



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche -  
DiSCOG

Direttore: Chiar.mo prof. Fabio Farinati

UOC di Chirurgia Generale 2

Direttore: Chiar.mo prof. Umberto Cillo

TESI DI LAUREA

Termoablazione con microonde nel trattamento delle  
metastasi centimetriche epatiche da tumore del Colon-  
Retto: uno studio retrospettivo

Relatore Chiar.mo prof. Umberto Cillo

Correlatore: Prof. Francesco Enrico D'Amico

Laureanda: Raffaella Castigliero

Anno Accademico 2022/2023



*“Un paziente, molto prima che diventi l’oggetto  
di un’indagine medica, è un semplice  
narratore di storie, un narratore di sofferenze,  
un viaggiatore che si è recato nel paese dei malati.”*



## INDICE

1	RIASSUNTO .....	1
2	INTRODUZIONE .....	5
2.1	Il tumore del colon-retto.....	5
2.1.1	Epidemiologia del tumore del colon-retto.....	5
2.1.2	Fattori di rischio .....	5
2.1.3	Screening e diagnosi .....	5
2.1.4	Staging.....	6
2.1.5	Fattori prognostici .....	8
2.2	Metastasi epatiche da tumore del colon-retto.....	10
2.2.1	Chirurgia resettiva delle CRLM.....	11
2.2.2	Chirurgia ablativa delle CRLM.....	13
2.2.3	Trattamenti locoregionali .....	16
2.2.4	Terapia sistemica.....	18
2.3	Timing del trattamento chirurgico e chemioterapico delle metastasi da tumore del colon retto .....	21
2.3.1	Malattia epatica non resecabile .....	21
2.3.2	Malattia epatica resecabile .....	22
2.3.3	Chemioterapia Preoperatoria: Pro VS Cons.....	23
2.4	Prognosi delle CRLM: stratificazione del rischio di ricorrenza .....	26
4	SCOPO DELLO STUDIO.....	28
5	MATERIALI E METODI .....	29
5.1	Descrizione del disegno di studio e selezione dei pazienti.....	29
5.2	Raccolta dei dati .....	31
5.3	Variabili prese in analisi.....	31
5.4	Tecniche chirurgiche .....	32
5.4.1	Resezione epatica .....	32
5.4.2	Ablazione con Microwave .....	33
5.5	Analisi statistica.....	34

6	RISULTATI .....	35
6.1	Caratteristiche dei pazienti.....	35
6.1.1	Caratteristiche demografiche e anamnestiche .....	35
6.1.2	Caratteristiche del tumore primitivo.....	38
6.1.3	Caratteristiche della malattia metastatica epatica .....	41
6.1.4	Caratteristiche del trattamento delle CRLM.....	42
6.2	Analisi di ricorrenza di malattia epatica .....	50
6.3	Analisi di sopravvivenza.....	54
6.4	Propensity score matching (PSM) .....	57
7	DISCUSSIONE.....	59
8	CONCLUSIONI.....	64
9	BIBLIOGRAFIA.....	65
10	RINGRAZIAMENTI .....	81

## 1 RIASSUNTO

**Presupposti dello studio:** le opzioni terapeutiche per le metastasi epatiche da tumore del colon-retto (CRLM) sono molteplici: l'attuale standard è rappresentato dalla resezione, ove fattibile, associata alla chemioterapia. La chemioterapia sistemica pre-operatoria può essere utilizzata anche in casi di malattia resecabile per la riduzione del volume del tumore. Sebbene la risposta radiologica sia un fattore prognostico positivo, la scomparsa delle CRLM, conosciuta come Disappearing Liver Metastases (DLM), costituisce un dilemma terapeutico: infatti le DLM non sono equivalenti alla cura e, se resecate, l'esame anatomopatologico evidenzia che più dell'80% dei pazienti presentano residuo di malattia o ricorrenza precoce in situ. La termoablazione con microonde (MWA), in associazione con la chemioterapia sistemica e la resezione chirurgica, è un trattamento accettato per le CRLM, ma manca un consenso circa il tempismo ottimale della chirurgia in relazione alla chemioterapia.

**Scopo dello studio:** Lo scopo dello studio è valutare se una chirurgia mininvasiva (resezione laparoscopica e/o MWA) anticipata rispetto alla chemioterapia sistemica presenta la stessa efficacia e sicurezza della chemioterapia seguita da resezione nel trattamento dei pazienti con CRLM oligometastatici, per assicurare un rapido indirizzamento alla chemioterapia ed evitare il fenomeno delle DLM. L'obiettivo primario è il confronto della sopravvivenza libera da malattia (DSF) tra i pazienti che eseguono una chirurgia anticipata rispetto a quelli a cui viene somministrata una chemioterapia pre-operatoria, mentre l'obiettivo secondario è la valutazione dei fattori che influenzano la ricorrenza tra i due gruppi e il confronto della sopravvivenza globale (OS) e i fattori ad essa associati.

**Materiali e metodi:** I pazienti con CRLM resecabili e oligometastatici (meno di 5 lesioni, diametro massimo 3cm) diagnosticate tra il 2010 e il 2022 sono stati analizzati retrospettivamente. Le variabili incluse sono quelle demografiche, anamnestiche, relative al tumore primitivo colico, alle CRLM, al trattamento chirurgico e chemioterapico e alle complicanze. È stata eseguita un'analisi statistica con propensity score matching per identificare DFS, OS e fattori associati.

**Risultati:** Di 131 pazienti, 80 hanno ricevuto una chemioterapia pre-operatoria e 51 hanno eseguito la chirurgia come primo trattamento. Il gruppo chirurgico ha mostrato un tasso di ricorrenza epatica statisticamente inferiore (41% vs 61%,  $p=0,04$ ), senza tuttavia differenze significative in termini di DFS ( $p=0,64$ ) e OS ( $p=0,15$ ). Il numero mediano di lesioni epatiche riscontrate allo staging intraoperatorio paragonato al numero di metastasi che erano presenti alla diagnosi vede una riduzione mediana di 1 metastasi (3 vs 2) nel gruppo chemioterapico, il che conferma il fenomeno delle DLM. Le caratteristiche che si associano alla DFS sono il Radiological Tumor Burden, il numero di metastasi  $>1$  e lo stato mutazionale di KRAS; mentre le caratteristiche che si associano all'OS sono la presenza di ricorrenza epatica o extraepatica, il tempo libero da malattia, le complicanze post-operatorie e il coinvolgimento nodale del tumore primitivo.

**Conclusione:** Il presente lavoro dimostra che la chirurgia resettiva e/o ablativa anticipata rispetto alla chemioterapia nel trattamento di pazienti con CRLM reseccabili è un'opzione che si associa a una minore recidiva epatica, consente di prevenire il fenomeno delle DLM ed è equivalente in termini di DFS e OS alla chemioterapia pre-operatoria. Ulteriori studi prospettici randomizzati saranno necessari per meglio valutare le implicazioni cliniche.



## ABSTRACT

**Background:** There are many available therapies for colorectal liver metastases (CRLM): the current standard of care is represented by resection, when feasible, associated with chemotherapy. Systemic chemotherapy in pre-operative regimen can be used also in resectable cases for downstaging. Although the radiological response is a favorable prognostic factor, complete shrinkage of CRLM, known as disappearing liver metastases (DLM), presents a therapeutic dilemma: DLM is not necessarily equal to cure, and when resected, pathological examination reveals in more than 80% of patients a variable percentage of the tumor as residual disease or early recurrence in situ. Surgical microwave ablation (MWA), combined with systemic chemotherapy and surgical resection, is an accepted treatment for CRLM, but there is no consensus regarding the optimal timing of the surgical treatment relative to systemic therapy.

**Aim of the study:** The purpose of the study is to assess if upfront minimally invasive liver surgery (laparoscopic resection and/or microwave ablation) prior to systemic chemotherapy has the same efficacy and safety, compared with post-chemotherapy surgery, in the treatment of patients with colorectal liver oligometastases. to assure quick addressing at the medical therapy and avoid the disappearing liver metastases phenomenon. As primary endpoint we want to compare disease-free survival (DFS) for patients with CRLM undergoing upfront minimally invasive liver surgery versus upfront systemic chemotherapy, as secondary endpoint we want to evaluate factors affecting recurrence between the two groups, assess overall survival (OS) and prognostic factors associated with survival.

**Materials and Methods:** Patients with oligometastatic resectable CRLM (less than 5 lesions not greater than 3cm) diagnosed between 2010-2022 were retrospectively analyzed. Variables included patient demographics, anamnestic, primary colorectal cancer and CRLM, operational characteristics, chemotherapy, and complication. Statistical analysis with a propensity score matching was performed to identify DSF, OS and associated factors.

**Results:** Of 131 patients, 80 patients receive chemotherapy prior surgery and 51 patients received surgery as first treatment. The surgery-first group showed a significantly lower hepatic-recurrence rate (41% vs 61%,  $p=0,04$ ), with no significant differences in terms of DFS ( $p=0,64$ ) or OS ( $p=0,15$ ). The median number of metastases at the intraoperative staging compared to the number of metastases at the CRLM diagnosis shows a reduction (3 vs 2) in the chemotherapy-first group, confirming the Disappearing Liver Metastases phenomenon. Characteristics highly linked with DFS were Radiological Tumor Burden, more than one metastasis, and KRAS status; while characteristics associated with OS are presence of hepatic or extrahepatic recurrence, disease-free interval, nodal involvement of the primary tumor and the disease-free interval.

**Conclusions:** This work shows that upfront resection and/or ablation in the treatment of resectable and oligometastatic CRLM is associated with lower incidence of hepatic recurrence, prevents the DLM phenomenon and is an equivalent treatment in terms of OS and DFS compared to pre-operative chemotherapy. Further prospective trials are necessary to evaluate the clinical implications.

## **2 INTRODUZIONE**

### **2.1 Il tumore del colon-retto**

#### **2.1.1 Epidemiologia del tumore del colon-retto**

Il tumore del colon retto (CRC) rappresenta la seconda causa di morte più frequente a livello globale e il terzo tumore più diagnosticato al mondo (se non si considerano tumori cutanei). Le stime del GLOBOCAN del 2020 indicano 1,93 milioni di nuovi casi e 0,94 milioni di morti causate da questa patologia (1).

In Italia nel 2022 sono stimate 48100 nuove diagnosi, 21700 decessi, 11500 negli uomini e 10200 nelle donne, con una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi del 65% per gli uomini e 66% per le donne. Sono 513500 i pazienti Italiani che presentano attualmente questo tumore(2).

Tuttavia, l'incidenza dei tumori del colon e del retto sta diminuendo negli ultimi anni: tra il 2005 e il 2014 l'incidenza si è ridotta di circa il 3% all'anno, attestandosi negli USA con un'incidenza di 40 per 100.000 persone. È importante notare che l'incidenza del CRC varia nel mondo, con una variabilità fino a dieci volte. In Australia, Nuova Zelanda, Europa e Nord America, ad esempio, il CRC ha i più alti tassi di incidenza, mentre in Africa e Asia l'incidenza è bassa. Questa variabilità di incidenza riflette il ruolo della dieta e dell'ambiente sullo sviluppo del CRC(3).

#### **2.1.2 Fattori di rischio**

Numerosi fattori di rischio concorrono allo sviluppo di questa patologia. Tra i fattori di rischio individuo-indipendenti si annoverano l'etnia afroamericana e ispanica, il sesso maschile, l'età superiore ai 65 anni, la presenza di malattie ereditarie come la sindrome di Lynch (HNPCC) e la poliposi adenomatosa familiare (FAP) o di malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD); mentre tra i fattori di rischio individuo-dipendenti rivestono un ruolo fondamentale l'obesità e l'inattività fisica, una dieta ricca di carni rosse, l'assunzione di alcool, il fumo, alcuni farmaci infiammatori non steroidei (FANS) e il diabete mellito.(4)

#### **2.1.3 Screening e diagnosi**

Lo screening per il CRC della popolazione generale è indicato nelle persone asintomatiche e con più di 50 anni. I tumori del colon-retto possono rilasciare sangue e altri componenti tissutali che possono essere rilevati nelle feci molto prima

dello sviluppo dei sintomi clinici. Ciò ha portato a una ricerca del sangue nelle feci che può consentire la diagnosi precoce del cancro con l'esecuzione di una colonscopia. Il metodo più comune è il rilevamento di sangue occulto nelle feci con il test al guaiaco (5). Nella popolazione generale, il sangue occulto fecale (FOB), utilizzato estensivamente come modalità di screening primario, consente una riduzione del 33% della mortalità se eseguito annualmente e del 6% se eseguito biennialmente, soprattutto grazie al fatto che i casi diagnosticati durante lo screening si presentano a stadi di malattia meno avanzata e possono quindi beneficiare di trattamenti con intento curativo e avere una migliore sopravvivenza(6). Tuttavia, questa tecnica ha delle limitazioni: numerose sono le condizioni che falsano il test, come l'ingestione di carne rossa, di alcuni vegetali con attività perossidasi o l'assunzione di FANS che generano falsi positivi o infine l'assunzione di alte dosi di vitamina C che interferisce chimicamente con il guaiaco generando falsi negativi.(7)

In Italia le raccomandazioni per lo screening del tumore del colon retto nella popolazione generale sono le seguenti(8):

- Ricerca Sangue Occulto fecale da eseguire su campioni multipli, ogni anno dai 50 ai 60 anni
- Sigmoidoscopia da eseguire ogni 5 anni
- Colonscopia ogni 10 anni

L'approccio diagnostico per il CRC prevede l'esecuzione di una colonscopia che mostra spesso la presenza di un polipo o una massa ulcerata francamente sanguinante. La conferma diagnostica si ha attraverso l'analisi istopatologica delle biopsie eseguite durante la colonscopia che nel 95% dei casi portano alla luce un adenocarcinoma.(9)

#### **2.1.4 Staging**

In tutto il mondo il sistema di stadiazione più utilizzato e preferito per il CRC è la stadiazione TNM (Tumor, Node, Metastasis) dell'American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control (AJCC / UICC) (10) La

classificazione di Duke e la modified-Astler Coller non sono attualmente in uso. Il sistema di stadiazione TNM ha un valore prognostico: l'outcome del tumore coloretale è correlato al TNM [Tabella I]

*Tabella I. TNM staging of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)*

<b>Tumore primitivo (T)</b>	
<b><i>TX</i></b>	Tumore primitivo non accertabile
<b><i>T0</i></b>	Non evidenza di tumore primitivo
<b><i>Tis</i></b>	Carcinoma in situ (coinvolgimento della lamina propria ma non della muscolaris mucosae)
<b><i>T1</i></b>	Tumore che invade la sottomucosa (coinvolgimento della muscolaris mucosae ma non della muscolare propria)
<b><i>T2</i></b>	Tumore che invade la muscolare propria
<b><i>T3</i></b>	Tumore che penetra attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali non ricoperti da peritoneo
<b><i>T4</i></b>	Tumore che invade altri organi e altre strutture
<b>Linfonodi regionali (N)</b>	
<b><i>NX</i></b>	Linfonodi regionali non valutabili
<b><i>N0</i></b>	Linfonodi regionali liberi da metastasi
<b><i>N1</i></b>	N1a: un linfonodo regionale positivo N1b: due o tre linfonodi regionali positivi N1c: non linfonodi regionali positivi ma presenza di depositi tumorali nella sottosierosa, mesentere, pericolon non peritonealizzato, tessuti perirettali/mesorettali o pericolici non peritonealizzati
<b><i>N2</i></b>	N2a: da 4 a 6 linfonodi regionali positivi N2b: sette o più linfonodi regionali positivi
<b>Metastasi a distanza (M)</b>	
<b><i>Mx</i></b>	Metastasi a distanza non accertabili
<b><i>M0</i></b>	Assenza di metastasi a distanza rilevabili tramite imaging, non evidenza di tumore in siti o organi distanti
<b><i>M1</i></b>	<b><i>M1a</i></b> : un solo sito o organo identificabile senza metastasi peritoneale

**M1b:** due o più siti o organi identificati senza metastasi peritoneale

**M1c:** metastasi peritoneali identificate sole o insieme un altro sito o organo metastatico

La stadiazione TNM può essere valutata in fase clinica (cT, cN, cM) con valutazione pre-chirurgica e chirurgica, mentre la valutazione dello stadio patologico (pT, pN, pM) richiede l'esame istopatologico.

### 2.1.5 Fattori prognostici

Lo stadio patologico è il predittore prognostico più importante dell'outcome del paziente [Tabella II](10).

