Καμπύλη Kaplan Meier (διάγραμμα 12) είναι 15.4% για τους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις ≥ 5 εκατοστών και 37% για αυτούς με ηπατικές μεταστάσεις κάτω των 5 εκατοστών.

4.3 Διήθηση επιχώριων λεμφαδένων πρωτοπαθούς όγκου

Αναφορικά με την αρνητική προγνωστική αξία των διηθημένων λεμφαδένων του πρωτοπαθούς όγκου για ασθενείς με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο, η αξία τους έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορες μελέτες. Ήδη είχε διατυπωθεί από τον (Zhang et al., 2010) η αρνητική επίδραση στην ολική επιβίωση των ασθενών με σύγχρονες CRLM.

Στην ανάλυση των (Sadot et al., 2015) η διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων στο παχύ έντερο ήταν αρνητικός προγνωστικός δείκτης, που αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικός αν και το δείγμα αποτελούνταν γενικά από μεταστατικούς όγκους παχέος εντέρου και όχι αποκλειστικά από σύγχρονες CRLMs. Η ίδια υπόθεση, επιβεβαιώθηκε και στο δείγμα των (Tranchart et al., 2013) ,που περιελάμβανε σύγχρονες και μετάχρονες CRLMs.

Στην εργασία των (Gasser et al., 2019) , με βάση την επίδρασή τους στην ολική επιβίωση των ασθενών ,προτάθηκε ένα κλινικό score , όπου τρεις παράγοντες: η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων στον πρωτοπαθή όγκο, η τοποθεσία του πρωτοπαθούς όγκου στο δεξιό κόλον και η παρουσία εξωηπατικής μεταστατικής νόσου , αποτελούν παράγοντες δυσμενούς επιβίωσης σε ασθενείς με CRLMs.

Στο δείγμα μας , οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε εκείνους με αρνητικούς και εκείνους με θετικούς λεμφαδένες έπειτα από την παθολογοανατομική έκθεση του παρασκευάσματος του πρωτοπαθούς όγκου. Η πλειοψηφία των ασθενών με στοιχεία επιβίωσης (75%) είχε διηθημένο έστω και έναν επιχώριο λεμφαδένα. Στην μονοπαραγοντική ($p=0,046$) και πολυπαραγοντική ανάλυση που ακολούθησε ($p=0.019$) , η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων αποδείχτηκε στατιστικά σημαντικός παράγοντας δυσμενούς επιβίωσης. Η 5ετής επιβίωση των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες έφτασε το 26.6% συγκρινόμενη με το 62.7% των ασθενών χωρίς διηθημένους λεμφαδένες στο παρασκεύασμα του πρωτοπαθούς όγκου. Σύμφωνα με την πολυπαραγοντική ανάλυση οι ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες είχαν 2,93 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν διηθημένους λεμφαδένες ($p=0.019$)

4.4 Μη στατιστικά σημαντικοί παράγοντες

Τα βιομετρικά χαρακτηριστικά (φύλο και ηλικία) ως αναμενόταν δεν επηρέασαν την επιβίωση των ασθενών.

Σχετικά με την τιμή του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου CEA έχουν προταθεί διάφορες τιμές cutoff. Η εργασία των (Sasaki et al., 2016) , ανέδειξε την αύξηση της στατιστικής σημαντικότητας καθώς αυξάνεται η τιμή του cutoff point για το CEA, οδηγώντας σε ασφαλέστερα συμπεράσματα σε τιμές πάνω από 50μg/l και από 70μg/l. Η τάση για χρησιμοποίηση μεγαλύτερων cutoff points συνεχίστηκε με τους (John et al.) οι οποίοι χρησιμοποίησαν ως cutoff point την τιμή των 200μg/l. Παρότι το ποσοστό των ασθενών στη μελέτη αυτή με τιμές CEA>200μg/l, πέφτει (στη συγκεκριμένη μελέτη 10%) εν τούτοις αυξάνεται η σημαντικότητα της τιμής ως προβλεπτικός παράγοντας επιβίωσης. Το ίδιο όριο έχει τεθεί και από τη δημοσίευση των (Tan et al., 2013) όπως και στο fong score. Την ίδια λογική εφαρμόσαμε και στη δική μας εργασία. Παρά το υψηλό όριο δε φάνηκε στατιστικά σημαντικός δείκτης επιβίωσης η τιμή του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου στο δείγμα μας.

Αναφορικά με τον αριθμό των μεταστατικών εστιών στο ήπαρ, ακολουθώντας τη διεθνή βιβλιογραφία για τις σύγχρονες CRLM ορίστηκε ως σημείο διαχωρισμού (Cutoff point) ο αριθμός των τεσσάρων (4) μεταστατικών εστιών στο ήπαρ καθώς εκεί έχει φανεί από τη βιβλιογραφία να υπάρχει κάποια διαφοροποίηση της επιβίωσης. Η αξιολόγηση των ηπατικών μεταστάσεων έγινε με τη χρήση της προεγχειρητικής αξονικής τομογραφίας με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό, ενώ σε λιγότερες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε η μαγνητική τομογραφία. Τα αποτελέσματα επαληθεύτηκαν από τα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα με άλλοτε άλλου βαθμού υποτροπή των μεταστατικών εστιών λόγω της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης περισσότερων μεταστατικών εστιών στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα ,από ότι στην προεγχειρητική απεικόνιση ο μεγαλύτερος αυτός αριθμός λαμβάνονταν υπόψιν. Υπήρχαν τρεις (3) περιπτώσεις ασθενών του δείγματος με επιβεβαιωμένη παθολογοανατομικά πλήρη ανταπόκριση των εστιών (complete response), όπου η παθολογοανατομική έκθεση έδειξε ίνωση στη θέση των περιγεγραμμένων μεταστάσεων. Στις περιπτώσεις αυτές ως αριθμός των μεταστάσεων ορίστηκε αυτός της

προεγχειρητικής σταδιοποίησης . Ούτε αυτός ο δείκτης έφτασε στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,151$)

Επίσης κανείς από τους δείκτες τοποθεσία πρωτοπαθούς όγκου , T στάδιο πρωτοπαθούς όγκου και αριθμός ηπατικών λοβών με μεταστάσεις έφτασε στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας στο δικό μας δείγμα παρότι υπάρχει βιβλιογραφία που έχει αναδείξει τη σημασία τους. Μη στατιστικά σημαντικά ήταν και τα αποτελέσματα και από την ανάλυση των ορίων του όγκου με τα διηθημένα μικροσκοπικά όρια να μην προσδίδουν απαραίτητα μειονέκτημα επιβίωσης.