Tabella II. Stadiazione TNM in relazione alla sopravvivenza a 5 anni

Stage Group	TNM staging	Sopravvivenza a 5 anni
<b>0</b>	Tis N0 M0	>90%
<b>I</b>	T1 N0 M0 T2 N0 M0	74%
<b>IIa</b>	T3 N0 M0	66,5%
<b>IIb</b>	T4a N0 M0	58,6%
<b>IIc</b>	T4b N0 M0	37,3%
<b>IIIa</b>	T1 N1a M0 T1 N1b M0 T2 N1a M0 T2 N1b M0	73,1%
<b>IIIb</b>	T3/T4 N1/N1c M0 T3/T4 N2b M0 T1/T2 N1/N2 M0	28%
<b>IVa</b>	M1a	
<b>IVb</b>	M1b	5,7%
<b>IVc</b>	M1c	

Oltre allo stadio patologico TNM, gli altri fattori prognostici più influenti sono: invasione linfovaskolare e perineurale, presenza di depositi tumorali extramurali,

differenziazione istologica, livello preoperatorio dell'antigene carcinoembrionale sierico (CEA), instabilità dei microsattelliti (MSI) e mutazioni RAS e BRAF [Tabella III]

Tabella III. Fattori prognostici determinanti l'outcome del tumore del colon retto

<b>Fattori prognostici</b>	
<i>Caratteristiche patologiche(11-17)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estensione tumorale locale               <ul style="list-style-type: none"> <li>Profondità di penetrazione del tumore</li> <li>Tumore residuo post-resezione (R1-R2)</li> <li>Margine circonfenziale</li> </ul> </li> <li>• Linfonodi regionali (almeno 12 linfonodi andrebbero esaminati)</li> <li>• TRG (tumor regression grade) dopo la terapia neoadiuvante</li> <li>• Invasione locale               <ul style="list-style-type: none"> <li>Linfovascolare</li> <li>Perineurale</li> </ul> </li> <li>• Istotipo, grado di differenziazione e presenza di mucina</li> <li>• Bordi tumorali               <ul style="list-style-type: none"> <li>Predittore negativo: irregolari, con pattern di crescita infiltrativo</li> </ul> </li> <li>• Risposta immunitaria               <ul style="list-style-type: none"> <li>Predittore positivo: infiltrato linfocitario</li> </ul> </li> <li>• Fibrosi peritumorale               <ul style="list-style-type: none"> <li>Predittore negativo: presenza di fibrosi</li> </ul> </li> <li>• Vascolarizzazione</li> <li>• Differenziazione neuroendocrina focale</li> <li>• Localizzazione tumorale               <ul style="list-style-type: none"> <li>Predittore positivo: localizzazione destra</li> <li>Predittore negativo: localizzazione sinistra</li> </ul> </li> </ul>

<i>Caratteristiche cliniche(18,19)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CEA preoperatorio sierico</li> <li>• Ostruzione intestinale e/o perforazione</li> </ul>	Alti livelli di CEA si associano a una prognosi negativa. Il cut-off non è chiaro (>50ng/mL)
<i>Caratteristiche molecolari (20,21)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficit delle proteine del Mismatch Repair</li> <li>• RAS e BRAF</li> <li>• Profilo molecolare</li> </ul>	La mutazione di RAS predice un'inefficacia della terapia target per EGFR

## 2.2 Metastasi epatiche da tumore del colon-retto

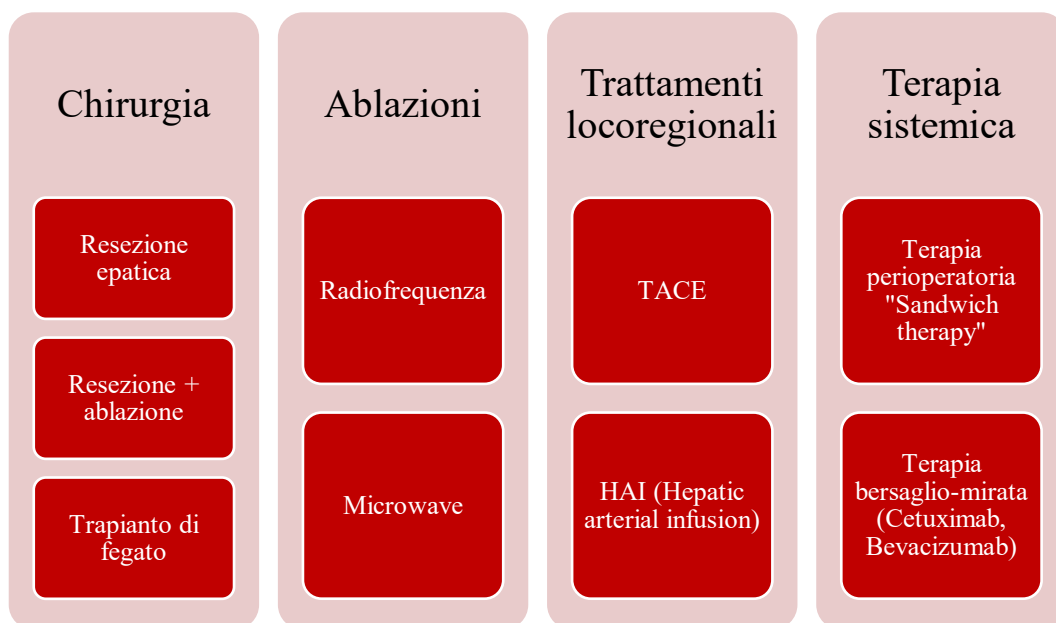
Il fegato rappresenta il principale sito metastatico nei pazienti con cancro del colon-retto (CRC), ed è stimato che il 25-30% dei pazienti svilupperà metastasi epatiche da tumore del colon retto (CRLM) (22). Si stima che ciascun paziente abbia il 14,5% di probabilità di sviluppare CRLM nei primi 5 anni dalla diagnosi, e questo rischio si correla direttamente allo stadio patologico del tumore: il tasso di insorgenza di CRLM è infatti del 3,7% per i tumori a uno stadio I, 13,3% per i tumori allo stadio II e 30,4% per i tumori allo stadio III (23).

Il 15-25% dei pazienti con CRC si presenta con localizzazioni metastatiche di malattia già al momento della diagnosi, mentre il restante 18-25% dei pazienti svilupperà metastasi a distanza entro i primi 5 anni. C'è una mancanza di consenso nella definizione delle tempistiche per definire un tumore sincrono o metacrono, e le implicazioni prognostiche rimangono incerte (24–26).

L'approccio multidisciplinare alle CRLM ha contribuito enormemente negli ultimi anni all'aumento della sopravvivenza di questi pazienti, che in passato erano rimandati alle terapie palliative (27). Il ventaglio di opzioni terapeutiche è notevole ed è importante, pertanto, indirizzare il paziente verso l'opzione o la combinazione di opzioni che gli garantisce la migliore chance in termini di sopravvivenza e di tempo libero da ricorrenza. (28).



Figura 1. Opzioni terapeutiche per le CRLM



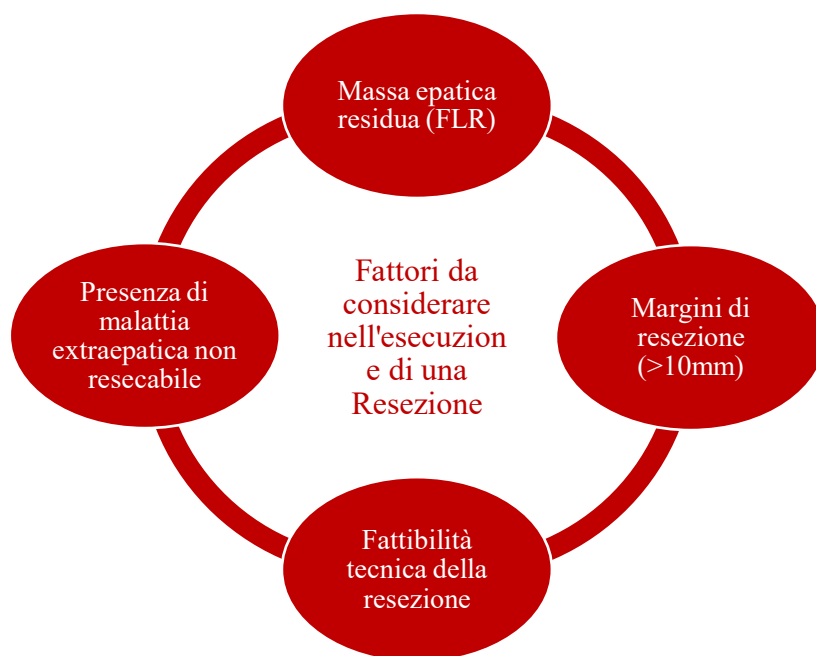
### 2.2.1 Chirurgia resettiva delle CRLM

Prima degli anni Ottanta si guardava con scetticismo alle sporadiche epatectomie parziali eseguite per il carcinoma coloretale metastatico: gli alti tassi di morbilità e mortalità a quel tempo rappresentavano i problemi principali. Negli ultimi 40 anni è stato dimostrato tuttavia che è possibile eseguire interventi di chirurgia epatica su questi pazienti con un livello accettabile di sicurezza e che i pazienti con metastasi isolate e resecabili hanno possibilità di sopravvivenza a lungo termine. La resezione chirurgica è oggi il trattamento di scelta per le CRLM da tumore del colon-retto, ed è dimostrato essere il solo trattamento a scopo curativo (29,30).

Le indicazioni per la resecabilità delle metastasi da tumore del colon retto storicamente si basavano sulle caratteristiche del tumore, come ad esempio il numero di noduli e la loro distribuzione nel fegato (31). Negli ultimi anni, tuttavia, per definire la resecabilità di un tumore si è spostata l'attenzione sulla valutazione della porzione di fegato residua post-resezione e sulla possibilità di eseguire una resezione oncologicamente radicale (R0) [Figura 2](32). Un'altra variabile che viene presa in considerazione più difficile da oggettivare è la fattibilità tecnica della resezione: essa, infatti, dipende dalla localizzazione della massa in prossimità delle maggiori strutture epatiche come la vena porta, l'arteria epatica, i dotti biliari principali e le vene sovraepatiche.

Qualora non sia possibile eseguire una resezione R0, e quindi i margini della resezione siano <10mm (33) o la massa epatica residua non sia sufficiente la resezione chirurgica è controindicata, mentre la presenza di metastasi extraepatiche, come ad esempio quelle del polmone, non è ormai più considerata una controindicazione all'esecuzione della resezione, a patto che queste localizzazioni extraepatiche siano resecabili (34,35).

Figura 2. Fattori da considerare nell'esecuzione di una resezione



Uno svantaggio nell'esecuzione di una resezione epatica, se comparata alle altre tecniche ablative di cui si parlerà in seguito, può essere la necessità di dover eseguire multiple resezioni in caso di recidiva: infatti, sebbene la resezione sia la tecnica che garantisce una sopravvivenza maggiore a 5 anni (47-60%) (36,37), una percentuale notevole di pazienti svilupperà ricorrenza, specialmente epatica. È stato dimostrato che la resezione reiterata di questi pazienti ne migliora l'outcome oncologico (38), tuttavia le multiple resezioni sono considerate difficoltose per più motivi: innanzitutto riesporre il fegato in una seconda resezione comporta la lisi di numerose aderenze residue dall'epatectomia precedente, e in secondo luogo la

rigenerazione epatica sovverte l'anatomia del fegato rendendo la pianificazione preoperatoria ardua.

### 2.2.2 Chirurgia ablativa delle CRLM

Nonostante il trattamento chirurgico sia il trattamento di scelta nelle CRLM, circa l'80% dei pazienti non può beneficiare di una resezione a intento curativo (22). Anche nelle casistiche con un limitato coinvolgimento epatico, una localizzazione del tumore particolarmente profonda, la multifocalità delle lesioni e una inadeguata riserva epatica post-chirurgica possono rappresentare controindicazioni alla chirurgia (39). In questi casi è possibile candidare il paziente a trattamenti non chirurgici con intento curativo, le termoablazioni. L'ablazione mediante radiofrequenze (RFA-*Radiofrequency ablation*) e l'ablazione mediante microonde (MWA- *microwave ablation*) sono le due metodiche maggiormente utilizzate.

Il cut-off maggiormente utilizzato come massimo diametro di una lesione neoplastica ablatabile è di 3 cm (40). Per masse di dimensioni comprese tra 3 cm e 5 cm l'ablazione è considerabile solo con approccio multiplo per ottenere la completa copertura di tutta la massa tumorale (41). Per masse comprese tra 3 e 5 cm invece l'ablazione con intento curativo non è raccomandabile a causa di un elevato tasso di ricorrenza locale (42,43).

Confrontando la termoablazione con la resezione, è doveroso tener presente che la sopravvivenza (intesa come Overall Survival e Disease Free Survival), può essere inferiore nell'ablazione, e questo può essere facilmente spiegabile considerando il maggior controllo locale che la resezione offre rispetto all'ablazione qualora non si riescano a garantire sufficienti margini. La ricorrenza locale avviene nel 10-40% dei pazienti sottoposti ad ablazione contro il 2-17% dei pazienti sottoposti a resezione(44-49). È tuttavia interessante notare che da recenti studi è emerso che la termoablazione con microonde può essere un trattamento alternativo alla chirurgia resettiva nel caso di piccole metastasi centimetriche a patto che venga garantita un'ablazione con un margine di un centimetro di parenchima epatico sano: se e solo se questo margine di un centimetro viene rispettato, allora l'outcome in termini di tempo libero da ricorrenza è sovrapponibile per le due tecniche (RFA e MWA) (40,50,51).

Altro vantaggio della tecnica ablativa è la sua associazione a un minor tasso di complicanze (OR = 0.44, 95% CI = 0.26–0.75, P = 0.002), e ciò comporta di riflesso una notevole riduzione del tempo di ospedalizzazione per il paziente (52,53).

Un recente studio prospettico ha dimostrato che l'utilizzo delle termoablazioni in associazione con la chemioterapia in pazienti non resecabili ne aumenta significativamente la sopravvivenza globale rispetto ai pazienti che ricevevano solo chemioterapia, dimostrando come un trattamento più aggressivo possa dare un vantaggio fino a 5 mesi in termini di sopravvivenza (54).

Riassumendo, la scelta dell'ablazione al posto della resezione può dipendere dai seguenti scenari:

- Tumori non resecabili a causa del coinvolgimento epatico o extraepatico;
- Tumori resecabili in pazienti che non tollererebbero una resezione epatica;
- Piccoli tumori resecabili (<3cm) qualora venga garantito un margine di almeno 1 cm;
- Preferenza del paziente:
- Tumori localizzati nei segmenti IVA, VII, VIII (lesioni posteriori)
- Rapporti delle lesioni con i vasi epatici

### **2.2.2.1 Ablazione mediante Radiofrequenze**

L'ablazione mediante radiofrequenze è stata la prima tecnica sperimentata e la prima a disposizione sul mercato. Si avvale dell'utilizzo di energia elettrica veicolata da un elettrodo che funge da catodo ad un tappetino che viene posizionato sulle gambe del paziente fungendo da anodo, grazie al quale il circuito elettrico viene chiuso. In prossimità dell'elettrodo si genera un campo elettromagnetico che fa sì che i dipoli (molecole d'acqua) nelle immediate vicinanze si spostino per allinearsi con le linee di forza del campo, generando una frizione che si propaga alle molecole delle zone adiacenti aumentando la temperatura del tessuto e inducendo la necrosi (55).

Questa tecnica presenta diverse limitazioni che ne riducono l'efficacia e che pertanto hanno fatto sì che nel tempo venisse sostituita da tecniche di recente sviluppo come le microwave.

In primo luogo, ciascun tessuto ha conduttanze diverse, e pertanto necessita di un'oculata calibrazione del generatore: infatti, quando la potenza viene aumentata troppo velocemente e il tessuto si surriscalda troppo rapidamente raggiungendo temperature  $>100^{\circ}\text{C}$  l'acqua circostante evapora e il tessuto si carbonizza, creando un cuscinetto isolante attorno l'elettrodo che impedisce un'ulteriore trasmissione di energia.

In secondo luogo, si è osservato che qualora la massa da ablate si trovasse accanto a vasi di diametro maggiore di 3mm, il continuo flusso di sangue in questi agisce come un radiatore raffreddando la zona e a ridurre l'efficacia della tecnica (56).

Infine bisogna considerare che, qualora ci si trovi in prossimità di grossi vasi o di strutture vitali, la possibilità di creare danni a queste strutture è alta, pertanto la termoablazione mediante radiofrequenze è controindicata (57).

#### **2.2.2.2 Ablazione mediante Microonde**

La Microwave ablation è una tecnica che si avvale di microonde con frequenza compresa tra i 900 e i 2500 MHz, veicolate tramite una sottile antenna con un generatore di microonde che viene direttamente posizionata nel tumore avvalendosi di una guida ecografica o TC. Le microonde producono un'intensa agitazione delle molecole d'acqua che a sua volta comporta la produzione di un'elevata quantità di calore in pochissimo tempo che genera una necrosi di tipo coagulativo nell'area adiacente (58).

Le caratteristiche che rendono questa tecnica vantaggiosa rispetto all'ablazione mediante radiofrequenze sono il minor tempo necessario a raggiungere una necrosi ottimale e la possibilità di ablate noduli in prossimità di vasi sanguigni, non trattabili mediante radiofrequenze a causa del fenomeno di dispersione di calore causato dal flusso sanguigno (59). Tuttavia l'ablazione di noduli in stretta

prossimità dei dotti biliari principali è controindicata, dal momento che si è visto che la possibilità di creare un danno alle strutture biliari è elevata (60).

L'ablazione di un nodulo può essere eseguita sia da un radiologo esperto per via percutanea che da un chirurgo con un approccio videolaparoscopico. L'approccio laparoscopico in particolare è maggiormente indicato per trattare metastasi in posizioni non anatomicamente raggiungibili per via percutanea e inoltre permette di visualizzare all'imaging intraoperatorio delle metastasi sfuggite a uno studio preoperatorio. (39)

Alcuni studi suggerirebbero che sia preferibile utilizzare la termoablazione con Radiofrequenze per masse peribiliari e quella con Microonde per le masse perivascolari (60).

### **2.2.3 Trattamenti locoregionali**

L'infusione intraepatica di chemioterapico (*HAI-hepatic arterial infusion*) è una tecnica di recente sviluppo che consente, attraverso l'utilizzo di un port posizionato in arteria epatica da parte di un radiologo interventista, di ottenere un'elevata concentrazione di molecola al livello delle CRLM riducendo notevolmente la concentrazione di chemioterapico sistemico, evitando l'effetto di primo passaggio epatico di taluni farmaci e migliorando di conseguenza i profili di tossicità e efficacia. Il farmaco di scelta per questo trattamento è l'oxaliplatino.

Si sfrutta l'arteria epatica dal momento che le metastasi sono maggiormente vascolarizzate da suoi rami, mentre il parenchima sano ottiene una vascolarizzazione maggiore dalla vena porta (61).

Questa tecnica promette ottimi risultati nella conversione di pazienti non resecabili al momento della diagnosi, soprattutto in seguito a un fallimento della prima linea di terapia sistemica, mentre il suo ruolo in un'ottica neoadiuvante rimane controverso: sebbene alcuni studi abbiano dimostrato un'efficacia in termini di sopravvivenza a 3 anni dalla chirurgia, il posizionamento del catetere dopo una chirurgia epatica maggiore aumenta il rischio di complicanze (62,63).

In uno studio retrospettivo, 49 pazienti con malattia ritenuta non resecabile sono stati trattati con l'infusione in arteria epatica di FUDR con aggiunta di terapia sistemica (fluorouracile / leucovorin / oxaliplatino [FOLFOX] o fluorouracile / leucovorin / irinotecan) fino a ottenere la resecabilità o la progressione (64). Quarantacinque pazienti hanno avuto risposte complete (8%) o parziali (84%), consentendo al 47% di sottoporsi a resezione (57% nella malattia naïve alla chemioterapia): molti di questi presentavano più di cinque lesioni e malattia epatica bilobare. La sopravvivenza globale è stata di 50,8 mesi nei pazienti con malattia naïve alla chemioterapia rispetto ai 35 mesi in quelli con malattia precedentemente trattata.

In uno studio prospettico di fase II, 33 pazienti su 64 (52%) hanno sperimentato una conversione alla resezione dopo aver ricevuto l'infusione di arteria epatica FUDR con aggiunta di chemioterapia sistemica (65). Il tasso di risposta globale è stato del 73% nell'intero gruppo e dell'86% per i pazienti che non avevano ancora ricevuto la chemioterapia. Venticinque dei pazienti che hanno ricevuto la resezione avevano più del 75% di necrosi documentata all'esame istopatologico. Dei 31 pazienti (48%) che non hanno raggiunto la resezione, uno ha avuto una risposta completa, 18 hanno avuto risposte parziali e 12 hanno avuto una malattia stabile. La conversione alla resezione è stata associata alla sopravvivenza a lungo termine, con una OS a 5 anni per la malattia resecata al 63,3% rispetto al 12,5% per i pazienti che non sono stati sottoposti a resezione

La chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE- *trans-arterial chemoembolisation*) è un'ulteriore tecnica utilizzata per il trattamento locoregionale delle CRLM. Essa prevede l'iniezione selettiva all'interno di un vaso arterioso che nutre la lesione tumorale, di un agente embolizzante associato a un farmaco chemioterapico. La TACE è ampiamente e storicamente utilizzata in pazienti con epatocarcinomi non resecabili, ed il suo uso è stato studiato anche per il trattamento delle CRLM.

Uno studio del 2014 in cui ai pazienti refrattari alla prima linea chemioterapia sistemica è stata praticata una TACE, ha dimostrato risultati valutati all'imaging utilizzando i criteri RECIST inferiori rispetto a quelli ottenuti da altri studi con

l'utilizzo della HAI (66), che pertanto resta il trattamento locoregionale di scelta per questa patologia.

#### **2.2.4 Terapia sistemica**

Il trattamento sistemico della prima estensione epatica di malattia utilizza come primo farmaco le fluoropirimidine come il 5-fluorouracile (5-FU) e la capecitabina, spesso in associazione con l'oxaliplatino.

Il 5-FU è spesso somministrato in associazione con la leucovorina, anche conosciuta come acido folinico, per potenziarne l'efficacia. È possibile somministrare questa associazione ad alte dosi per cinque giorni ogni 4-5 settimane (protocollo Mayo) oppure secondo lo schema De Gramont con somministrazioni a dosi ridotte intervallate da tempi più brevi, che ha dimostrato una minore tossicità al netto di un'efficacia equivalente (67,68). La Capecitabina è un profarmaco somministrabile per via orale che viene poi convertito in 5-FU, e che dunque presenta profili di azione simili (69,70).

L'aggiunta dell'oxaliplatino al 5-FU nella duplice terapia ha dimostrato avere risultati migliori in termini di sopravvivenza rispetto alla somministrazione delle sole pirimidine. Gli schemi più utilizzati sono l'associazione FOLFOX (5-FU, leucovorina, oxaliplatino) e CAPOX (Capecitabina, Oxaliplatino). Un altro farmaco utilizzabile in duplice terapia con il 5-FU è l'Irinotecano, secondo lo schema FOLFIRI (5-FU, leucovorina, Irinotecano) (71).

La triplice chemioterapia consiste invece nell'associazione 5-FU, oxaliplatino e Irinotecano, conosciuta come FOLFOXIRI. Gli studi TRIBE e TRIBE2 hanno dimostrato che l'associazione di questi farmaci se utilizzata per tumori molto aggressivi in pazienti con un buon performance status ne aumenta notevolmente la sopravvivenza (72,73).

Spesso è possibile aggiungere alle terapie sopracitate un una terapia a bersaglio molecolare: questa scelta dipende dal profilo mutazionale della neoplasia, oltre che da altri fattori, come ad esempio la presenza del tumore primitivo in situ.



Il Bevacizumab è un'agente che agisce sul VEGF (Vascular endothelial growth factor) inibendo la neoangiogenesi tumorale. Cetuximab e Panitumumab sono due farmaci contro il recettore dell'EGFR (Epidermal Growth Factor), e nella scelta d'utilizzo di questi agenti è importante tener conto dello stato mutazionale di KRAS e NRAS, dal momento che è un predittore di risposta negativa alla terapia (74). Rispetto alla sola somministrazione di FOLFIRI l'aggiunta di Bevacizumab o Cetuximab/Panitumumab comporta un aumento della sopravvivenza (70,75). Questi due farmaci hanno profili tossicologici diversi: il Bevacizumab si associa a ipertensione, eventi tromboembolici, problemi nella guarigione delle ferite e un aumentato rischio di perforazione, pertanto sarebbe da evitare quando il tumore primitivo è ancora in situ e nelle 4 settimane preoperatorie, al contrario il cetuximab ha una tossicità dermatologica maggiormente accettabile.

La terapia sistemica per il trattamento delle CRLM è somministrabile in momenti diversi rispetto a un'eventuale trattamento chirurgico: prima della chirurgia (neoadiuvante) per il downstaging e l'eventuale conversione di una malattia non resecabile in resecabile (76,77), dopo la chirurgia (adiuvante) (78) per eliminare i microfoci che potrebbero residuare dopo l'operazione. L'opzione perioperatoria, invece, prevede la somministrazione di alcuni cicli precedentemente l'intervento e il completamento del trattamento, se tollerato dal paziente, in seguito all'intervento.

La Chemioterapia è spesso utilizzata per convertire la malattia in resecabile nei pazienti con malattia limitata al fegato e/o ai polmoni: questo concetto è noto come "terapia di conversione", ed è stato dimostrato come la chemioterapia combinata possa convertire il 50% dei quadri di malattia consentendo un trattamento chirurgico. La chirurgia deve essere eseguita in ogni paziente che ha raggiunto una riduzione della malattia che consente l'escissione, infatti il trattamento deve essere sospeso quando la malattia diventa resecabile a causa della tossicità inutile che potrebbe derivarne (79).

#### **2.2.4.1 Disappearing liver metastases**

Le Disappearing liver metastases (DLM) sono lesioni epatiche precedentemente evidenziate da uno studio pre-chemioterapico che, a seguito della chemioterapia, scompaiono diventando radiologicamente assenti.

La quantificazione della variazione delle dimensioni tumorali (Tumor burden) viene attualmente valutata attraverso i criteri RECIST, che tengono in considerazione sia la riduzione volumetrica del tumore ma anche il tempo in cui questa avviene(80) Tabella IV. Criteri di valutazione di risposta nelle neoplasie solide-RECIST[Tabella IV].

Tabella IV. Criteri di valutazione di risposta nelle neoplasie solide-RECIST

<b>Criteri RECIST</b>	
<b><i>Complete Response (CR)</i></b>	Scomparsa di tutte le lesioni target. Ciascun linfonodo patologico vede una riduzione <10mm nel suo asse corto.
<b><i>Partial Response (PR)</i></b>	Riduzione di almeno 30% del diametro delle lesioni target, tenendo come riferimento il diametro iniziale.
<b><i>Progressive Disease (PD)</i></b>	Aumento di almeno 20% della somma dei diametri delle lesioni, tenendo come riferimento la più piccola somma dei diametri delle lesioni in analisi. In aggiunta si deve apprezzare un aumento assoluto di almeno 5mm (nota: la comparsa di nuove lesioni è comunque da considerarsi PD)
<b><i>Stable Disease (SD)</i></b>	Non è apprezzabile né un aumento sufficiente da configurare una PD e né una riduzione sufficiente da configurare una PR, considerando la più piccola somma dei diametri delle lesioni in analisi

Il fenomeno delle Disappearing Liver Metastases ha un'incidenza che varia dal 7 al 48% dei pazienti, con una mediana di 3 lesioni che scompaiono per paziente (81,82). Si associa soprattutto alla presenza di metastasi <2cm alla diagnosi, elevato numero di metastasi epatiche (>3), malattia sincrona e numerosi cicli di chemioterapia soprattutto a base di platino (83,84).

Le tecniche di imaging maggiormente utilizzate per la diagnosi e il monitoraggio delle CRLM sono la Tomografia Computerizzata (TC), da sola o in associazione alla somministrazione di 18-fluorodesossiglucosio marcato (PET-TC), e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN). Quest'ultima parrebbe maggiormente indicata soprattutto nel fegato steatosico, in cui la presenza di grasso potrebbe ridurre il contrasto tra il parenchima sano e quello sostituito da malattia, reperto non infrequente nei pazienti con CRLM dal momento che è stato dimostrato che la chemioterapia sistemica può indurre steatoepatite (85).

La scomparsa delle lesioni epatiche, pur potendo sembrare in un primo momento un fenomeno rassicurante, non equivale alla guarigione completa: è stato infatti stimato che l'eliminazione di una metastasi in seguito a chemioterapia sistemica avvenga solo nel 5% dei casi, soprattutto in pazienti molto giovani con livelli molto bassi di CEA e trattati con HAI (84,86). L'80% dei pazienti che presentano DLM all'imaging invece hanno un residuo microscopico di malattia in situ e sperimentano una recidiva precoce (87). Alla luce di ciò le si raccomanda un trattamento (resettivo o ablativo) che includa anche i siti con DLM, mentre la strategia osservazionale è attuabile solo nel paziente con comorbidità o localizzazioni non favorevoli (88,89).

## **2.3 Timing del trattamento chirurgico e chemioterapico delle metastasi da tumore del colon retto**

### **2.3.1 Malattia epatica non resecabile**

Nei pazienti con malattia epatica inizialmente non resecabile a causa della posizione o di un volume residuo non sufficiente, il trattamento chemioterapico è accettato unanimemente come l'unica chance per aumentare la possibilità di eseguire una resezione. Per questi pazienti è stata dimostrata esistere una forte correlazione tra la risposta alla chemioterapia (*RR-response rate*) e il tasso di resecabilità dell'iniziale malattia epatica (90). Il regime maggiormente utilizzato per questi pazienti è il Fluorouracile (5-FU) con aggiunta di leucovorina (LV) in combinazione con l'irinotecano (FOLFIRI) o l'oxaliplatino (FOLFOX). In questo modo diventa possibile ottenere un tasso di conversione che in letteratura va dal 7% al 40% a seconda sia dell'aggressività del regime utilizzato che della selettività dei

pazienti nei vari studi(91). Dati emergenti da trial randomizzati suggerirebbero che l'aggiunta di ulteriori farmaci a bersaglio molecolare ne aumenterebbe l'efficacia.

### **2.3.2 Malattia epatica resecabile**

Sebbene ci sia un consenso generale sul trattamento chirurgico delle CRLM, c'è in letteratura una mancanza di informazioni sul timing della chirurgia in relazione alla chemioterapia nei pazienti resecabili al momento della presentazione.

Il trial EORTC concluso nel 2008 ha studiato 364 pazienti con CRLM resecabili randomicamente assegnati a un regime chemioterapico (6 cicli di FOLFOX prima e dopo chirurgia) o alla sola chirurgia. Il risultato di questo studio ha mostrato come la chemioterapia perioperatoria riduca il rischio di recidiva rispetto alla sola chirurgia. Tuttavia questo studio ha la limitazione di non aver studiato i potenziali benefici di una chemioterapia solo post-operatoria, dal momento che il gruppo di pazienti assegnati alla sola chirurgia non ha avuto una chemioterapia adiuvante (92).

Uno studio retrospettivo multicentrico del 2009 che confrontava il timing della chemioterapia rispetto alla resezione in CRLM sincrone resecabili concludeva che una chemioterapia post-resettiva era associata a una migliore recurrence free survival e overall survival (93), evidenziando anche che pazienti trattati con chemioterapia post-operatoria hanno un outcome simile ai pazienti trattati con chemioterapia perioperatoria.

In un altro studio retrospettivo è stato indagato l'utilizzo della chemioterapia pre-operatoria in pazienti già resecabili al momento della presentazione, evidenziando come non ci sia un beneficio netto in termini di overall survival nel somministrare una chemioterapia pre-operatoria, ma al contrario è possibile notare un aumento della morbilità nei pazienti trattati con chemioterapia preoperatoria che poi si sottopongono a una resezione epatica maggiore (94).

Un piccolo studio prospettico inoltre ha dimostrato una sostanziale equivalenza tra la somministrazione di chemioterapia pre-operatoria e l'approccio con chirurgia

upfront nei pazienti resecabili alla diagnosi, ma in questo studio la casistica risulta molto ridotta (95).

Da un altro studio retrospettivo di coorte del 2021 (96) che considerava 201 pazienti resecabili a cui è stata somministrata chemioterapia neoadiuvante o chirurgia upfront, è stato dimostrato non esserci un beneficio in termini di sopravvivenza nel somministrare la chemioterapia neoadiuvante prima del trattamento chirurgico.

Se si volesse includere anche la possibilità di utilizzare le tecniche ablativo per il trattamento della malattia, non ci sono studi che indagano se vi sia un vantaggio in un approccio surgery-first anche nel caso si faccia uso di chirurgia ablativa o tecniche miste ablativo/resettivo, mentre è stato dimostrato da uno studio del 2021 che considerava i casi di CRLM ricorrenti che la chemioterapia neoadiuvante non dà un sostanziale vantaggio in termini di overall survival, distant progression-free survival e local-progression free-survival.(97)

### **2.3.3 Chemioterapia Preoperatoria: Pro VS Cons**

Nell'assegnare un paziente ad un trattamento chirurgico o chemioterapico al momento della prima diagnosi di CRLM è necessario considerare una serie di vantaggi e svantaggi che la somministrazione di chemioterapia antecedente il trattamento chirurgico può comportare. Nella tabella sottostante [Tabella V. Vantaggi e svantaggi della Chemioterapia Preoperatoria Tabella V] sono riassunti i pro e contro della chemioterapia pre-operatoria.