5. Περιορισμοί

Παρότι δίδεται η εντύπωση στην καθημερινή πράξη ότι οι ασθενείς με σύγχρονες CRLM αντιπροσωπεύουν ένα αρκετά μεγάλο υποσύνολο των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο , όσοι στην πραγματικότητα καταλήγουν να λάβουν εξειδικευμένη χειρουργική αντιμετώπιση είναι πολύ λίγοι.

Αν και το αρχικό δείγμα των ασθενών που ικανοποιούσαν τις παραμέτρους εισαγωγής στη μελέτη ήταν 99, εντούτοις μόνο 66 είχαν τα απαραίτητα στοιχεία καταγραφής κατά την νοσηλεία και αντιμετώπιση τους αλλά και κατά τη μετεγχειρητική τους παρακολούθηση,(διάγραμμα 1) με απώλεια στοιχείων επιβίωσης για τους περισσότερους κατά το follow up. (27 ασθενείς)

Ακόμη, πολλοί ασθενείς παραπέμπονται για οριστική ογκολογική θεραπεία, καθώς τα κριτήρια μη εξαιρεσιμότητας δεν είναι καθολικά εφαρμόσιμα. Επιπλέον η επανεκτίμηση των ασθενών μετά από την αρχική χημειοθεραπεία συχνά υποβαθμίζεται με αποτέλεσμα συχνά ένα υποσύνολο των ασθενών με ικανοποιητική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία να χάνει το θεραπευτικό παράθυρο για χειρουργική εκτομή και παράταση του χρόνου ζωής.

Η έλλειψη οργανωμένων πιστοποιημένων τριτοβάθμιων κέντρων και η ένδεια χειρουργών με εξειδίκευση στην ηπατική χειρουργική ειδικά στην επαρχία μειώνει περεταίρω τον αριθμό των ασθενών που τελικά αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά , όπως σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο.

Σχετικά με την καταγραφή των δεδομένων, αυτή έχει τους περιορισμούς της αναδρομικότητας όπως ελλιπή στοιχεία ,διαφορετικοί θεράποντες ,σε διάρκεια πολλών ετών που καθιστά την ομοιογένεια του δείγματος προβληματική. Δεδομένης της απουσίας μίας κοινής βάσης δεδομένων σε όλο το ΕΣΥ ώστε να μπορεί να γίνεται ηλεκτρονικά η παρακολούθηση όλης της πορείας του ασθενούς, συχνά τμήματα της θεραπείας παρέμεναν ασαφή η βασίζονταν ειδικά στο παρελθόν σε απλά ενημερωτικά σημειώματα. Επιπλέον η έλλειψη μηχανοργάνωσης και ηλεκτρονικής καταγραφής στα ελληνικά νοσοκομεία πριν τη δεκαετία του 2010 , καθιστά δύσκολη τη συλλογή και αξιοπιστία των πληροφοριών για αυτή τη χρονική περίοδο. Τέλος, τα στοιχεία επικοινωνίας των ασθενών ορισμένες φορές μεταβάλλονται ενώ άλλοι διακόπτουν

οποιαδήποτε θεραπεία αυτοβούλως αρνούμενοι να ακολουθήσουν το ιατρικό πρωτόκολλο με αποτέλεσμα να είναι αδύνατη η επικοινωνία μαζί τους.

6. Προτάσεις – Στόχοι μελλοντικής έρευνας

Όπως φάνηκε από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που έγινε, η πλειοψηφία των ερευνών και μεταanalύσεων διαπιστώνει την εφάμιλλη αξία των δύο μεθόδων (ταυτόχρονης αντιμετώπισης έναντι πρώτα του πρωτοπαθούς) στην αντιμετώπιση των ασθενών με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο. Πρόταση αποτελεί η δημιουργία ενός εθνικού κέντρου καταγραφής ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο . Εκτός από τη διευκόλυνση των ίδιων των ασθενών και των ιατρών με την ύπαρξη ενός συστήματος όπου οι θεραπείες , οι απεικονιστικές εξετάσεις η πορεία της νόσου των ασθενών θα είναι προσβάσιμη στους θεράποντες ιατρούς , θα μπορέσει να υπάρξει μια εθνική βάση καταγραφής ασθενών για την υλοποίηση πρωτοκόλλων και τη διεξαγωγή προοπτικών μελετών με ικανό αριθμό ασθενών ώστε να φτάσουν σε στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα προς όφελος των ιδίων των ασθενών από την επιστημονική κοινότητα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ABBOTT, D. E., CANTOR, S. B., HU, C. Y., ALOIA, T. A., YOU, Y. N., NGUYEN, S. & CHANG, G. J. 2012. Optimizing clinical and economic outcomes of surgical therapy for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. *J Am Coll Surg*, 215, 262-70.
- ADAM, R., DE GRAMONT, A., FIGUERAS, J., KOKUDO, N., KUNSTLINGER, F., LOYER, E., POSTON, G., ROUGIER, P., RUBBIA-BRANDT, L., SOBRERO, A., TEH, C., TEJPAR, S., VAN CUTSEM, E., VAUTHEY, J. N., PAHLMAN, L. & OF THE, E. G. 2015. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*, 41, 729-41.
- ADAM, R., DELVART, V., PASCAL, G., VALEANU, A., CASTAING, D., AZOULAY, D., GIACCHETTI, S., PAULE, B., KUNSTLINGER, F., GHEMARD, O., LEVI, F. & BISMUTH, H. 2004. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*, 240, 644-57; discussion 657-8.
- AKINWANDE, O., MILLER, A., HAYES, D., O'HARA, R., TOMALTY, D. & MARTIN, R. C. 2014. Concomitant capecitabine with hepatic delivery of drug eluting beads in metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res*, 34, 7239-45.
- ALBERT, M., KIEFER, M. V., SUN, W., HALLER, D., FRAKER, D. L., TUIITE, C. M., STAVROPOULOS, S. W., MONDSCHIEIN, J. I. & SOULEN, M. C. 2011. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer*, 117, 343-52.
- ALBERTS, S. R., HORVATH, W. L., STERNFELD, W. C., GOLDBERG, R. M., MAHONEY, M. R., DAKHIL, S. R., LEVITT, R., ROWLAND, K., NAIR, S., SARGENT, D. J. & DONOHUE, J. H. 2005. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol*, 23, 9243-9.
- ALIBERTI, C., FIORENTINI, G., MUZZIO, P. C., POMERRI, F., TILLI, M., DALLARA, S. & BENEÀ, G. 2011. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC Bead(R), drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res*, 31, 4581-7.
- ANDREOU, A., ALOIA, T. A., BROUQUET, A., DICKSON, P. V., ZIMMITTI, G., MARU, D. M., KOPETZ, S., LOYER, E. M., CURLEY, S. A., ABDALLA, E. K. & VAUTHEY, J. N. 2013. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg*, 257, 1079-88.
- ANDRES, A., TOSO, C., ADAM, R., BARROSO, E., HUBERT, C., CAPUSSOTTI, L., GERSTEL, E., ROTH, A., MAJNO, P. E. & MENTHA, G. 2012. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg*, 256, 772-8; discussion 778-9.
- BALACHANDRAN, V. P., ARORA, A., GONEN, M., ITO, H., TURCOTTE, S., SHIA, J., VIALE, A., SNOEREN, N., VAN HOOFF, S. R., RINKES, I. H., ADAM, R., KINGHAM, T. P., ALLEN, P. J., DEMATTEO, R. P., JARNAGIN, W. R. & D'ANGELICA, M. I. 2016. A Validated Prognostic Multigene Expression Assay for Overall Survival in Resected Colorectal Cancer Liver Metastases. *Clin Cancer Res*, 22, 2575-82.
- BALTATZIS, M., CHAN, A. K., JEGATHEESWARAN, S., MASON, J. M. & SIRIWARDENA, A. K. 2016. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur J Surg Oncol*, 42, 159-65.

- BENHAIM, L., EL HAJJAM, M., MALAFOSSE, R., SELLIER, J., JULIE, C., BEAUCHET, A., NORDLINGER, B. & PESCHAUD, F. 2018. Radiofrequency ablation for colorectal cancer liver metastases initially greater than 25 mm but downsized by neo-adjuvant chemotherapy is associated with increased rate of local tumor progression. *HPB (Oxford)*, 20, 76-82.
- BONNEY, G. K., COLDHAM, C., ADAM, R., KAISER, G., BARROSO, E., CAPUSSOTTI, L., LAURENT, C., VERHOEF, C., NUZZO, G., ELIAS, D., LAPOINTE, R., HUBERT, C., LOPEZ-BEN, S., KRAWCZYK, M. & MIRZA, D. F. 2015. Role of neoadjuvant chemotherapy in resectable synchronous colorectal liver metastasis; An international multi-center data analysis using LiverMetSurvey. *J Surg Oncol*, 111, 716-24.
- BROUQUET, A., MORTENSON, M. M., VAUTHEY, J. N., RODRIGUEZ-BIGAS, M. A., OVERMAN, M. J., CHANG, G. J., KOPETZ, S., GARRETT, C., CURLEY, S. A. & ABDALLA, E. K. 2010. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg*, 210, 934-41.
- CAPUSSOTTI, L., VIGANO, L., FERRERO, A., LO TESORIERE, R., RIBERO, D. & POLASTRI, R. 2007. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol*, 14, 1143-50.
- CAUCHY, F., AUSSILHOU, B., DOKMAK, S., FUKS, D., GAUJOUX, S., FARGES, O., FAIVRE, S., LEPILLE, D. & BELGHITI, J. 2012. Reappraisal of the risks and benefits of major liver resection in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 256, 746-52; discussion 752-4.
- CETIN, B., BILGETEKIN, I., CENGİZ, M. & OZET, A. 2018. Managing Synchronous Liver Metastases in Colorectal Cancer. *Indian J Surg Oncol*, 9, 461-471.
- CETIN, B., KAPLAN, M. A., BERK, V., TUFAN, G., BENEKLI, M., ISIKDOGAN, A., OZKAN, M., COSKUN, U. & BUYUKBERBER, S. 2013. Bevacizumab-containing chemotherapy is safe in patients with unresectable metastatic colorectal cancer and a synchronous asymptomatic primary tumor. *Jpn J Clin Oncol*, 43, 28-32.
- CHOW, F. C. & CHOK, K. S. 2019. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol*, 11, 150-172.
- CHUA, H. K., SONDENAA, K., TSIOTOS, G. G., LARSON, D. R., WOLFF, B. G. & NAGORNEY, D. M. 2004. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum*, 47, 1310-6.
- CIRIA, R., GOMEZ-LUQUE, I., OCANA, S., CIPRIANI, F., HALLS, M., BRICENO, J., OKUDA, Y., TROISI, R., ROTELLAR, F., SOUBRANE, O. & ABU HILAL, M. 2019. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing the Short- and Long-Term Outcomes for Laparoscopic and Open Liver Resections for Hepatocellular Carcinoma: Updated Results from the European Guidelines Meeting on Laparoscopic Liver Surgery, Southampton, UK, 2017. *Ann Surg Oncol*, 26, 252-263.
- CONRAD, C., VAUTHEY, J. N., MASAYUKI, O., SHETH, R. A., YAMASHITA, S., PASSOT, G., BAILEY, C. E., ZORZI, D., KOPETZ, S., ALOIA, T. A. & YOU, Y. N. 2017. Individualized Treatment Sequencing Selection Contributes to Optimized Survival in Patients with Rectal Cancer and Synchronous Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*, 24, 3857-3864.
- CORREA-GALLEGO, C., FONG, Y., GONEN, M., D'ANGELICA, M. I., ALLEN, P. J., DEMATTEO, R. P., JARNAGIN, W. R. & KINGHAM, T. P. 2014. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*, 21, 4278-83.
- D'ANGELICA, M. I., CORREA-GALLEGO, C., PATY, P. B., CERCEK, A., GEWIRTZ, A. N., CHOU, J. F., CAPANU, M., KINGHAM, T. P., FONG, Y., DEMATTEO, R. P., ALLEN, P. J., JARNAGIN, W. R. & KEMENY, N. 2015. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic

- chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg*, 261, 353-60.
- DE HAAS, R. J., ADAM, R., WICHERTS, D. A., AZOULAY, D., BISMUTH, H., VIBERT, E., SALLOUM, C., PERDIGAO, F., BENKABBOU, A. & CASTAING, D. 2010. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg*, 97, 1279-89.
- DEMICHELI, R., RETSKY, M. W., HRUSHESKY, W. J., BAUM, M. & GUKAS, I. D. 2008. The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations. *Ann Oncol*, 19, 1821-8.
- DERVENIS, C., XYNOS, E., SOTIROPOULOS, G., GOUVAS, N., BOUKOVINAS, I., AGALIANOS, C., ANDROULAKIS, N., ATHANASIADIS, A., CHRISTODOULOU, C., CHRYSOU, E., EMMANOUILIDIS, C., GEORGIOU, P., KARACHALIOU, N., KATOPODI, O., KOUNTOURAKIS, P., KYRIAZANOS, I., MAKATSORIS, T., PAPAKOSTAS, P., PAPAMICHAEL, D., PECHLIVANIDES, G., PENTHEROUDAKIS, G., PILPIDIS, I., SGOUROS, J., TEKKIS, P., TRIANTOPOULOU, C., TZARDI, M., VASSILIOU, V., VINI, L., XYNOGALOS, S., ZIRAS, N. & SOUGLAKOS, J. 2016. Clinical practice guidelines for the management of metastatic colorectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Ann Gastroenterol*, 29, 390-416.
- DUELAND, S., GUREN, T. K., HAGNESS, M., GLIMELIUS, B., LINE, P. D., PFEIFFER, P., FOSS, A. & TVEIT, K. M. 2015. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg*, 261, 956-60.
- ESPOSITO, F., LIM, C., SA CUNHA, A., PESSAUX, P., NAVARRO, F., AZOULAY, D. & FRENCH COLORECTAL LIVER METASTASES WORKING GROUP, A. F. D. C. 2018. Primary Tumor Versus Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Liver Metastases: An Association Francaise de Chirurgie (AFC) Multicenter-Based Study with Propensity Score Analysis. *World J Surg*, 42, 4046-4053.
- FALCONE, A., RICCI, S., BRUNETTI, I., PFANNER, E., ALLEGRI, G., BARBARA, C., CRINO, L., BENEDETTI, G., EVANGELISTA, W., FANCHINI, L., CORTESI, E., PICONE, V., VITELLO, S., CHIARA, S., GRANETTO, C., PORCILE, G., FIORETTO, L., ORLANDINI, C., ANDREUCETTI, M. & MASI, G. 2007. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*, 25, 1670-6.
- FEO, L., POLCINO, M. & NASH, G. M. 2017. Resection of the Primary Tumor in Stage IV Colorectal Cancer: When Is It Necessary? *Surg Clin North Am*, 97, 657-669.
- FIORENTINI, G., ALIBERTI, C., TILLI, M., MULAZZANI, L., GRAZIANO, F., GIORDANI, P., MAMBRINI, A., MONTAGNANI, F., ALESSANDRONI, P., CATALANO, V. & COSCHIERA, P. 2012. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res*, 32, 1387-95.
- FOLPRECHT, G., GRUENBERGER, T., BECHSTEIN, W. O., RAAB, H. R., LORDICK, F., HARTMANN, J. T., LANG, H., FRILLING, A., STOEHLMACHER, J., WEITZ, J., KONOPKE, R., STROSZCZYNSKI, C., LIERSCH, T., OCKERT, D., HERRMANN, T., GOEKKURT, E., PARISI, F. & KOHNE, C. H. 2010. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 11, 38-47.
- FUKAMI, Y., KANEOKA, Y., MAEDA, A., TAKAYAMA, Y., ONOE, S. & ISOGAI, M. 2016. Simultaneous resection for colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Surg Today*, 46, 176-82.

- GASSER, E., BRAUNWARTH, E., RIEDMANN, M., CARDINI, B., FADINGER, N., PRESL, J., KLIESER, E., ELLMERER, P., DUPRE, A., IMAI, K., MALIK, H., BABA, H., ULMER, H., SCHNEEBERGER, S., OFNER, D., DINNEWITZER, A., STATTNER, S. & PRIMAVESI, F. 2019. Primary tumour location affects survival after resection of colorectal liver metastases: A two-institutional cohort study with international validation, systematic meta-analysis and a clinical risk score. *PLoS One*, 14, e0217411.
- GAVRIILIDIS, P., SUTCLIFFE, R. P., HODSON, J., MARUDANAYAGAM, R., ISAAC, J., AZOULAY, D. & ROBERTS, K. J. 2018. Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*, 20, 11-19.
- GHIASLOO, M., PAVLENKO, D., VERHAEGHE, M., VAN LANGENHOVE, Z., UYTTEBROEK, O., BERARDI, G., TROISI, R. I. & CEELEN, W. 2020. Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*.
- HAMADY, Z. Z., LODGE, J. P., WELSH, F. K., TOOGOOD, G. J., WHITE, A., JOHN, T. & REES, M. 2014. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg*, 259, 543-8.
- HAMED, O. H., BHAYANI, N. H., ORTENZI, G., KAIFI, J. T., KIMCHI, E. T., STAVELEY-O'CARROLL, K. F. & GUSANI, N. J. 2013. Simultaneous colorectal and hepatic procedures for colorectal cancer result in increased morbidity but equivalent mortality compared with colorectal or hepatic procedures alone: outcomes from the National Surgical Quality Improvement Program. *HPB (Oxford)*, 15, 695-702.
- HASEGAWA, K., SAIURA, A., TAKAYAMA, T., MIYAGAWA, S., YAMAMOTO, J., IJICHI, M., TERUYA, M., YOSHIMI, F., KAWASAKI, S., KOYAMA, H., OBA, M., TAKAHASHI, M., MIZUNUMA, N., MATSUYAMA, Y., WATANABE, T., MAKUUCHI, M. & KOKUDO, N. 2016. Adjuvant Oral Uracil-Tegafur with Leucovorin for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*, 11, e0162400.
- HOF, J., JOOSTEN, H. J., HAVENGA, K. & DE JONG, K. P. 2018. Radiofrequency ablation is beneficial in simultaneous treatment of synchronous liver metastases and primary colorectal cancer. *PLoS One*, 13, e0193385.
- HOSEIN, P. J., ECHENIQUE, A., LOAIZA-BONILLA, A., FROUD, T., BARBERY, K., ROCHA LIMA, C. M., YRIZARRY, J. M. & NARAYANAN, G. 2014. Percutaneous irreversible electroporation for the treatment of colorectal cancer liver metastases with a proposal for a new response evaluation system. *J Vasc Interv Radiol*, 25, 1233-1239.e2.
- HUO, Y. R. & ESLICK, G. D. 2015. Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*, 26, 1139-1146.e2.
- HURWITZ, H., FEHRENBACHER, L., NOVOTNY, W., CARTWRIGHT, T., HAINSWORTH, J., HEIM, W., BERLIN, J., BARON, A., GRIFFING, S., HOLMGREN, E., FERRARA, N., FYFE, G., ROGERS, B., ROSS, R. & KABBINAVAR, F. 2004. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350, 2335-42.
- IHNAT, P., SKACELIKOVA, E., VAVRA, P., JONSZTA, T., IHNAT RUDINSKA, L. & TOMASKOVA, H. 2020. Novel strategy in the treatment of liver metastases - Hepatic resection combined with stereotactic body radiotherapy. *Asian J Surg*.
- INOUE, Y., IMAI, Y., OSUMI, W., SHIMIZU, T., ASAKUMA, M., HIROKAWA, F., HAYASHI, M. & UCHIYAMA, K. 2017. What is the Optimal Timing for Liver Surgery of Resectable Synchronous Liver Metastases from Colorectal Cancer? *Am Surg*, 83, 45-53.
- JOHN, S. K., ROBINSON, S. M., REHMAN, S., HARRISON, B., VALLANCE, A., FRENCH, J. J., JAQUES, B. C., CHARNLEY, R. M., MANAS, D. M. & WHITE, S. A. 2013. Prognostic factors and

- survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study. *Dig Surg*, 30, 293-301.
- KAIBORI, M., IWAMOTO, S., ISHIZAKI, M., MATSUI, K., SAITO, T., YOSHIOKA, K., HAMADA, Y. & KWON, A. H. 2010. Timing of resection for synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Dig Dis Sci*, 55, 3262-70.
- KANAT, O. 2016. Current treatment options for patients with initially unresectable isolated colorectal liver metastases. *World J Clin Oncol*, 7, 9-14.
- KANEMITSU, Y., KATO, T., SHIMIZU, Y., INABA, Y., SHIMADA, Y., NAKAMURA, K., SATO, A., MORIYA, Y. & COLORECTAL CANCER STUDY GROUP OF JAPAN CLINICAL ONCOLOGY, G. 2009. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. *Jpn J Clin Oncol*, 39, 406-9.
- KELLY, R. J., KEMENY, N. E. & LEONARD, G. D. 2005. Current strategies using hepatic arterial infusion chemotherapy for the treatment of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 5, 166-74.
- KEMENY, N. E., MELENDEZ, F. D., CAPANU, M., PATY, P. B., FONG, Y., SCHWARTZ, L. H., JARNAGIN, W. R., PATEL, D. & D'ANGELICA, M. 2009. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*, 27, 3465-71.
- KESMODEL, S. B., ELLIS, L. M., LIN, E., CHANG, G. J., ABDALLA, E. K., KOPETZ, S., VAUTHEY, J. N., RODRIGUEZ-BIGAS, M. A., CURLEY, S. A. & FEIG, B. W. 2008. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*, 26, 5254-60.
- KRON, P., LINECKER, M., JONES, R. P., TOOGOOD, G. J., CLAVIEN, P. A. & LODGE, J. P. A. 2019. Ablation or Resection for Colorectal Liver Metastases? A Systematic Review of the Literature. *Front Oncol*, 9, 1052.
- KUMAR, R., DENNISON, A. R., ROBERTSON, V., JONES, M. J., NEAL, C. P. & GARCEA, G. 2018. Clinical risk scores in the current era of neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *ANZ J Surg*, 88, E16-E20.
- LE SOUDER, E., AZIN, A., WOOD, T., HIRPARA, D., ELNAHAS, A., CLEARY, S., WEI, A., WALKER, R., PARSYAN, A., CHADI, S. & QUERESHY, F. 2018. The effect of a simultaneous versus a staged resection of metastatic colorectal cancer on time to adjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol*, 118, 86-94.
- LEHMANN, K., RICKENBACHER, A., WEBER, A., PESTALOZZI, B. C. & CLAVIEN, P. A. 2012. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg*, 255, 237-47.
- LI, Y., BI, X., ZHAO, J., HUANG, Z., ZHOU, J., LI, Z., ZHANG, Y., ZHAO, H. & CAI, J. 2016. Simultaneous hepatic resection benefits patients with synchronous colorectal cancer liver metastases. *Chin J Cancer Res*, 28, 528-535.
- LIM, C., DOUSSOT, A., OSSEIS, M., SALLOUM, C., GOMEZ GAVARA, C., COMPAGNON, P., BRUNETTI, F., CALDERARO, J. & AZOULAY, D. 2016. Primary Tumor Versus Liver-First Strategy in Patients with Stage IVA Colorectal Cancer: A Propensity Score Analysis of Long-term Outcomes and Recurrence Pattern. *Ann Surg Oncol*, 23, 3024-32.
- LYKOUKIS, P. M., O'REILLY, D., NASTOS, K. & FUSAI, G. 2014. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 101, 605-12.
- MAGOULIOTIS, D. E., TZOVARAS, G., DIAMANTIS, A., TASIPOULOU, V. S. & ZACHAROULIS, D. 2020. A meta-analysis of liver-first versus classical strategy for synchronous colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis*, 35, 537-546.