Tabella V. Vantaggi e svantaggi della Chemioterapia Preoperatoria

<i>Vantaggi</i>	<i>Svantaggi</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduzione della dimensione del tumore e facilitazione della chirurgia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tossicità epatica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controllo delle micrometastasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressione di malattia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilità di testare la chemiosensibilità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può impedire l'identificazione delle metastasi (DLM)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miglior tolleranza alla chemioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selezione di cloni di cellule tumorali resistenti</li> </ul>

### 2.3.3.1 Vantaggi della chemioterapia preoperatoria

- *Riduzione della dimensione del tumore e facilitazione della chirurgia:* la chemioterapia antecedente la chirurgia permette di ridurre le dimensioni del tumore, e ciò risulta importante soprattutto in quei pazienti inizialmente non resecabili per consentire di ottenere una resecabilità della malattia epatica. La percentuale di risposta alla chemioterapia si aggira intorno al 70% per pazienti ben selezionati in cui si utilizzino regimi molto aggressivi. Si è visto inoltre esserci una stretta correlazione tra il Response Rate alla chemioterapia e il Resection Rate, che si attesta intorno al 50%.(90)
- *Controllo delle micrometastasi:* la chemioterapia neoadiuvante ha un ruolo nella riduzione delle micrometastasi, ovvero le lesioni microscopiche separate spazialmente dal tumore principale. È stata dimostrata esserci sia una riduzione di densità delle micrometastasi in tumori in cui queste erano già presenti, oggettivabile sia con i criteri RECIST che all'esame istologico, e sia una riduzione di incidenza di micrometastasi durante il trattamento nei pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante (98).
- *Possibilità di testare la chemiosensibilità:* un ulteriore vantaggio della somministrazione di una chemioterapia pre-operatoria è il fatto di poter studiare la risposta del tumore al regime chemioterapico scelto in un momento in cui la malattia è ancora valutabile attraverso l'imaging, in modo

da poter eventualmente riproporre un regime efficace anche in un secondo momento a scopo adiuvante, cosa che invece risulterebbe impossibile qualora si somministrasse una chemioterapia esclusivamente post-operatoria dal momento che la rimozione dei foci di malattia non consentirebbero questo tipo di valutazione.(99)

- *Miglior tolleranza alla chemioterapia:* la chemioterapia preoperatoria può essere preferibile al regime adiuvante per quei pazienti “unfit” in cui per rimuovere tutte le localizzazioni epatiche di malattia siano necessarie resezioni maggiori che potrebbero non essere tollerate.

### 2.3.3.2 Svantaggi della chemioterapia preoperatoria

- *Tossicità epatica:* la durata della chemioterapia preoperatoria, specialmente nei pazienti inizialmente non resecabili, dovrebbe rispettare un equilibrio delicato tra l’induzione di una risposta tumorale e la preservazione del parenchima non interessato da malattia in maniera tale da minimizzare il rischio di complicanze chirurgiche. Il particolare tipo di tossicità si associa alla tipologia di farmaco utilizzato: lesioni vascolari si associano alla terapia a base di oxaliplatino (100), la steatosi è associata con la terapia a base di 5-FU (101) e la steatoepatite è associata all’utilizzo di irinotecano (85). È stato inoltre dimostrata una proporzionalità diretta tra il numero di cicli e il danno epatico: uno numero di cicli maggiore o uguale a 6 comporta un maggior rischio di insufficienza epatica post-operatoria (102,103). Non è sufficiente considerare solo il numero di cicli somministrati ma anche l’intervallo tra l’ultimo ciclo e l’atto chirurgico programmato: infatti recenti studi hanno dimostrato che un intervallo tra chemioterapia e chirurgia <4 settimane è un fattore di rischio indipendente di danno epatico (104). In particolare, il Bevacizumab, essendo un potente inibitore della neoangiogenesi, può andare a interferire con la naturale guarigione delle ferite chirurgiche; pertanto, è consigliabile evitare di sottoporre il paziente a chirurgia prima che siano trascorse 4 settimane dall’ultimo ciclo.
- *Progressione di malattia:* la progressione di malattia durante la chemioterapia preoperatoria si associa a una prognosi peggiore (105,106) e inoltre secondo alcuni autori costituirebbe una controindicazione allo stesso trattamento chirurgico (107). Questo diviene particolarmente tragico per

quei pazienti che inizialmente sarebbero stati resecabili ma non lo diventano più a seguito di una progressione di malattia.

- *Disappearing Liver Metastases*: La scomparsa delle lesioni epatiche, pure potendo sembrare in un primo momento un fenomeno rassicurante, non equivale alla guarigione completa. L'80% dei pazienti che presentano DLM all'imaging hanno un residuo microscopico di malattia in situ o sperimentano una recidiva precoce (87). Il fenomeno delle Disappearing Liver Metastases si associa, tra gli altri fattori, anche ai numerosi cicli di chemioterapia soprattutto con l'utilizzo del platino.(83,84)
- *Selezione di cloni di cellule tumorali resistenti*: Il trattamento chemioterapico esercita una pressione selettiva sulla biologia del tumore, e la possibilità che si generino mutazioni che modifichino la biologia tumorale rendendo alcune cellule resistenti a un determinato farmaco è tanto maggiore quanto maggiori sono i cicli di chemioterapia ai quali il paziente si sottopone.

#### **2.4 Prognosi delle CRLM: stratificazione del rischio di ricorrenza**

Uno dei fattori principali che consentono di prevedere la sopravvivenza globale e il rischio di ricorrenza è la biologia tumorale. Sulla base di questo concetto, il rischio di ricorrenza può essere stratificato usando quattro possibili SCORE: Fong(108), Nordlinger(109), Nagashima(110) e Konopke(111) [Tabella VI]. Queste classificazioni sono utili per categorizzare e riconoscere i pazienti ad alto rischio di ricorrenza in cui la chemioterapia neoadiuvante può essere utile.



Tabella VI. Rischio di ricorrenza basato sugli SCORE prognostici

<b>SCORE</b>	<b>Fattori di rischio (1 punto ciascuno)</b>	<b>Gruppi di rischio</b>
<b><i>Fong(108)</i></b>	Tempo libero da malattia <12 mesi Numero di metastasi epatiche >1 CEA preoperatorio >200ng/mL Dimensione della metastasi maggiore >5cm Positività linfonodale del tumore primitivo (pN>0)	Basso: da 0 a 2 punti Alto: da 3 a 5 punti
<b><i>Nordlinger(109)</i></b>	Età >60 anni Tumore primitivo che invade la sierosa (>pT3) Tempo libero da malattia <24 mesi Numero di metastasi epatiche >3 Dimensione della metastasi maggiore >5cm	Basso: da 0 a 2 punti Intermedio: da 3 a 4 punti Alto: da 5 a 6 punti
<b><i>Nagashima(110)</i></b>	Tumore primitivo che invade la sierosa (>pT3) Positività linfonodale del tumore primitivo (pN>0) Numero di metastasi epatiche ≥2 Dimensione della metastasi maggiore >5cm Metastasi extraepatiche reseccabili	Basso: da 0 a 1 punto Intermedio: da 2 a 3 punti Alto: ≥4 punti
<b><i>Konopke(111)</i></b>	Numero di metastasi epatiche >4 CEA preoperatorio >200ng/mL Metastasi sincrone	Basso: 0 punti Intermedio: 1 punto Alto: ≥2 punti

#### **4 SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo dello studio è valutare se una chirurgia mininvasiva (resezione laparoscopica e/o MWA) anticipata rispetto alla chemioterapia sistemica presenta la stessa efficacia e sicurezza della chemioterapia seguita da resezione nel trattamento dei pazienti con CRLM oligometastatici, al fine di assicurare un rapido indirizzamento alla terapia medica ed evitare il fenomeno delle Disappearing Liver Metastases.

L'obiettivo primario è il confronto della sopravvivenza libera da recidiva per i pazienti con CRLM sottoposti a chirurgia epatica mini-invasiva upfront in confronto con i pazienti che hanno fatto la stessa chirurgia dopo chemioterapia sistemica.

Gli obiettivi secondari dello studio sono l'identificazione dei fattori che influenzano la ricorrenza tra i due gruppi, la sopravvivenza globale (*OS-overall survival*) e i fattori prognostici associati alla sopravvivenza.

## **5 MATERIALI E METODI**

### **5.1 Descrizione del disegno di studio e selezione dei pazienti**

Il disegno dello studio è di tipo osservazionale, longitudinale e retrospettivo su un database prospetticamente mantenuto.

Tutti i pazienti di età maggiore di 18 anni che hanno subito un trattamento chirurgico su CRLM con intento curativo sono stati identificati dalle liste operatorie del nostro centro. Sono stati selezionati i pazienti a cui è stata diagnosticata la prima estensione di malattia epatica dal 2010 al 2022.

Le lesioni sono state diagnosticate e studiate attraverso l'esecuzione di una Tomografia Computerizzata (TC) o una Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) o una Tomografia a emissione di positroni (PET) e/o con l'esplorazione durante la chirurgia coloretale o attraverso l'esecuzione di un'ecografia epatica per altri disturbi.

Si è deciso di includere sia i pazienti che presentavano malattia sincrona che malattia metacrona. La sincronicità di malattia è stata definita come la comparsa di lesioni epatiche entro sei mesi dalla diagnosi del tumore primitivo. Non sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti ai quali erano state diagnosticate metastasi extraepatiche, come ad esempio metastasi polmonari, ossee, linfonodali. Sono state tenute in considerazione solamente le prime estensioni epatiche di malattia, mentre si è deciso di escludere tutti i trattamenti effettuati per recidiva epatica di malattia già trattata con altra tecnica. Non sono stati considerati trattamenti eseguiti a scopo palliativo o atti chirurgici ai termini dei quali il fegato non risultasse privo di localizzazioni di malattia.

Sono stati considerati solamente i pazienti resecabili, la decisione circa la resecabilità iniziale di malattia è stata presa da un gruppo multidisciplinare che ha discusso ciascun paziente, composto da un chirurgo epatobiliare, un oncologo, un radioterapista, un radiologo e un chirurgo coloretale.

Sono poi stati selezionati i pazienti che presentavano un numero di lesioni inferiore o uguale a 5, sia che si trattasse di localizzazioni unilaterali o bilaterali, e con

massima dimensione alla presentazione inferiore o uguale a 3 centimetri, sia per i trattamenti resettivi che per quelli ablativi.

I trattamenti chemioterapici considerati sono stati solo quelli a sistemici, si è infatti deciso di escludere i pazienti che avevano eseguito TACE (trans-arterial chemo-embolisation) e HAI (Hepatic artery infusion).

I criteri di inclusione e di esclusione sono riassunti nelle seguenti tabelle [Tabella VII, Tabella VIII]

*Tabella VII. Criteri di inclusione*

---

#### **Criteri di inclusione**

---

1. Metastasi da tumore del colon retto verificato con analisi istologica
  2. Numero di metastasi minore o uguale a 5
  3. Massimo diametro per ciascuna metastasi minore o uguale a 30 mm
  4. Trattamento eseguito a scopo curativo
  5. Primo trattamento epatico ricevuto tra gennaio 2010 e dicembre 2022
- 

*Tabella VIII. Criteri di esclusione*

---

#### **Criteri di esclusione**

---

1. Pazienti trattati a scopo palliativo
  2. Pazienti con diagnosi di metastasi extraepatiche
  3. Pazienti inclusi in protocolli trapiantologici
  4. Pazienti che hanno ricevuto chemioterapia locoregionale
  5. Pazienti giudicati non resecabili alla diagnosi di CRLM
- 

Dopo l'applicazione dei criteri di esclusione, sono entrati a far parte dello studio 131 pazienti che erano stati trattati con una resezione, un trattamento ablativo o entrambi, questi pazienti a loro volta sono stati divisi in due popolazioni. La prima popolazione conta 80 pazienti comprendente tutti i pazienti che avevano ricevuto una chemioterapia pre-chirurgica (gruppo denominato "chemio"). Per i pazienti con

metastasi metacrone si è considerata la chemioterapia con intento neoadiuvante per la malattia epatica, mentre nel caso di pazienti con metastasi sincrone si sono inclusi in questo gruppo anche tutti i pazienti che avevano ricevuto una chemioterapia post-colectomia, e che quindi avevano ricevuto un trattamento chemioterapico tra la chirurgia del primitivo e delle metastasi. La seconda popolazione conta 51 pazienti che hanno ricevuto come trattamento di prima linea quello chirurgico, seguito o meno da una chemioterapia adiuvante (gruppo “surgery”).

## **5.2 Raccolta dei dati**

I pazienti sono stati individuati a partire dalle liste operatorie dei pazienti operati nell’UOC di Chirurgia Generale 2 a indirizzo Chirurgia Epato-bilio-pancreatica e Trapianti di fegato dell’Azienda Ospedale Università di Padova. Si è proceduto individuando i soli pazienti operati per metastasi da carcinoma del colon retto ed escludendo i pazienti secondo i criteri di esclusione.

Il database con le variabili è stato compilato avvalendosi dell’utilizzo della piattaforma Galileo per la consultazione delle cartelle cliniche dei pazienti e l’extrapolazione dei parametri di interesse per lo studio.

Sono state consultate le anamnesi dei pazienti all’ingresso in reparto, i diari clinici integrati, i verbali di sala operatoria, eventuali lettere di ambulatori oncologici, i referti provenienti dagli esami anatomopatologici e i referti della diagnostica per immagini presenti.

Tutti i dati sono stati trattati in forma anonima per tutelare la privacy degli interessati.

## **5.3 Variabili prese in analisi**

Le variabili che sono state prese in considerazione per la compilazione del database sono:

- Variabili demografiche e anamnestiche: età alla diagnosi, anno alla diagnosi, sesso, storia clinica (comorbidità), storia chirurgica (chirurgia addominale extraepatica), ECOG performance status

- Variabili relative al tumore primitivo: anno della diagnosi, localizzazione colica del tumore, stadio clinico e patologico, tipo di trattamento chirurgico, caratteristiche mutazionali note.
- Variabili relative alla malattia metastatica: anno della diagnosi di prima estensione epatica di malattia, età del paziente, tempo intercorso tra diagnosi della malattia, sincronicità o metacronicità della malattia epatica, dimensioni e numero dei noduli con relativa localizzazione, presenza di malattia bilobare, caratteristiche biologiche del tumore, presenza di DLM all'ultimo imaging, FONG score.
- Variabili relative alla chemioterapia: chemioterapia pre-colectomia, chemioterapia post-colectomia, chemioterapia pre-chirurgia epatica, chemioterapia post-chirurgia epatica, specificando per queste ultime due data di inizio, data di fine, regime chemioterapico, eventuali farmaci biologici in associazione e valutazione della risposta al trattamento secondo i criteri RECIST.
- Variabili relative al trattamento: tipo di chirurgia, tipo di ablazione, eventuale combinazione di chirurgia e ablazione, segmenti resecati/ablati, complicanze post-operatorie valutate con lo score Clavien-Dindo, durata della degenza, tempo trascorso tra la chirurgia e la ripresa di un'eventuale chemioterapia sistemica
- Ricorrenza: data di un'eventuale ricorrenza epatica e/o extraepatica visualizzabile alla sua prima apparizione in una TC durante il follow-up.
- OS (overall survival) e DSF (disease-free survival), calcolate dalla data della diagnosi di CRLM fino alla data della morte o dell'ultimo follow-up.

## **5.4 Tecniche chirurgiche**

### **5.4.1 Resezione epatica**

Le resezioni epatiche sono state eseguite avendo come obiettivo la completa rimozione di ogni localizzazione di malattia, tecnica open o con tecnica laparoscopica.

Nella procedura open il paziente viene posizionato in posizione supina. L'accesso alla loggia sovramesocolica avviene mediante incisione sottocostale. Si procede con l'esplorazione della cavità peritoneale per escludere eventuali localizzazioni di

malattia e con la mobilizzazione del fegato. Con l'ausilio di una guida ecografica (Hitachi Hi Vision 6500 convex) si individua il posizionamento delle metastasi.

Nel caso di una resezione anatomica si definisce il piano di resezione, una volta interrotto il flusso in entrata e in uscita, si esegue la resezione con l'ausilio di un resettore ad ultrasuoni fino alla completa rimozione del pezzo chirurgico. Si definiscono resezioni maggiori tutte le resezioni anatomiche comprendenti più di 3 segmenti epatici.

Per quanto riguarda le resezioni non anatomiche (Wedge resection), si procede all'enucleazione della massa avendo cura di preservare un margine oncologicamente sicuro (1cm).

Nella tecnica laparoscopica, si utilizza l'approccio open (Tecnica Hasson) per ottenere uno pneumoperitoneo e la pressione di inflazione viene mantenuta tra gli 8 e i 12 mmHg. Il secondo trocar viene inserito nel quadrante superiore destro o sinistro (in base all'anatomia delle lesioni epatiche) per il passaggio della sonda ecografica. Il pezzo operatorio viene poi estrinsecato attraverso un'incisione di tipo Pfannenstiel.

Tutti i pezzi operatori sono inviati in anatomia patologica per una diagnosi istopatologica e molecolare.

Successivamente alla resezione viene poi eseguita un'ecografia intraoperatoria per verificare l'assenza di residuo di malattia, i margini e diagnosticare eventuali complicanze precoci.

#### **5.4.2 Ablazione con Microwave**

La MWA è stata eseguita utilizzando un generatore di 2.45-MHz (AMICA-GEN, HS Hospital service SPA, Aprilia, Italy). L'energia è stata emessa attraverso un'antenna coassiale a raffreddamento interno con calibro di 14 o 16 gauge (AMICA PROBE, HS Hospital Service SpA, Aprilia, Italy). Il generatore è dotato di un trasformatore di impedenza a quarto d'onda miniaturizzato (denominato minichoke) per il confinamento dell'onda riflessa.

L'approccio chirurgico utilizzato è quello percutaneo o laparoscopico: l'approccio percutaneo è stato preferito in caso di noduli singoli, elevate comorbidità, noduli non esofitici e non vicini a organi vitali (stomaco, duodeno, cuore, colon) in modo da essere facilmente raggiungibili; quello laparoscopico è stato preferito in noduli non visualizzabili all'ecografia percutanea, superficiali o esofitici con alto rischio di sanguinamento postoperatorio, in vicinanza delle strutture portali, arteriali o dei dotti biliari.