- MANN 2004. <mann2004.pdf>.
- MARTIN, R. C., 2ND, AUGENSTEIN, V., REUTER, N. P., SCOGGINS, C. R. & MCMASTERS, K. M. 2009. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg*, 208, 842-50; discussion 850-2.
- MARTIN, R. C., 2ND, SCOGGINS, C. R., SCHREEDER, M., RILLING, W. S., LAING, C. J., TATUM, C. M., KELLY, L. R., GARCIA-MONACO, R. D., SHARMA, V. R., CROCENZI, T. S. & STRASBERG, S. M. 2015. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer*, 121, 3649-58.
- MAYO, S. C., PULITANO, C., MARQUES, H., LAMELAS, J., WOLFGANG, C. L., DE SAUSSURE, W., CHOTI, M. A., GINDRAT, I., ALDRIGHETTI, L., BARROSSO, E., MENTHA, G. & PAWLIK, T. M. 2013. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg*, 216, 707-16; discussion 716-8.
- MENTHA, G., MAJNO, P. E., ANDRES, A., RUBBIA-BRANDT, L., MOREL, P. & ROTH, A. D. 2006. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*, 93, 872-8.
- MITRY, E., FIELDS, A. L., BLEIBERG, H., LABIANCA, R., PORTIER, G., TU, D., NITTI, D., TORRI, V., ELIAS, D., O'CALLAGHAN, C., LANGER, B., MARTIGNONI, G., BOUCHE, O., LAZORTHES, F., VAN CUTSEM, E., BEDENNE, L., MOORE, M. J. & ROUGIER, P. 2008. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol*, 26, 4906-11.
- MORIS, D., TSILIMIGRAS, D. I., MACHAIRAS, N., MERATH, K., CERULLO, M., HASEMAKI, N., PRODROMIDOU, A., CLOYD, J. M. & PAWLIK, T. M. 2019. Laparoscopic synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol*, 119, 30-39.
- MOUG, S. J., SMITH, D., LEEN, E., ROXBURGH, C. & HORGAN, P. G. 2010. Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: a case matched study. *Eur J Surg Oncol*, 36, 365-70.
- NASTI, G., PICCIRILLO, M. C., IZZO, F., OTTAIANO, A., ALBINO, V., DELRIO, P., ROMANO, C., GIORDANO, P., LASTORIA, S., CARACO, C., DE LUTIO DI CASTELGUIDONE, E., PALAIA, R., DANIELE, G., ALOJ, L., ROMANO, G. & IAFFAIOLI, R. V. 2013. Neoadjuvant FOLFIRI+bevacizumab in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer: a phase 2 trial. *Br J Cancer*, 108, 1566-70.
- NORDLINGER, B., SORBYE, H., GLIMELIUS, B., POSTON, G. J., SCHLAG, P. M., ROUGIER, P., BECHSTEIN, W. O., PRIMROSE, J. N., WALPOLE, E. T., FINCH-JONES, M., JAECK, D., MIRZA, D., PARKS, R. W., COLLETTE, L., PRAET, M., BETHE, U., VAN CUTSEM, E., SCHEITHAUER, W. & GRUENBERGER, T. 2008. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 371, 1007-1016.
- OKUNO, M., HATANO, E., KASAI, Y., NISHIO, T., SEO, S., TAURA, K., YASUCHIKA, K., NITTA, T., MORI, A., OKAJIMA, H., KAIDO, T., HASEGAWA, S., MATSUMOTO, S., SAKAI, Y. & UEMOTO, S. 2016. Feasibility of the liver-first approach for patients with initially unresectable and not optimally resectable synchronous colorectal liver metastases. *Surg Today*, 46, 721-8.
- PAN, Z., PENG, J., LIN, J., CHEN, G., WU, X., LU, Z., DENG, Y., ZHAO, Y., SUI, Q. & WAN, D. 2018. Is there a survival benefit from adjuvant chemotherapy for patients with liver oligometastases from colorectal cancer after curative resection? *Cancer Commun (Lond)*, 38, 29.

- PATRONO, D., PARALUPPI, G., PERINO, M., PALISI, M., MIGLIARETTI, G., BERCHIALLA, P., ROMAGNOLI, R. & SALIZZONI, M. 2014. Posthepatectomy liver failure after simultaneous versus staged resection of colorectal cancer and synchronous hepatic metastases. *G Chir*, 35, 86-93.
- PAWLIK, T. M., SCOGGINS, C. R., ZORZI, D., ABDALLA, E. K., ANDRES, A., ENG, C., CURLEY, S. A., LOYER, E. M., MURATORE, A., MENTHA, G., CAPUSSOTTI, L. & VAUTHEY, J. N. 2005. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*, 241, 715-22, discussion 722-4.
- PEETERS, C. F., DE WAAL, R. M., WOBBS, T. & RUERS, T. J. 2008. Metastatic dormancy imposed by the primary tumor: does it exist in humans? *Ann Surg Oncol*, 15, 3308-15.
- PEETERS, M., TABERNERO, J., DOUILLARD, J. Y., SIENA, S., DAVISON, C., BRAUN, S., SIDHU, R. & ÖHRLING, K. 2013. MC13-0022 Resection rates and survival in patients with wild-type KRAS/NRAS metastatic colorectal cancer and liver metastases: Data from the PRIME study. *European Journal of Cancer*, 49, S17-S18.
- PETRELLI, F., COMITO, T., BARNI, S., PANCERA, G., SCORSETTI, M. & GHIDINI, A. 2018. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. *Radiother Oncol*, 129, 427-434.
- PETROWSKY, H., GONEN, M., JARNAGIN, W., LORENZ, M., DEMATTEO, R., HEINRICH, S., ENCKE, A., BLUMGART, L. & FONG, Y. 2002. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg*, 235, 863-71.
- PRIMROSE, J., FALK, S., FINCH-JONES, M., VALLE, J., O'REILLY, D., SIRIWARDENA, A., HORNBUCKLE, J., PETERSON, M., REES, M., IVESON, T., HICKISH, T., BUTLER, R., STANTON, L., DIXON, E., LITTLE, L., BOWERS, M., PUGH, S., GARDEN, O. J., CUNNINGHAM, D., MAUGHAN, T. & BRIDGEWATER, J. 2014. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 15, 601-11.
- RATTI, F., FIORENTINI, G., CIPRIANI, F., CATENA, M., PAGANELLI, M. & ALDRIGHETTI, L. 2018. Laparoscopic vs Open Surgery for Colorectal Liver Metastases. *JAMA Surg*, 153, 1028-1035.
- REDDY, S. K., PAWLIK, T. M., ZORZI, D., GLEISNER, A. L., RIBERO, D., ASSUMPCAIO, L., BARBAS, A. S., ABDALLA, E. K., CHOTI, M. A., VAUTHEY, J. N., LUDWIG, K. A., MANTYH, C. R., MORSE, M. A. & CLARY, B. M. 2007. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*, 14, 3481-91.
- RUERS, T., PUNT, C., VAN COEVORDEN, F., PIERIE, J. P., BOREL-RINKES, I., LEDERMANN, J. A., POSTON, G., BECHSTEIN, W., LENTZ, M. A., MAUER, M., VAN CUTSEM, E., LUTZ, M. P. & NORDLINGER, B. 2012. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol*, 23, 2619-26.
- SABBAGH, C., COSSE, C., RAVOLOLONIAINA, T., CHAUFFERT, B., JOLY, J. P., MAUVAIS, F. & REGIMBEAU, J. M. 2015. Oncological strategies for middle and low rectal cancer with synchronous liver metastases. *Int J Surg*, 23, 186-93.
- SADOT, E., GROOT KOERKAMP, B., LEAL, J. N., SHIA, J., GONEN, M., ALLEN, P. J., DEMATTEO, R. P., KINGHAM, T. P., KEMENY, N., BLUMGART, L. H., JARNAGIN, W. R. & D'ANGELICA, M. I. 2015. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for

- metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? *Ann Surg*, 262, 476-85; discussion 483-5.
- SALTZ, L. B., CLARKE, S., DIAZ-RUBIO, E., SCHEITHAUER, W., FIGER, A., WONG, R., KOSKI, S., LICHINITSER, M., YANG, T. S., RIVERA, F., COUTURE, F., SIRZEN, F. & CASSIDY, J. 2008. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 26, 2013-9.
- SALVADOR-ROSES, H., LOPEZ-BEN, S., PLANELLAS, P., CANALS, E., CASELLAS-ROBERT, M., FARRES, R., RAMOS, E., CODINA-CAZADOR, A. & FIGUERAS, J. 2018. Treatment strategies for rectal cancer with synchronous liver metastases: surgical and oncological outcomes with propensity-score analysis. *Clin Transl Oncol*, 20, 221-229.
- SASAKI, K., ANDREATOS, N., MARGONIS, G. A., HE, J., WEISS, M., JOHNSTON, F., WOLFGANG, C., ANTONIOU, E., PIKOULIS, E. & PAWLIK, T. M. 2016. The prognostic implications of primary colorectal tumor location on recurrence and overall survival in patients undergoing resection for colorectal liver metastasis. *J Surg Oncol*, 114, 803-809.
- SCHEER, M. G., SLOOTS, C. E., VAN DER WILT, G. J. & RUERS, T. J. 2008. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol*, 19, 1829-35.
- SHE, W. H., CHAN, A. C., POON, R. T., CHEUNG, T. T., CHOK, K. S., CHAN, S. C. & LO, C. M. 2015. Defining an optimal surgical strategy for synchronous colorectal liver metastases: staged versus simultaneous resection? *ANZ J Surg*, 85, 829-33.
- SILBERHUMER, G. R., PATY, P. B., DENTON, B., GUILLEM, J., GONEN, M., ARAUJO, R. L. C., NASH, G. M., TEMPLE, L. K., ALLEN, P. J., DEMATTEO, R. P., WEISER, M. R., WONG, W. D., JARNAGIN, W. R., D'ANGELICA, M. I. & FONG, Y. 2016. Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer. *Surgery*, 160, 67-73.
- STURESSON, C., VALDIMARSSON, V. T., BLOMSTRAND, E., ERIKSSON, S., NILSSON, J. H., SYK, I. & LINDELL, G. 2017. Liver-first strategy for synchronous colorectal liver metastases - an intention-to-treat analysis. *HPB (Oxford)*, 19, 52-58.
- TAN, M. C., BUTTE, J. M., GONEN, M., KEMENY, N., FONG, Y., ALLEN, P. J., KINGHAM, T. P., DEMATTEO, R. P., JARNAGIN, W. R. & D'ANGELICA, M. I. 2013. Prognostic significance of early recurrence: a conditional survival analysis in patients with resected colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford)*, 15, 803-13.
- TANAKA, K., MURAKAMI, T., MATSUO, K., HIROSHIMA, Y., ENDO, I., ICHIKAWA, Y., TAGURI, M. & KODA, K. 2015. Preliminary results of 'liver-first' reverse management for advanced and aggressive synchronous colorectal liver metastases: a propensity-matched analysis. *Dig Surg*, 32, 16-22.
- TANAKA, K., SHIMADA, H., MATSUO, K., NAGANO, Y., ENDO, I., SEKIDO, H. & TOGO, S. 2004. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery*, 136, 650-9.
- THELEN, A., JONAS, S., BENCKERT, C., SPINELLI, A., LOPEZ-HANNINEN, E., RUDOLPH, B., NEUMANN, U. & NEUHAUS, P. 2007. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 22, 1269-76.
- TINGUELY, P., DAL, G., BOTTAI, M., NILSSON, H., FREEDMAN, J. & ENGSTRAND, J. 2020. Microwave ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases - A propensity score analysis from a population-based nationwide registry. *Eur J Surg Oncol*, 46, 476-485.
- TOHME, S., SIMMONS, R. L. & TSUNG, A. 2017. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. *Cancer Res*, 77, 1548-1552.

- TRANCHART, H., CHIRICA, M., FARON, M., BALLADUR, P., LEFEVRE, L. B., SVRCEK, M., DE GRAMONT, A., TIRET, E. & PAYE, F. 2013. Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: reappraisal in the era of modern chemotherapy. *World J Surg*, 37, 2647-54.
- VALDIMARSSON, V. T., SYK, I., LINDELL, G., NOREN, A., ISAKSSON, B., SANDSTROM, P., RIZELL, M., ARDNOR, B. & STURESSON, C. 2018. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden. *HPB (Oxford)*, 20, 441-447.
- VALLANCE, A. E., VAN DER MEULEN, J., KURYBA, A., CHARMAN, S. C., BOTTERILL, I. D., PRASAD, K. R., HILL, J., JAYNE, D. G. & WALKER, K. 2018. The timing of liver resection in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases: a population-based study of current practice and survival. *Colorectal Dis*, 20, 486-495.
- VAN CUTSEM, E., CERVANTES, A., ADAM, R., SOBRERO, A., VAN KRIEKEN, J. H., ADERKA, D., ARANDA AGUILAR, E., BARDELLI, A., BENSON, A., BODOKY, G., CIARDIELLO, F., D'HOORE, A., DIAZ-RUBIO, E., DOUILLARD, J. Y., DUCREUX, M., FALCONE, A., GROTHEY, A., GRUENBERGER, T., HAUSTERMANS, K., HEINEMANN, V., HOFF, P., KOHNE, C. H., LABIANCA, R., LAURENT-PUIG, P., MA, B., MAUGHAN, T., MURO, K., NORMANNO, N., OSTERLUND, P., OYEN, W. J., PAPAMICHAEL, D., PENTHEROUDAKIS, G., PFEIFFER, P., PRICE, T. J., PUNT, C., RICKE, J., ROTH, A., SALAZAR, R., SCHEITHAUER, W., SCHMOLL, H. J., TABERNEIRO, J., TAIEB, J., TEJPAR, S., WASAN, H., YOSHINO, T., ZANAN, A. & ARNOLD, D. 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 27, 1386-422.
- VAN CUTSEM, E., CERVANTES, A., NORDLINGER, B., ARNOLD, D. & GROUP, E. G. W. 2014. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 Suppl 3, iii1-9.
- VAN DER POOL, A. E., DE WILT, J. H., LALMAHOMED, Z. S., EGGERMONT, A. M., IJZERMANS, J. N. & VERHOEF, C. 2010. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br J Surg*, 97, 383-90.
- VERA, R., GONZALEZ-FLORES, E., RUBIO, C., URBANO, J., VALERO CAMPS, M., CIAMPI-DOPAZO, J. J., ORCAJO RINCON, J., MORILLO MACIAS, V., GOMEZ BRACO, M. A. & SUAREZ-ARTACHO, G. 2020. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol*, 22, 647-662.
- VOGL, M., GRUBER, T., O. BALZER, M., KATRIN EICHLER, M., RENATE HAMMERSTINGL, M., STEFAN ZANGOS, M. & J., T. 2009. Repeated Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Liver Metastases of Colorectal Cancer. *Radiology*.
- WANG, X., HERSHMAN, D. L., ABRAMS, J. A., FEINGOLD, D., GRANN, V. R., JACOBSON, J. S. & NEUGUT, A. I. 2007. Predictors of survival after hepatic resection among patients with colorectal liver metastasis. *Br J Cancer*, 97, 1606-12.
- WASAN, H. S., GIBBS, P., SHARMA, N. K., TAIEB, J., HEINEMANN, V., RICKE, J., PEETERS, M., FINDLAY, M., WEAVER, A., MILLS, J., WILSON, C., ADAMS, R., FRANCIS, A., MOSCHANDREAS, J., VIRDEE, P. S., DUTTON, P., LOVE, S., GEBSKI, V., GRAY, A., VAN HAZEL, G., SHARMA, R. A., ADAMS, R., BATEMAN, A., BLESING, C., BROWN, E., CHAU, I., CUMMINS, S., CUNNINGHAM, D., FALK, S., HADAKI, M., HALL, M., HICKISH, T., HORNBUCKLE, J., LOFTS, F., LOWNDES, S., MAYER, A., METCALFE, M., MIDDLETON, G., MILLS, J., MONTAZERI, A., MUIRHEAD, R., POLYCHRONIS, A., PURCELL, C., ROSS, P., SHARMA, R. A., SHERWIN, L., SMITH, D., SOOMAL, R., SWINSON, D., WALTHER, A., WASAN, H., WEAVER, A., WILSON, C., WILSON, G., AMIN, P., ANGELELLI, B., BALOSSO, J.,