Tutte le procedure laparoscopiche sono state eseguite utilizzando una guida ecografica (Hitachi Hi Vision 6500 convex) e posizionando il paziente in posizione supina. Si utilizza l'approccio open (Tecnica Hasson) per ottenere uno pneumoperitoneo e la pressione di inflazione viene mantenuta tra gli 8 e i 12 mmHg. Il secondo trocar viene inserito nel quadrante superiore destro o sinistro (in base all'anatomia delle lesioni epatiche) per il passaggio della sonda ecografica. Dopo l'esplorazione della cavità peritoneale, si esegue l'ecografia intraoperatoria per completare la stadiazione di malattia e confermare la localizzazione dei noduli e stabilire la relazione del tumore con i vasi epatici principali.

Nel caso di procedura percutanea, il paziente viene posizionato in posizione supina. Sotto guida ecografica (Hitachi Hi Vision 6500 convex) si localizza il tumore da ablate. La sedazione inizialmente è leggera, dal momento che la collaborazione iniziale del soggetto è essenziale: infatti si chiede di controllare i movimenti respiratori durante l'individuazione delle lesioni. Prima dell'inizio della procedura ablativa, il paziente riceve un rinforzo anestetico per approfondire la sedazione e ridurre così il dolore correlato al calore.

Successivamente all'ablazione con microonde viene eseguita un'ulteriore ecografia per verificare l'efficacia dell'ablazione, i margini e l'eventuale presenza di complicanze precoci come sanguinamenti intraparenchimatosi.

## **5.5 Analisi statistica**

I valori per le variabili categoriali sono stati espressi come totali e percentuali, mentre per le variabili continue sono stati descritti come mediane e intervalli interquartili (IQR). Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il test del



chi quadrato di Pearson o il test di Fisher per le variabili categoriali e il test della somma dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue.

La durata del follow-up è stata calcolata dalla data della diagnosi alla data della morte del paziente (sopravvivenza globale - OS) o all'ultimo follow-up. La durata del follow-up e della sopravvivenza è stata espressa come mediana. Le curve di sopravvivenza e recidiva sono state calcolate utilizzando la tecnica Kaplan-Meier e confrontate con il test log-rank.

I fattori prognostici di recidiva e sopravvivenza sono stati identificati attraverso analisi univariate e multivariate utilizzando il modello dei rischi proporzionali di Cox.

È stato effettuato un propensity score matching (PSM) per rendere omogenei i due gruppi.

La significatività statistica è stata accettata per un valore di  $p < 0,05$ ; Le variabili con un valore  $p < 0,1$  sono state considerate di rilevanza statistica marginale. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando R, RStudio 4.3.0 (2023).

## **6 RISULTATI**

### **6.1 Caratteristiche dei pazienti**

#### **6.1.1 Caratteristiche demografiche e anamnestiche**

Sono stati arruolati 131 pazienti che erano stati trattati per CRLM dal 2010 al 2022 e sono stati divisi in due gruppi a seconda del tipo di trattamento ricevuto (chemioterapia pre-chirurgia o chirurgia di prima linea).

Da un punto di vista demografico si nota una leggera sproporzione nel campione analizzato che vede una maggior prevalenza di maschi (66%) rispetto alle femmine (34%), ugualmente riflessa nella distribuzione tra Maschi e Femmine nei due gruppi.

Sono state indagate le comuni comorbidità quali Diabete Mellito, Iperensione arteriosa, Ipercolesterolemia, patologie ischemiche cardiache e malattie polmonari,

per cui i due gruppi risultano complessivamente bilanciati. Solo 3 pazienti presentavano neoplasie precedenti, localizzate rispettivamente a Prostata, Cervello e Mammella.

Il 92% dei pazienti aveva già eseguito chirurgie addominali precedentemente, considerando come chirurgia pregressa anche un'eventuale chirurgia per l'asportazione del tumore colico primitivo.

La distribuzione delle variabili risulta omogenea per entrambi i gruppi presi in analisi.

Nella tabella sottostante sono riassunte tutte le caratteristiche anamnestiche dei pazienti [Tabella IX].

Tabella IX. Caratteristiche anamnestiche dei pazienti

<b>Caratteristiche anamnestiche del paziente</b>	<b>Overall, N = 131<sup>1</sup></b>	<b>Chemioterapia pre-operatoria N = 80<sup>1</sup></b>	<b>Chirurgia in prima linea N = 51<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Gender (F)</i>	44 / 131 (34%)	28 / 80 (35%)	16 / 51 (31%)	0.67
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	24.5 (22.7-28.1)	24.1 (22.1-28.0)	26.0 (23.2-28.2)	0.24
<i>Abitudine al fumo</i>				0.19
<i>Fumatore attuale</i>	3 / 20 (15%)	2 / 12 (17%)	1 / 8 (13%)	
<i>Ex fumatore</i>	7 / 20 (35%)	6 / 12 (50%)	1 / 8 (13%)	
<i>Mai fumato</i>	10 / 20 (50%)	4 / 12 (33%)	6 / 8 (75%)	
<i>Potus</i>	3 / 20 (15%)	1 / 11 (9.1%)	2 / 9 (22%)	0.57
<i>Comorbidità (generale)</i>	23 / 48 (48%)	12 / 25 (48%)	11 / 23 (48%)	>0.99
<i>Diabete Mellito</i>	3 / 30 (10%)	0 / 18 (0%)	3 / 12 (25%)	0.054
<i>Ipercolesterolemia</i>	2 / 30 (6.7%)	1 / 18 (5.6%)	1 / 12 (8.3%)	>0.99
<i>Ipertensione arteriosa</i>	17 / 48 (35%)	7 / 25 (28%)	10 / 23 (43%)	0.26
<i>Infarto miocardico acuto / Malattia Ischemica cardiaca</i>	4 / 48 (8.3%)	1 / 25 (4.0%)	3 / 23 (13%)	0.34
<i>Malattie polmonari</i>	2 / 30 (6.7%)	0 / 18 (0%)	2 / 12 (17%)	0.15
<i>Altre comorbidità</i>	10 / 30 (33%)	7 / 18 (39%)	3 / 12 (25%)	0.69
<i>significative</i>				
<i>Charlson Comorbidity Index</i>				0.51
<b>6</b>	6 / 30 (20%)	5 / 18 (28%)	1 / 12 (8.3%)	
<b>7</b>	6 / 30 (20%)	3 / 18 (17%)	3 / 12 (25%)	
<b>8</b>	10 / 30 (33%)	7 / 18 (39%)	3 / 12 (25%)	
<b>9</b>	5 / 30 (17%)	2 / 18 (11%)	3 / 12 (25%)	
<b>10</b>	2 / 30 (6.7%)	1 / 18 (5.6%)	1 / 12 (8.3%)	
<b>11</b>	1 / 30 (3.3%)	0 / 18 (0%)	1 / 12 (8.3%)	
<i>Altri tumori</i>	3 / 30 (6.7%)	1 / 18 (5.6%)	2 / 12 (8.3%)	>0.99
<i>Precedenti chirurgie addominali</i>	121 / 131 (92%)	74 / 80 (93%)	47 / 51 (92%)	>0.99
<b>0</b>	4 / 125 (3.2%)	3 / 77 (3.9%)	1 / 48 (2.1%)	
<b>1</b>	78 / 125 (62%)	52 / 77 (68%)	26 / 48 (54%)	
<b>2</b>	40 / 125 (32%)	21 / 77 (27%)	19 / 48 (40%)	
<b>3</b>	3 / 125 (2.4%)	1 / 77 (1.3%)	2 / 48 (4.2%)	

È stato calcolato per ciascun paziente il FONG (108) score per stratificare i pazienti in base al loro rischio di recidiva. Il calcolo è avvenuto utilizzando la tabella

precedentemente illustrata [vedi Tabella VI]. Dei 131 pazienti 54 presentavano un FONG score basso e 77 un FONG score alto. [Tabella X]

Tabella X. Stratificazione del rischio di ricorrenza (FONG score)

<b>Stratificazione del rischio di ricorrenza (FONG score)</b>			
	<b>Overall, N = 131<sup>1</sup></b>	<b>Chemioterapia pre-operatoria N = 80<sup>1</sup></b>	<b>Chirurgia in prima linea, N = 51<sup>1</sup></b>
<b>FONG score</b>			<i>P</i> = 0.25
<b>0</b>	1 / 131 (0.8%)	0 / 80 (0%)	1 / 51 (2.0%)
<b>1</b>	17 / 131 (13%)	7 / 80 (8.8%)	10 / 51 (20%)
<b>2</b>	36 / 131 (27%)	21 / 80 (26%)	15 / 51 (29%)
<b>3</b>	48 / 131 (37%)	32 / 80 (40%)	16 / 51 (31%)
<b>4</b>	28 / 131 (21%)	19 / 80 (24%)	9 / 51 (18%)
<b>5</b>	1 / 131 (0.8%)	1 / 80 (1.3%)	0 / 51 (0%)
<b>FONG score basso</b>	54 / 131 (35.6%)	28/80 (34.8%)	26/51 (51%)
<b>FONG score alto</b>	77 / 131 (58.8%)	52 (65.3%)	25/61 (49%)

### 6.1.2 Caratteristiche del tumore primitivo

Le caratteristiche del tumore primitivo sono riassunte nella tabella [Tabella XI].

L'età media al momento della diagnosi si assesta intorno ai 61 anni. È possibile osservare come le localizzazioni più frequenti siano il colon sinistro e il retto, seguiti poi dal colon destro, non essendoci sostanziali differenze di distribuzione tra i due gruppi presi in analisi.

In 18 pazienti il trattamento chirurgico colico è susseguito o è stato eseguito in concomitanza al primo trattamento epatico. L'approccio chirurgico adoperato per la resezione della neoplasia primitiva è stato principalmente laparoscopico e open.

Da un punto di vista molecolare la mutazione più frequentemente riscontrata è stata quella a carico di KRAS (22 casi).

Tabella XI. Caratteristiche cliniche, chirurgiche e molecolari del tumore primitivo

<b>Caratteristiche del tumore primitivo</b>	<b>Overall, N = 131<sup>1</sup></b>	<b>Chemioterapia pre-operatoria N = 80<sup>1</sup></b>	<b>Chirurgia in prima linea, N = 51<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Caratteristiche cliniche del tumore primitivo</b>				
<i>Età media al momento della diagnosi</i>	61.1 (53.0, 67.6)	61.0 (53.2, 66.8)	62.5 (53.1, 70.5)	0.38
<i>Localizzazione del tumore colico</i>				0.22
<i>Colon sinistro</i>	51/131(39.3%)	35 / 80 (43.8%)	16/51 (31.8%)	
<i>Retto</i>	42 / 131 (32%)	23 / 80 (29%)	19 / 51 (37%)	
<i>Colon destro</i>	37/131(27.8%)	21 / 80 (24.1%)	16 / 51 (31%)	
<i>Non specificato</i>	1 / 131 (0.8%)	1 / 80 (1.3%)	0 / 51 (0%)	
<b>Caratteristiche chirurgiche del tumore primitivo</b>				
<i>Upfront primary tumor resection (UPTR)</i>	37 / 47 (79%)	19 / 25 (76%)	18 / 22 (82%)	0.73
<i>Liver first</i>	18 / 120 (15%)	14 / 78 (18%)	4 / 42 (9.5%)	0.22
<i>Procedura chirurgica</i>				0.059
<i>Resezione Anteriore di Retto</i>	35 / 113 (31.4%)	23 / 73 (33.3%)	11 / 40 (28%)	
<i>Procedura di Hartmann</i>	2 / 113 (1.8%)	0 / 73 (0%)	2 / 40 (5.0%)	
<i>Emicolectomia sinistra</i>	42/113(37.6%)	32 / 73 (44.1%)	10/40 (25.5%)	
<i>Procedure di Miles</i>	2 / 113 (1.8%)	0 / 73 (0%)	2 / 40 (5%)	
<i>No resezione</i>	1 / 113 (0.9%)	0 / 73 (0%)	1 / 40 (2.5%)	
<i>Emicolectomia destra</i>	24 / 113 (21%)	14 / 73 (19.4%)	10 / 40 (25%)	
<i>Resezione di sigma</i>	7 / 113 (6.2%)	3 / 73 (4.1%)	4 / 40 (10%)	
<i>Approccio chirurgico</i>				0.37
<i>Hand-assisted</i>	1 / 105 (1.0%)	1 / 69 (1.4%)	0 / 36 (0%)	
<i>Laparoscopico</i>	53 / 105 (50.9%)	31 / 69 (44.9%)	22 / 36 (60.8%)	
<i>Open</i>	51 / 105 (49%)	37 / 69 (54%)	14 / 36 (39%)	
<b>Caratteristiche molecolari del tumore primitivo</b>				
<i>Stabilità microsatelliti (MSI)</i>	2 / 22 (9.1%)	0 / 12 (0%)	2 / 10 (20%)	0.19
<i>KRAS mutato</i>	22 / 63 (35%)	18 / 50 (36%)	4 / 13 (31%)	0.72
<i>NRAS mutato</i>	1 / 22 (4.5%)	1 / 16 (6.3%)	0 / 6 (0%)	>0.99
<i>BRAF mutato</i>	2 / 54 (3.7%)	1 / 42 (2.4%)	1 / 12 (8.3%)	0.40

La maggioranza delle neoplasie al momento della diagnosi era a uno stadio III di malattia, e all'esame istopatologico è stato riscontrato più frequentemente un grado istologico intermedio (G2-G3). La [TNM.

Tabella XII] riassume la distribuzione dei pazienti in base allo staging TNM.

Tabella XII. Staging e Grading del tumore primitivo

Staging del tumore primitivo	Overall, N = 131 <sup>1</sup>	Chemioterapia pre-operatoria N = 80 <sup>1</sup>	Chirurgia in prima linea, N = 51 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
<b>(p)Tumor</b>				0.98
<i>T1</i>	3 / 111 (2.7%)	2 / 71 (2.8%)	1 / 40 (2.5%)	
<i>T2</i>	14 / 111 (13%)	8 / 71 (11%)	6 / 40 (15%)	
<i>T3</i>	76 / 111 (68%)	48 / 71 (68%)	28 / 40 (70%)	
<i>T4</i>	17/111(15.3%)	12/71(16.6%)	5 / 40 (12.5%)	
<i>Tis</i>	1 / 111 (0.9%)	1 / 71 (1.4%)	0 / 40 (0%)	
<b>(p)Node</b>				0.97
<i>N0</i>	39 / 113 (35%)	25 / 72 (35%)	14 / 41 (34%)	
<i>N1</i>	30/113(35.5%)	24/72 (33.7%)	16/41 (38.4%)	
<i>N2</i>	34/113(30.1%)	23 / 72 (23%)	11/41 (26.8%)	
<b>(p)Metastasis</b>				0.061
<i>M0</i>	8 / 21 (38%)	2 / 12 (17%)	6 / 9 (67%)	
<i>M1</i>	13 / 21 (62%)	10 / 12 (83%)	3 / 9 (33%)	
<b>Stadio (8th AJCC)</b>				0.71
<i>IIB</i>	1 / 17 (5.9%)	0 / 9 (0%)	1 / 8 (13%)	
<i>IIIB</i>	4 / 17 (24%)	2 / 9 (22%)	2 / 8 (25%)	
<i>IIIC</i>	2 / 17 (12%)	1 / 9 (11%)	1 / 8 (13%)	
<i>IV</i>	3 / 17 (18%)	1 / 9 (11%)	2 / 8 (25%)	
<i>IVA</i>	7 / 17 (41%)	5 / 9 (56%)	2 / 8 (25%)	

### 6.1.3 Caratteristiche della malattia metastatica epatica

Circa il 45% della popolazione presa in analisi presentava una malattia metastatica sincrona, dove per sincronicità di malattia si intende la presenza di metastasi epatiche al momento della diagnosi o il loro riscontro entro 6 mesi dalla diagnosi di CRC.

Nel considerare la distribuzione delle variabili nei due gruppi, notiamo che esiste una differenza significativa tra il gruppo “chemio”, che pare contare soprattutto casi di metastasi sincrone, rispetto al gruppo “surgery” (64% vs 16%,  $P < 0,001$ ), e lo stesso si osserva, come è facilmente intuibile, con il tempo medio tra diagnosi di CRC-CRLM (10,6 mesi vs 19 mesi,  $P = 0,003$ ) e colectomia-diagnosi di CRLM (10,4 mesi vs 15 mesi,  $P = 0,007$ ).

Per quanto riguarda il numero di metastasi epatiche al momento della diagnosi, la popolazione generale presa in esame presenta un numero di metastasi mediano uguale a 2. Si nota una sproporzione significativa tra il gruppo “chemio”, che in media presenta 3 metastasi, e il gruppo “surgery”, che in media presenta 1 metastasi alla diagnosi ( $p = 0,003$ ); al contrario riguardo invece al diametro massimo delle metastasi si nota una differenza opposta tra il gruppo “chemio” e il gruppo “surgery” (20 vs 24,  $P = 0,034$ ).

Le variabili relative alle caratteristiche cliniche al momento della diagnosi di CRLM sono riassunte nella tabella [Tabella XIII]

Tabella XIII. Caratteristiche cliniche al momento della diagnosi di CRLM

<b>Caratteristiche cliniche al momento della diagnosi di CRLM</b>	<b>Overall, N = 131<sup>1</sup></b>	<b>Chemioterapia pre-operatoria N = 80<sup>1</sup></b>	<b>Chirurgia in prima linea, N = 51<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Età media al momento della diagnosi di CRLM</i>	60.4 (54.6, 69.6)	61.5 (53.5, 67.5)	59.8 (55.9, 71.6)	0.42
<i>Metastasi epatiche sincrone (&lt;6mesi)</i>	59 / 130 (45%)	51 / 80 (64%)	8 / 50 (16%)	<0.001
<i>Numero medio di metastasi epatiche</i>	2 (1-3)	3 (2-4)	1 (1-2)	0,003
<i>Localizzazione di malattia</i>				0.078
<i>Bilaterale</i>	13 / 43 (30%)	9 / 21 (43%)	4 / 22 (18%)	
<i>Unilaterale</i>	30 / 43 (70%)	12 / 21 (57%)	18 / 22 (82%)	
<i>Lato di localizzazione (se unilaterale)</i>				0.27
<i>Sinistra</i>	3 / 29 (10%)	0 / 11 (0%)	3 / 18 (17%)	
<i>Destra</i>	26 / 29 (90%)	11 / 11 (100%)	15 / 18 (83%)	
<i>Massimo diametro delle metastasi (mm)</i>	20.0 (15.0-27.0)	20.0 (15.0-25.0)	24.0 (16.0-29.0)	0.034
<i>Somma dei diametri riportati (mm)</i>	25.0 (19.0-27.0)	25.0 (20.0-27.0)	24.5 (16.5-29.5)	0.83
<i>Radiological Tumor Burden Score (rTBS)</i>	3.2 (2.6, 4.1)	3.6 (2.7, 4.2)	3.2 (2.4, 3.6)	0.041
<i>Presenza di DLM all'ultimo imaging</i>	6 / 27 (22%)	4 / 15 (27%)	2 / 12 (17%)	0.66
<i>ECOG PS</i>				0.67
<i>0</i>	14 / 22 (64%)	5 / 8 (63%)	9 / 14 (64%)	
<i>1</i>	6 / 22 (27%)	3 / 8 (38%)	3 / 14 (21%)	
<i>2</i>	2 / 22 (9.1%)	0 / 8 (0%)	2 / 14 (14%)	
<i>CEA (ug/L) medio</i>	4.7 (2.3, 18.1)	4.0 (2.3, 11.9)	7.4 (2.8, 35.7)	0.25
<i>CA 19-9 (kU/L) medio</i>	13.6 (6.6, 22.2)	16.5 (10.5, 39.4)	11.6 (6.6, 13.1)	0.49

## 6.1.4 Caratteristiche del trattamento delle CRLM

### 6.1.4.1 Chemioterapia preoperatoria (neoadiuvante)

Per quanto riguarda il gruppo “chemio”, 71 di questi pazienti (89%) hanno avuto un riscontro di malattia metacrona e hanno quindi ricevuto una chemioterapia con regime neoadiuvante per la malattia metastatica; 9 di questi (11%) avevano già



metastasi al momento della diagnosi del tumore primitivo e pertanto hanno ricevuto la chemioterapia tra la chirurgia del tumore colico e la chirurgia delle CRLM.

Il numero di cicli medio ricevuto da ciascun paziente è di 7,6 cicli.

Nella tabella sottostante [Tabella XIV] è riassunta la risposta alla terapia secondo i criteri RECIST: notiamo che la maggior parte dei pazienti (46%) ha sperimentato una risposta parziale, il 23% dei pazienti, tuttavia, ha visto una progressione di malattia durante la chemioterapia e nei 31% dei pazienti la chemioterapia ha mantenuto la malattia essenzialmente stabile. Non ci sono stati pazienti nei quali ci sia stata una risposta completa alla chemioterapia.

*Tabella XIV. Risposta alla chemioterapia pre-operatoria valutata secondo i criteri RECIST*

<b>Risposta alla chemioterapia pre-operatoria</b>	
<i>Partial response /stabilisation</i>	47 / 61 (87%)
<i>Progression disease</i>	14 / 61 (23%)
<i>Missing</i>	19

#### **6.1.4.2 Trattamento Chirurgico resettivo, ablativo o combinato**

Dei 131 pazienti analizzati, 17 di questi (13%) hanno ricevuto un trattamento esclusivamente ablativo, 77 pazienti (59%) hanno ricevuto un trattamento esclusivamente resettivo e 37 (28%) hanno ricevuto un trattamento combinato resettivo e ablativo. In entrambi i gruppi le proporzioni non hanno differenze statisticamente significative.

Il gruppo “surgery” ha avuto l’accesso al trattamento chirurgico in tempi significativamente più brevi del gruppo “chemio” (147 giorni vs 253 giorni, P=0,001)

La mediana di metastasi allo staging intraoperatorio con ultrasonografia vede una riduzione di 1 metastasi in media nel gruppo “chemio” rispetto al gruppo “surgery”.

L'approccio chirurgico è stato in circa metà dei casi (53%) di tipo mininvasivo (Laparoscopico, Percutaneo o Open), solo 4 pazienti hanno necessitato una conversione a un approccio open, 2 di questi per adesiolisi e 2 per garantire una migliore radicalità oncologica. Due pazienti avevano in programma e hanno correttamente completato una resezione con procedura a due tempi.

All'ultrasonografia intraoperatoria in 6 casi si è osservata la comparsa di nuovi noduli e in altri 6 casi si assiste alla scomparsa di noduli precedentemente identificati.

I pazienti che hanno ricevuto una resezione erano 114, per quanto riguarda la complessità chirurgica delle resezioni, l'81% di queste era minore (<3 segmenti), l'11% maggiore e l'8,8% tecnicamente maggiore. La manovra di Pringle per il clampaggio ilare è stata eseguita statisticamente più frequentemente nel gruppo "surgery" (33% vs 9%,  $P=0,001$ ) e la durata media del clampaggio è stata di 20'.

I pazienti che hanno ricevuto un trattamento ablativo erano 54, il numero di noduli ablati in media per paziente è di 1,45, le dimensioni medie sono di 16 mm mentre la somma media dei diametri dei noduli ablati è di 20 mm. [Tabella XV]

Tabella XV. Caratteristiche del trattamento chirurgico sulle CRLM

<b>Caratteristiche del trattamento chirurgico sulle CRLM</b>	<b>Overall, N = 131<sup>I</sup></b>	<b>Chemioterapia pre-operatoria N = 80<sup>I</sup></b>	<b>Chirurgia in prima linea, N = 51<sup>I</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Tipo di trattamento ricevuto</i>				0.35
<i>Solo termoablazione con Microwave</i>	17 / 131 (13%)	12 / 80 (15%)	5 / 51 (9.8%)	
<i>Resezione + termoablazione con Microwave</i>	42 / 131 (32%)	28 / 80 (35%)	14 / 51 (27%)	
<i>Solo resezione</i>	72/131(55%)	40 / 80 (50%)	32 / 51 (63%)	
<i>Età al momento del trattamento delle CRLM</i>	63.1 (55.9, 69.8)	62.8 (54.9, 68.7)	63.2 (56.7, 72.0)	0.50
<i>Tempo trascorso tra la diagnosi di CRLM e la chirurgia</i>	190.0 (122.0, 281.5)	253.0 (154.5, 311.0)	147.0 (95.0, 225.8)	0.001
<i>ECOG PS</i>				0.55
<i>0</i>	16/ 24 (67%)	6 / 9 (67%)	10 / 15 (67%)	
<i>1</i>	6 / 24 (25%)	3 / 9 (33%)	3 / 15 (20%)	
<i>2</i>	2 / 24 (8.3%)	0 / 9 (0%)	2 / 15 (13%)	
<i>Score ASA</i>				0.71
<i>1.0</i>	1 / 62 (1.6%)	1 / 43 (2.3%)	0 / 19 (0%)	
<i>2.0</i>	40/ 62 (65%)	29 / 43 (67%)	11 / 19 (58%)	
<i>3.0</i>	20/ 62 (32%)	12 / 43 (28%)	8 / 19 (42%)	
<i>Numero medio di metastasi allo staging intraoperatorio</i>	1 (1, 3)	2 (1, 3)	1 (1, 2)	0.29
<i>Approccio chirurgico</i>				0.43
<i>Laparoscopico</i>	61/131(51%)	37 / 80 (46.3%)	29 / 51 (57%)	
<i>Open</i>	63/131(48%)	42 / 80 (53%)	21 / 51 (41%)	
<i>Percutaneo</i>	2/131 (1%)	1 / 80 (1.3%)	1 / 51 (2.0%)	
<i>Conversione (se laparoscopico)</i>	4 / 56 (7.1%)	2 / 35 (5.7%)	2 / 21 (9.5%)	0.63
<b>Ultrasonografia intraoperatoria (IOUS)</b>				
<i>Riscontro di nuovi noduli all'IOUS</i>	6 / 15 (40%)	4 / 8 (50%)	2 / 7 (29%)	0.61
<i>Noduli non riscontrati/scomparsi all'IOUS</i>	6 / 16 (38%)	5 / 9 (56%)	1 / 7 (14%)	0.15
<b>Variabili del trattamento Resettivo</b>				
<i>Complessità chirurgica</i>				0.25
<i>Maggiore (&gt;3segmenti)</i>	12/114(11%)	9 / 68 (13%)	3 / 46 (6.5%)	
<i>Minore (&lt;3 segmenti)</i>	92/114(81%)	55 / 68 (81%)	37 / 46 (80%)	
<i>Tecnicamente maggiore</i>	10/114(8%)	4 / 68 (5.9%)	6 / 46 (13%)	

<i>Manovra di Pringle</i>	21/112(19%)	6 / 67 (9.0%)	15 / 45 (33%)	0.001
<i>Durata media del clampaggio ilare(min)</i>	21.0 (13.0, 30.0)	20.0 (14.5, 30.0)	22.5 (10.8, 30.0)	0.76
<b>Variabili del trattamento Ablativo</b>				
<i>Numero totale di noduli ablati</i>				0.32
<i>0</i>	6 / 22 (27%)	5 / 16 (31%)	1 / 6 (17%)	
<i>1</i>	7 / 22 (32%)	3 / 16 (19%)	4 / 6 (67%)	
<i>2</i>	2 / 22 (9.1%)	2 / 16 (13%)	0 / 6 (0%)	
<i>3</i>	7 / 22 (32%)	6 / 16 (38%)	1 / 6 (17%)	
<i>Media delle dimensioni massime delle metastasi ablate</i>	16.0 (11.3-23.5)	16.0 (15.0-21.8)	17.0 (8.5-24.3)	>0.99
<i>Media della somma dei diametri riportati (mm)</i>	23.0 (8.5-25.5)	25.0 (15.0-30.0)	10.5 (7.8-20.8)	0.19

Il tasso di complicanze post-operatorio è omogeneo per entrambi i gruppi, complessivamente solo l'11% dei pazienti ha sperimentato complicanze severe (Clavien-Dindo score>3). La durata media della degenza ospedaliera è di circa 7 giorni, ci sono stati solamente 3 casi di re-ricovero entro i 30 giorni (rispettivamente per anemia, subocclusione intestinale, nausea e vomito) e mentre nessun paziente è morto entro 3 mesi dall'intervento chirurgico [Tabella XVI].

Tabella XVI. Complicanze chirurgiche post-operatorie

<b>Complicanze chirurgiche post-operatorie</b>	<b>Overall, N = 131<sup>I</sup></b>	<b>Chemioterapia pre-operatoria N = 80<sup>I</sup></b>	<b>Chirurgia in prima linea, N = 51<sup>I</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Complicanze post-operatorie</b>	54 / 131 (41%)	31 / 80 (39%)	23 / 51 (45%)	0.47
<b>Grado più alto di complicanze post-operatorie (secondo Clavien-Dindo)</b>				0.59
<b>I</b>	27 / 62 (44%)	18 / 36 (50%)	9 / 26 (35%)	
<b>II</b>	15 / 62 (24%)	6 / 36 (17%)	9 / 26 (35%)	
<b>III</b>	1 / 62 (1.6%)	1 / 36 (2.8%)	0 / 26 (0%)	
<b>IIIA</b>	6 / 62 (9.7%)	3 / 36 (8.3%)	3 / 26 (12%)	
<b>IIIB</b>	5 / 62 (8.1%)	3 / 36 (8.3%)	2 / 26 (7.7%)	
<b>Presenza di complicanze post-operatorie severe (Clavien-Dindo≥3)</b>	12 / 112 (11%)	7 / 69 (10%)	5 / 43 (12%)	>0.99
<b>Fistola biliari post-operatoria</b>	7 / 112 (6.3%)	5 / 69 (7.2%)	2 / 43 (4.7%)	0.71
<b>Durata media della degenza ospedaliera (giorni)</b>	7.0 (4.0-9.0)	6.0 (3.0-10.0)	7.0 (4.0-8.0)	0.88
<b>Ricovero entro 30 giorni</b>	3 / 104 (2.9%)	1 / 67 (1.5%)	2 / 37 (5.4%)	0.29
<b>Mortalità a 90 giorni</b>	0 / 131	0 / 80	0 / 51	

All'esame istologico, la dimensione media delle metastasi resecate è di 25 mm, con un margine di resezione medio di 3 mm. Non ci sono significative differenze nell'assetto mutazionale all'esame molecolare tra i due gruppi, mentre l'istologia del parenchima sano risulta nell'85% dei casi normali, nel 14% dei casi è presente steatosi e/o fibrosi mentre 1 solo caso presentava cirrosi [Tabella XVII].

Tabella XVII. Esame istopatologico delle metastasi epatiche

<b>Caratteristiche istopatologiche delle CRLM</b>	<b>Overall, N = 131<sup>1</sup></b>	<b>Chemioterapia pre-operatoria N = 80<sup>1</sup></b>	<b>Chirurgia in prima linea, N = 51<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Numero medio di metastasi epatiche resecate</i>	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,023
<i>Media delle dimensioni massime delle metastasi resecate (mm)</i>	25.0 (18.0-35.0)	24.0 (15.0-34.0)	28.0 (20.0-35.0)	0.17
<i>Minimo margine di resezione medio (mm)</i>	3.0 (1.0-7.5)	2.0 (1.0-6.8)	4.0 (2.0-10.0)	0.20
<i>Radicalità oncologica</i>				0.64
<i>R0</i>	63 / 75 (84%)	36 / 42 (48%)	27 / 33 (36%)	
<i>R1</i>	12 / 75 (16%)	6 / 42 (8%)	6 / 33 (8%)	
<i>Instabilità microsatelliti (MSI)</i>	3 / 20 (15%)	0 / 5 (0%)	3 / 15 (20%)	0.54
<i>KRAS mutato</i>	4 / 18 (22%)	0 / 5 (0%)	4 / 13 (31%)	0.28
<i>NRAS mutato</i>	0 / 18 (0%)	0 / 5 (0%)	0 / 13 (0%)	>0.99
<i>BRAF mutato</i>	1 / 18 (5.6%)	0 / 5 (0%)	1 / 13 (7.7%)	>0.99

### 6.1.4.3 Chemioterapia post-operatoria (adiuvante)

Dei 113 pazienti, 54 hanno ricevuto un trattamento chemioterapico postoperatorio, 33 per il gruppo “chemio” e 21 per il gruppo “surgey first”. Il numero medio di cicli post-operatori è 6. Solo 2 pazienti hanno ricevuto una seconda linea di trattamento. [Tabella XVIII]

Tabella XVIII. Chemioterapia post-operatoria

<b>Caratteristiche della chemioterapia adiuvante (post-operatoria)</b>	<b>Overall, N = 131<sup>I</sup></b>	<b>Chemioterapia pre-operatoria N = 80<sup>I</sup></b>	<b>Chirurgia in prima linea, N = 51<sup>I</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Chemioterapia adiuvante (post-operatoria)</i>	54 / 113 (48%)	33 / 65 (51%)	21 / 48 (44%)	0.46
<i>Numero medio di cicli post-operatorio</i>	4 (3-8)	4 (4-6)	4 (3-10)	0.38
<i>Risposta alla chemioterapia post-operatoria</i>				>0.99
<i>Complete response</i>	1 / 10 (10%)	0 / 3 (0%)	1 / 7 (14%)	
<i>Disease progression</i>	5 / 10 (50%)	2 / 3 (67%)	3 / 7 (43%)	
<i>Non assessable</i>	1 / 10 (10%)	0 / 3 (0%)	1 / 7 (14%)	
<i>Stabilisation</i>	3 / 10 (30%)	1 / 3 (33%)	2 / 7 (29%)	
<i>Missing</i>	121	77	44	

## 6.2 Analisi di ricorrenza di malattia epatica

Il periodo di follow-up medio dal momento dell'operazione chirurgica è di 31 mesi. Allo stato attuale 7 dei 131 pazienti sono andati persi al follow-up, la proporzione di pazienti vivi con malattia, senza malattia e deceduti a causa del tumore è omogenea nei due gruppi [Tabella XIX].