- BENY, A., BLOOMGARDEN, D., BOUCHER, E., BROWN, M., BRUCH, H.-R., BUI, J., BURGE, M., CARDACI, G., CARLISLE, J., CHAI, S., CHEN, Y.-J., CHEVALLIER, P., CHUONG, M., CLARKE, S., COVELER, A., CRANINX, M., DELANOIT, T., DELEPORTE, A., ELIADIS, P., FACCHINI, F., FERGUSON, T., FERRANTE, M., FINDLAY, M., FRENETTE, G., FRICK, J., GANJU, V., GAROFALO, M., GEBOES, K., GEHBAUER, G., GEORGE, B., GEVA, R., GIBBS, P., GORDON, M., GREGORY, K., GULEC, S., HANNIGAN, J., VAN HAZEL, G., HECHING, N., HEINEMANN, V., HELMBERGER, T., HENDLISZ, A., HENDRICKX, K., HOLTZMAN, M., et al. 2017. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology*, 18, 1159-1171.
- WEI LIU, JIAN-GUO ZHOU, YI SUN¹, LEI ZHANG & XING, B.-C. 2016. The role of neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*.
- WELSH, F. K., CHANDRAKUMARAN, K., JOHN, T. G., CRESSWELL, A. B. & REES, M. 2016. Propensity score-matched outcomes analysis of the liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 103, 600-6.
- XING, M., KOOBY, D. A., EL-RAYES, B. F., KOKABI, N., CAMACHO, J. C. & KIM, H. S. 2014. Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver--an evidence-based review. *J Surg Oncol*, 110, 182-96.
- XU, D., LIU, X. F., YAN, X. L., WANG, K. & XING, B. C. 2017. Survival prediction in patients with resectable colorectal liver metastases: Clinical risk scores and tumor response to chemotherapy. *Oncol Lett*, 14, 8051-8059.
- YAMAKADO, K., INABA, Y., SATO, Y., YASUMOTO, T., HAYASHI, S., YAMANAKA, T., NOBATA, K., TAKAKI, H. & NAKATSUKA, A. 2017. Radiofrequency Ablation Combined with Hepatic Arterial Chemoembolization Using Degradable Starch Microsphere Mixed with Mitomycin C for the Treatment of Liver Metastasis from Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 40, 560-567.
- YAN, T. D., CHU, F., BLACK, D., KING, D. W. & MORRIS, D. L. 2007. Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases. *World J Surg*, 31, 1496-501.
- YCHOU, M., HOHENBERGER, W., THEZENAS, S., NAVARRO, M., MAUREL, J., BOKEMEYER, C., SHACHAM-SHMUELI, E., RIVERA, F., KWOK-KEUNG CHOI, C. & SANTORO, A. 2009. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol*, 20, 1964-70.
- YOSHIDOME, H., KIMURA, F., SHIMIZU, H., OHTSUKA, M., KATO, A., YOSHITOMI, H., FURUKAWA, K., MITSUHASHI, N., TAKEUCHI, D., IIDA, A. & MIYAZAKI, M. 2008. Interval period tumor progression: does delayed hepatectomy detect occult metastases in synchronous colorectal liver metastases? *J Gastrointest Surg*, 12, 1391-8.
- YOSHIMOTO, T., MORINE, Y., IMURA, S., IKEMOTO, T., IWAHASHI, S., SAITO, Y. U., YAMADA, S., ISHIKAWA, D., TERAOKU, H., YOSHIKAWA, M., HIGASHIJIMA, J., TAKASU, C. & SHIMADA, M. 2017. Maximum Diameter and Number of Tumors as a New Prognostic Indicator of Colorectal Liver Metastases. *In Vivo*, 31, 419-423.
- ZAROOR, L. R., ANAND, S., BILLINGSLEY, K. G., BISSON, W. H., CERCEK, A., CLARKE, M. F., COUSSENS, L. M., GAST, C. E., GELTZELER, C. B., HANSEN, L., KELLEY, K. A., LOPEZ, C. D., RANA, S. R., RUHL, R., TSIKITIS, V. L., VACCARO, G. M., WONG, M. H. & MAYO, S. C. 2017. Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 3, 163-173.

ZHANG, S., GAO, F., LUO, J. & YANG, J. 2010. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis. *Colorectal Dis*, 12, 754-61.