Tabella XIX. Stato attuale del paziente

<b>Stato attuale del paziente (P=0,26)</b>	<b>Overall, N = 131<sup>1</sup></b>	<b>Chemioterapia pre-operatoria N = 80<sup>1</sup></b>	<b>Chirurgia in prima linea, N = 51<sup>1</sup></b>
<i>Vivo con malattia</i>	38 / 131 (29%)	26 / 80 (33%)	12 / 51 (24%)
<i>Vivo senza malattia</i>	48 / 131 (37%)	26 / 80 (33%)	22 / 51 (43%)
<i>Deceduto a causa del tumore</i>	36 / 131 (27%)	24 / 80 (30%)	12 / 51 (24%)
<i>Deceduto per altre cause</i>	2 / 131 (1.5%)	0 / 80 (0%)	2 / 51 (3.9%)
<i>Perso al follow-up</i>	7 / 131 (5.3%)	4 / 80 (5.0%)	3 / 51 (5.9%)

Sul totale di 116 pazienti, 63 hanno sviluppato ricorrenza epatica di malattia (54%).

Si osserva una differenza statisticamente significativa nella percentuale dei pazienti che ha sperimentato ricorrenza epatica di malattia tra i due gruppi, maggiore nel gruppo “chemio” (47/75 pazienti, 61%) rispetto al gruppo “surgery” (17/41 pazienti, 41%) (p=0,004). Per quanto riguarda la percentuale di pazienti con ricorrenza extraepatica di malattia, si contano 39 casi su 125, osservando una percentuale maggiore nel gruppo “chemio”, senza tuttavia significatività statistica (25/74 pazienti, 34% vs 14/51 pazienti, 21%; p=0,019). La Disease-Free Survival (DSF) media della popolazione generale è di 18 mesi (range 9.3, 35.7) e di 21.4 (range 12, 44.9) e 14.9 (range 8.7, 24) mesi rispettivamente nel gruppo “chemio” e “surgery” [Tabella XX].



Tabella XX. Caratteristiche della ricorrenza

<b>Caratteristiche del follow-up</b>	<b>Overall, N = 131<sup>1</sup></b>	<b>Chemioterapia pre-operatoria N = 80<sup>1</sup></b>	<b>Chirurgia in prima linea, N = 51<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Ricorrenza di malattia Epatica</i>	63 / 116 (54%)	46 / 75 (61%)	17 / 41 (41%)	0.040
<i>Ricorrenza di malattia Extraepatica</i>	39 / 125 (31%)	25 / 74 (34%)	14 / 51 (21%)	0.19
<i>OS media</i>	22.4 (8.6-48.6)	23.9 (12.7-50.7)	17.0 (4.5-43.8)	0.088
<i>DFS media</i>	9.2 (4.0-20.9)	9.4 (4.1-21.4)	8.9 (3.4-19.1)	0.67

Un'analisi del rischio di ricorrenza è stata fatta utilizzando il modello di Kaplan-Meier [Tabella XXI]. Sono mostrate le curve relative alla popolazione generale [Figura 3] e i gruppi “chemio” e “surgery” [Figura 4]. Dalle curve non si osserva una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da malattia nei due gruppi (p=0,85).

Tabella XXI. Analisi della sopravvivenza libera da malattia con modello Kaplan-Meier

	<b>Popolazione generale</b>	<b>Gruppo chemio-first</b>		<b>Gruppo surgery- first</b>	
		Pre-PMS	Post-PMS	Pre-PMS	Post-PMS
<i>1 anno</i>	77 %	79 %	80 %	73 %	75 %
<i>2 anni</i>	57 %	58 %	53 %	56 %	56 %
<i>3 anni</i>	45 %	44 %	41 %	46 %	45 %
<i>5 anni</i>	37 %	32%	26%	46%	45%
<i>Tempo medio di ricorrenza (mesi)</i>	30.9	31.4	30.5	28.9	28.9

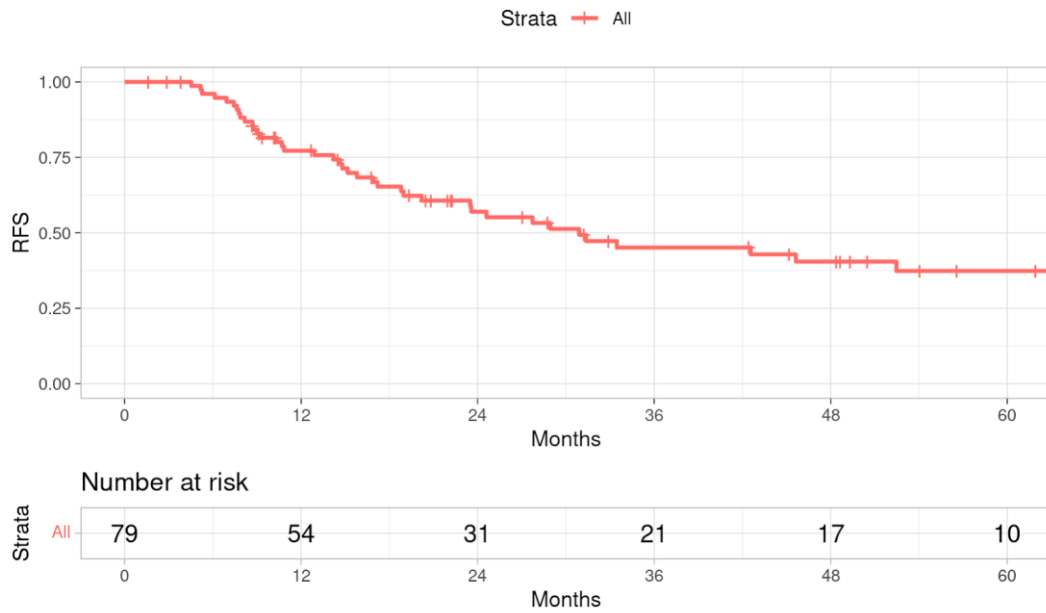


Figura 3. Curva di Kaplan-Meier per la Disease-Free Survival nella popolazione generale

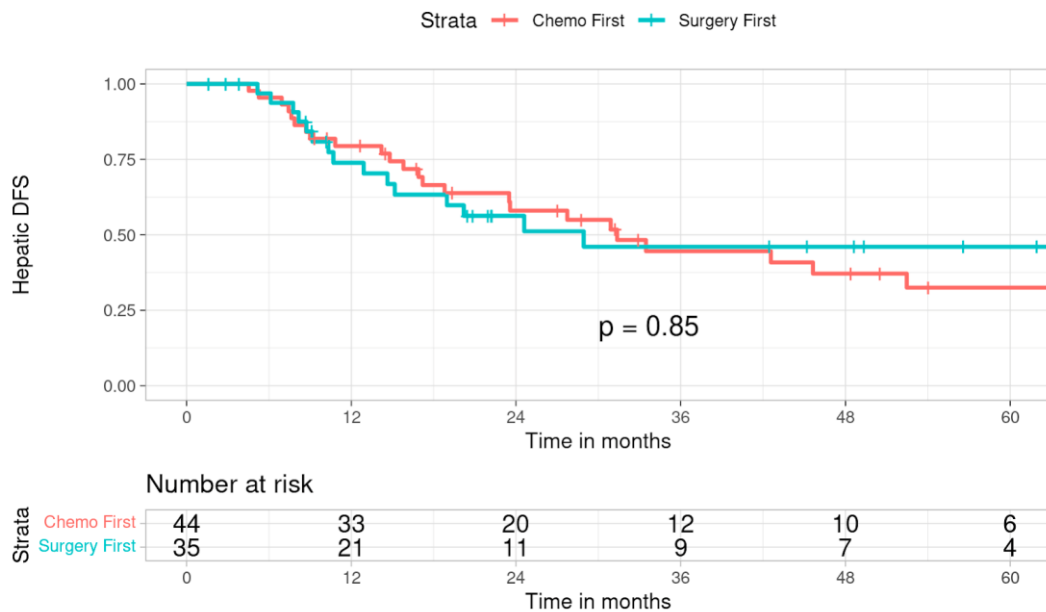


Figura 4. Curva di Kaplan-Meier per la Disease-Free Survival nel gruppo "chemio" e "surgery" (log-rank test,  $p=0.85$ )

Le caratteristiche che hanno un impatto significativo sulla sopravvivenza libera da malattia, analizzate con modello di Cox univariato, sono consultabili nella tabella [Tabella XXII]. Il Radiological Tumor Burden score (HR=1,16;  $p=0,02$ ), l'aver eseguito un trattamento combinato resettivo e ablativo (HR=3,59) e la termoablazione con microonde (HR=1,89;  $p=0,05$ ), il numero di metastasi epatiche (HR=1,36;  $p=0,01$ ) e la presenza di più di un nodulo ( $p=0,05$ ) hanno un impatto

negativo statisticamente significativo sulla recidiva. CEA e CA19-9 precedenti all'operazione hanno significatività marginale ( $p=0,08$ ,  $p=0,1$ ). Invece i pazienti che hanno KRAS wild-type ( $HR=0,39$ ;  $p=0,049$ ) hanno un rischio minore di recidivare.

Tabella XXII. Caratteristiche correlate alla recidiva analizzate mediante modello di Cox univariato

<b>Caratteristiche correlate alla recidiva</b>	<b>N</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% CII</b>	<b>p-value</b>
<i>FONG</i>	79	1,18	0,88, 1,57	0,3
<i>Liver first</i>	68	0,31	0,07, 1,29	0,1
<i>pN&gt;0</i>	64	1,16	0,57, 2,35	0,7
<i>KRAS non mutato</i>	36	0,39	0,15, 1,0	0,049
<i>Sincronicità di malattia</i>	77	1,2	0,55, 2,61	0,7
<i>Numero di metastasi epatiche</i>	76	1,36	1,07, 1,73	0,013
<i>Numero metastasi &gt;1</i>	79	2,01	1,00, 4,04	0,051
<i>Radiological tumor burden score (rTBS)</i>	44	1,69	1,07, 2,65	0,023
<i>CEA (ug/L) Pre-Op</i>	55	1,01	1,00, 1,02	0,082
<i>CA 19-9 (kU/L) Pre-Op</i>	23	1,02	1,00, 1,04	0,1
<i>Tempo dalla diagnosi di CRLM all'operazione</i>	77	1	1,00, 1,00	0,018
<i>Numero di metastasi intraoperatorio</i>	75	1,14	0,86, 1,51	0,4
<i>Solo microwave</i>		—	—	
<i>Ablazione e microwave</i>		3,59	1,37, 9,37	0,009
<i>Solo resezione</i>		1,07	0,42, 2,70	0,9
<i>Noduli scomparsi/ non identificati all'IOUS</i>	9	3,85	0,39, 38,0	0,2
<i>Ablazione (microwave) eseguita</i>	79	1,89	1,00, 3,56	0,05

### 6.3 Analisi di sopravvivenza

L'analisi della sopravvivenza è stata fatta utilizzando il modello di Kaplan-Meier [Tabella XXIII]. L'Overall Survival media della popolazione è di 31.6 mesi (range 16.2, 53.4) e di 36.4 (range 19.4, 66.1) e 21.5 (range 11.2, 47.8) mesi rispettivamente nel gruppo "chemio" e "surgery".

Sono mostrate le curve relative alla popolazione generale [Figura 5] e i gruppi "chemio" e "surgery" [Figura 6].

Tabella XXIII. Analisi della sopravvivenza con modello Kaplan-Meier

	Popolazione generale	Gruppo chemio-first		Gruppo surgery- first	
		Pre-PSM	Post-PSM	Pre-PSM	Post-PSM
<b>1 anno</b>	98 %	100 %	100 %	96 %	96 %
<b>2 anni</b>	85 %	89 %	93 %	79 %	77 %
<b>3 anni</b>	83 %	89 %	93 %	75 %	73 %
<b>5 anni</b>	69 %	89 %	84 %	50 %	57 %
<b>Tempo medio di sopravvivenza (mesi)</b>	78.1	119	72	118	61

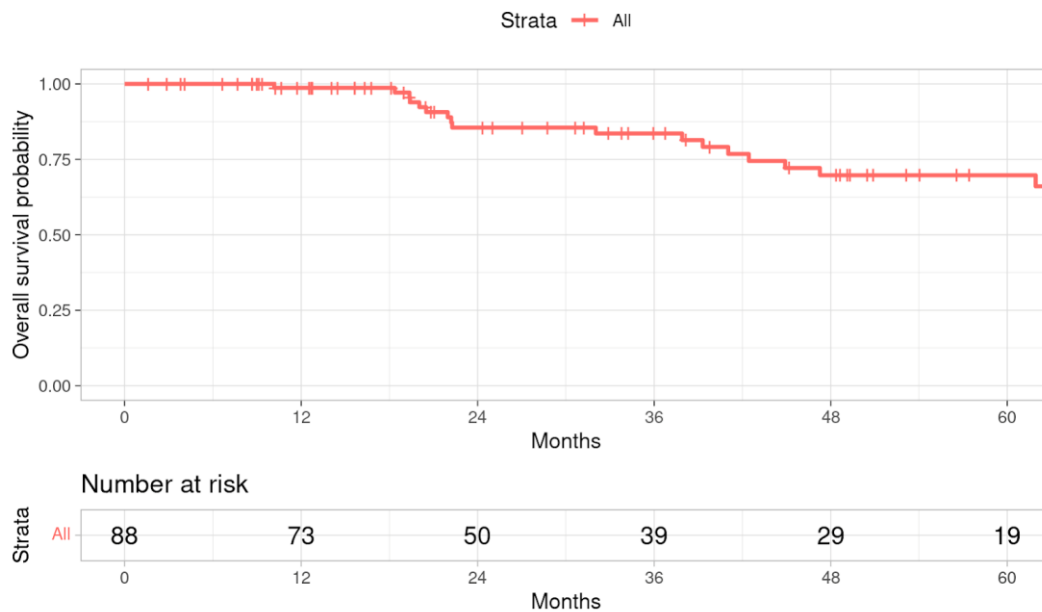


Figura 5. Curva di Kaplan-Meier per l'Overall Survival nella popolazione generale

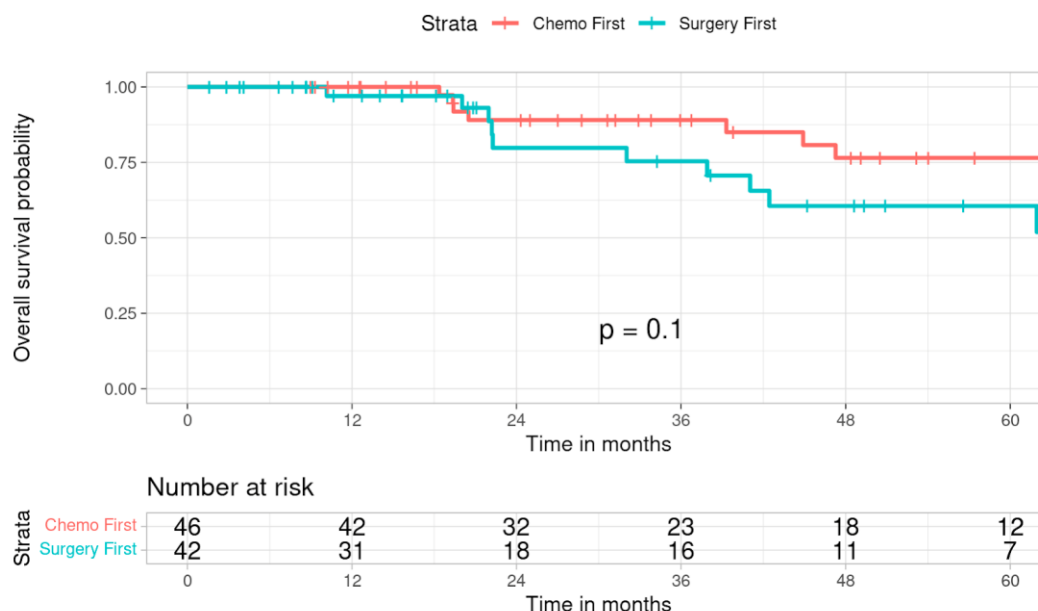


Figura 6. Curva di Kaplan-Meier per l'Overall Survival nel gruppo "chemio" e "surgery" (log-rank test,  $p=0.1$ )

Nella tabella sottostante [Tabella XXIV] sono riassunte le caratteristiche legate alla sopravvivenza analizzate mediante modello di Cox univariato. Le caratteristiche che maggiormente si associano alla sopravvivenza sono la presenza di ricorrenza epatica (HR=2,33;  $p=0,069$ ), l'assenza di ricorrenza extraepatica (HR=0,07;  $p=0,016$ ), il tempo tra la diagnosi di CRC alla diagnosi di CRLM ( $p=0,007$ ) e tra la colectomia e la diagnosi di CRLM ( $p=0,025$ ), ovvero l'intervallo libero da malattia, le complicanze nei 30 giorni post-operatori (HR=18,7;  $p=0,018$ ), il coinvolgimento linfonodale del tumore primitivo (N=2) ( $p=0,021$ ), numero di metastasi epatiche >1 ( $p=0,054$ ). A differenza di quanto è stato notato per la sopravvivenza libera da malattia, in questo caso non si nota un'associazione con la tipologia di tecnica utilizzata (resettiva o ablativa) o con il numero di metastasi epatiche. Si riporta anche la presenza di un'importante correlazione all'analisi multivariata tra la sopravvivenza e il tempo che intercorre tra la diagnosi di CRC e la diagnosi di CRLM ( $p=0,015$ )

Tabella XXIV. Caratteristiche correlate alla sopravvivenza analizzate mediante modello di Cox univariato

<b>Caratteristiche correlate alla sopravvivenza</b>	<b>N</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI1</b>	<b>p-value</b>
<i>FONG</i>	88	0,91	0,62, 1,35	0,7
<i>Coinvolgimento linfonodale (N=2)</i>		3,94	1,23, 12,6	0,021
<i>pN&gt;0</i>	72	1,44	0,56, 3,73	0,5
<i>KRAS WT</i>	38	0,81	0,19, 3,39	0,8
<i>Tempo dalla diagnosi di CRC alla diagnosi di CRLM (mesi)</i>	78	1,02	1,01, 1,04	0,007
<i>Sincronicità di malattia</i>	88	0,53	0,15, 1,83	0,3
<i>Tempo dalla colectomia alla diagnosi di CRLM</i>	86	1,01	1,00, 1,02	0,025
<i>Numero di metastasi epatiche</i>	85	0,9	0,62, 1,32	0,6
<i>Numero metastasi &gt;1</i>	88	0,41	0,17, 1,02	0,054
<i>CEA (ug/L)Pre-Op</i>	60	1,01	1,00, 1,02	0,3
<i>CA 19-9 (kU/L) Pre-Op</i>	26	0,97	0,88, 1,07	0,6
<i>Numero di metastasi intraoperatorio</i>	84	0,76	0,49, 1,18	0,2
<i>Approccio chirurgico al fegato open</i>	88	1,38	0,54, 3,50	0,5
<i>Solo microwave</i>		—	—	
<i>Ablazione e microwave</i>		1,65	0,32, 8,62	0,5
<i>Solo resezione</i>		1,53	0,34, 6,89	0,6
<i>Ablazione (microwave) eseguita</i>	88	0,92	0,36, 2,32	0,9
<i>Ricovero nei 30 giorni post-operatori</i>	64	18,7	1,67, 209	0,018
<i>Presenza di ricorrenza epatica</i>	79	2,33	0,94, 5,78	0,069
<i>Assenza di ricorrenza extraepatica</i>	85	0,07	0,01, 0,61	0,016

#### 6.4 Propensity score matching (PSM)

Alcune variabili non sono state bilanciate all'interno dei due gruppi di studio secondo il test statistico (Tabella IX, Tabella X, Tabella XI, Tabella XII, Tabella XIII, Tabella XV), quindi, per rendere le due popolazioni più omogenee è stata effettuata un'analisi di "propensity score-matching" (PSM). L'analisi è stata eseguita con MatchIt, che ha effettuato l'accoppiamento, la selezione dei sottoinsiemi e la sottoclassificazione per creare gruppi di trattamento bilanciati sulle covariate incluse. Il metodo di corrispondenza era "optimal" e la misura della distanza è stata calcolata mediante regressione logistica con una funzione di collegamento probit. Le covariate per cui è stato eseguito l'accoppiamento sono:

- FONG
- Sincronicità di malattia metastatica;
- Massimo diametro delle metastasi (mm);
- Numero di metastasi epatiche;
- Tempo dalla diagnosi di CRC alla diagnosi di CRLM (mesi);
- Tempo dalla colectomia alla diagnosi di CRLM (mesi)

Nelle figure sottostanti [Figura 7, Figura 8] sono mostrate le curve di Sopravvivenza libera da malattia e Sopravvivenza Globale Post-Matching. I risultati del Propensity Score Matching hanno confermato che non vi è una differenza significativa tra i due gruppi di studio.

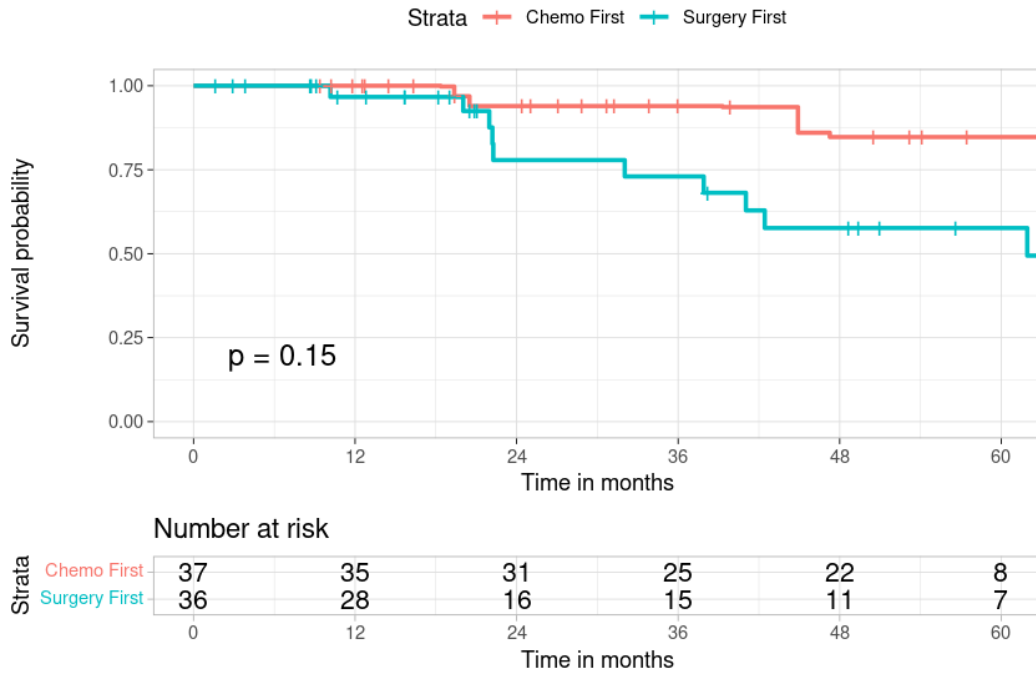


Figura 7. Curva di Kaplan-Meier per l'Overall Survival nel gruppo "chemio" e "surgery" post-propensity match (log-rank test,  $p=0.15$ )

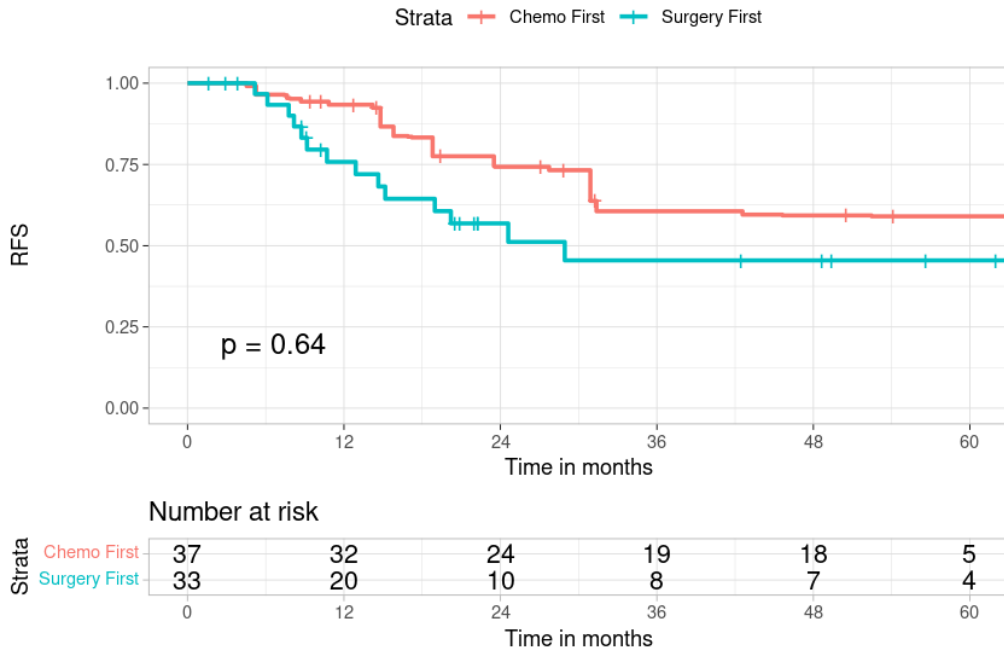


Figura 8. Curva di Kaplan-Meier per la Disease-Free Survival nel gruppo "chemio" e "surgery" post-propensity match (log-rank test,  $p=0.64$ )



## 7 DISCUSSIONE

L'approccio maggiormente utilizzato per il trattamento delle CRLM si basa principalmente sulla somministrazione di una chemioterapia sistemica seguita da un approccio chirurgico. Spesso una chemioterapia adiuvante aggiuntiva viene considerata dopo la resezione epatica. I notevoli miglioramenti nella chemioterapia sistemica, sommati ai risultati dello studio di fase III dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (92), porteranno la decisione del medico a virare sempre più verso l'applicazione di una chemioterapia preoperatoria.

Tuttavia, bisogna considerare che una percentuale di pazienti che va dal 7% a 48% è stato dimostrato sviluppare Disappearing Liver Metastases a seguito della chemioterapia preoperatoria (81,82), e ciò rappresenta un problema perché nell'80% di questi pazienti, alla resezione dei foci precedentemente interessati da malattia, sono state dimostrate evidenze istologiche di malattia anche in assenza di evidenze radiologiche (87). Il nostro studio suggerisce che la mediana delle lesioni epatiche riscontrate al momento della diagnosi di CRLM nei pazienti ai quali veniva somministrata chemioterapia pre-operatoria è maggiore rispetto alla mediana di lesioni epatiche che sono state ritrovate poi allo staging intraoperatorio eseguito mediante ultrasonografia (3 vs 2, con la perdita di una lesione in media), ma lo stesso fenomeno non è stato osservato nel gruppo che eseguiva la chirurgia al momento della diagnosi, che invece manteneva il numero di metastasi intraoperatorie costanti. Inoltre, la proporzione di pazienti che presentava scomparsa di noduli all'ultrasonografia intraoperatoria era maggiore nei pazienti che erano stati sottoposti a chemioterapia anticipata rispetto ai pazienti che erano stati sottoposti alla chirurgia anticipata (14% vs 56%,  $p=0,15$ ) e questo dimostra che la chemioterapia pre-operatoria è responsabile della scomparsa di lesioni intraoperatorie che poi sarà difficoltoso localizzare per bonificare i siti di DLM.

Un'importante risultato emerso da questo studio è la minor percentuale di pazienti che sperimentano recidiva di malattia epatica nel gruppo sottoposto a chirurgia anticipata rispetto al gruppo sottoposto a chemioterapia pre-operatoria (41% vs 61%,  $p=0,004$ ), nonostante non si sia dimostrata una differenza di tempo libero di malattia tra i due gruppi. Questo sta a indicare che i pazienti che vengono sottoposti a chirurgia al momento della diagnosi ricorrono meno al livello epatico perché

possono beneficiare di un trattamento che è pensato per bonificare tutti i siti metastatici. L'associazione della chemioterapia post-operatoria poi aumenterà le probabilità di avere un controllo definitivo della malattia. Il nostro lavoro mostra come la sopravvivenza globale sia influenzata dalla ricorrenza epatica (HR 2,33,  $p=0,069$ ) ed è quindi importante poter garantire al paziente un trattamento che sia oncologicamente radicale.

La ricorrenza infatti è un problema estremamente comune nei casi di CRLM trattati con successo: è stato dimostrato che il 45% dei pazienti svilupperà una ricorrenza di malattia, il 10% avrà una ricorrenza precoce entro 6 mesi dall'operazione (112). Sebbene ci sia un'evidenza solida sul fatto che la ricorrenza abbia un impatto estremamente negativo sulla sopravvivenza generale, oggi la chirurgia iterativa è considerata la migliore opzione per il trattamento di questi pazienti e, laddove fattibile, migliora la prognosi di questa condizione (113).

Nello studio in definitiva le analisi della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale suggeriscono che non ci sia una significativa differenza tra il gruppo trattato con chemioterapia preoperatoria e il gruppo trattato con chirurgia anticipata: decidere pertanto di indirizzare un paziente a un trattamento chirurgico in prima linea piuttosto di aspettare il completamento della chemioterapia neoadiuvante è una scelta non inferiore in termini di prognosi e che consente inoltre di prevenire il fenomeno delle Disappearing Liver Metastases. In letteratura è stato dimostrato che i fattori che si associano maggiormente a questo fenomeno sono associa soprattutto la presenza di metastasi  $<2\text{cm}$  alla diagnosi, elevato numero di metastasi epatiche ( $>3$ ), malattia sincrona e numerosi cicli di chemioterapia soprattutto a base di platino (83,84), pertanto potrebbe essere indicato proporre un trattamento chirurgico in prima linea soprattutto a quei pazienti che già alla diagnosi presentano questi fattori di rischio.

Il presente lavoro ha inoltre identificato alcune variabili che presentano una stretta relazione con la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale.

Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia, le caratteristiche più influenti sono:

- Tumor burden score (HR=1,16; p=0,02), in letteratura diversi studi hanno dimostrato non solo una correlazione con la DSF ma anche una correlazione forte con l'OS (114,115), dal momento che si tratta di un parametro che quantifica l'estensione radiologica di malattia epatica
- Tecnica microwave (HR=1,89, p=0,05), confrontando la termoablazione con la resezione, è doveroso tener presente che la resezione offre un maggior controllo locale rispetto. Secondo la letteratura la ricorrenza locale avviene nel 10-40% dei pazienti sottoposti ad ablazione contro il 2-17% dei pazienti sottoposti a resezione(44–49)
- Numero di metastasi epatiche >1 (HR=2 p=0,05), il carico di malattia correla con la probabilità di recidiva epatica (116) ma anche con la sopravvivenza globale.
- Mutazione di K-RAS (74)

È interessante notare come nel nostro studio fattori tradizionalmente associati alla ricorrenza non sono significanti, come i livelli di CEA e di CA 19-9

Per quanto invece riguarda la sopravvivenza globale, è stato dimostrato che essa si associa alle seguenti caratteristiche:

- Positività nodale del tumore primitivo (HR=3,94, p=0,02) la prognosi delle CRLM infatti è dipendente dallo stadio del tumore primitivo, come già mostrato da precedenti studi (117).
- Tempo libero da malattia (p=0,007), come già dimostrato in letteratura (108,118), un tempo libero da malattia <12 mesi si correla con la prognosi e non solo con il rischio di ricorrenza.
- Complicanze dei 30 giorni post-operatori (HR=18,7; p=0,018) avere una complicanza entro 30 giorni dall'intervento ha un impatto estremamente negativo sulla sopravvivenza. Gli stessi risultati erano stati ottenuti da una metanalisi condotta nel 2015 (119)
- Ricorrenza epatica ed extraepatica: com'è facilmente intuibile, i pazienti che ricorrono dopo la prima chirurgia hanno una sopravvivenza nettamente inferiore rispetto ai pazienti che non ricorrono mai.

Un punto di forza di questo studio è stato l'inclusione di pazienti a cui è stato proposto non solo un trattamento chirurgico resettivo ma anche un trattamento ablativo, sia in associazione alla chirurgia e sia esclusivo per il controllo epatico della malattia. La termoablazione, infatti, è una tecnologia sempre più rilevante che consente di aumentare notevolmente il pool di potenziali pazienti trattabili: ad esempio nel caso di noduli posizionati in maniera tale per cui una loro resezione, per essere oncologicamente radicale, comporterebbe l'asportazione di una porzione di parenchima eccessiva, aumentando la morbilità e il rischio di insufficienza epatica post-operatorio; o ancora è possibile aumentare il pool per tutti quei pazienti che non sarebbero in grado di tollerare una resezione a causa delle loro condizioni generali scadenti (32,120). Inoltre, è una tecnica che riduce notevolmente il tasso di complicanze post-operatorie e la durata media della degenza ospedaliera(121), e consente di preservare maggior parenchima sano in un'ottica di reiteratività chirurgica in caso di recidiva (122).

Il presente studio soffre di alcune limitazioni. Essendo uno studio di natura retrospettiva, soffre di un bias di selezione: la decisione di indirizzare il paziente a un trattamento chemioterapico o chirurgico è stata presa da un gruppo multidisciplinare sulla base delle conoscenze e delle esperienze dei membri del team, e potrebbe esserci la tendenza ad indirizzare a trattamento chirurgico i pazienti con masse di dimensioni mediamente maggiori, che potrebbero essere espressione di malattia più aggressiva, come anche dimostrano i dati del nostro studio (24 mm surgery vs 20mm chemio,  $p=0,003$ ).

Inoltre, essendo uno studio in cui i dati sono stati raccolti a partire da un registro operatorio, non è stato possibile includere tutti i pazienti con CRLM inizialmente resecabili ma che, a seguito della somministrazione di chemioterapia, non hanno avuto una risposta anzi hanno sperimentato una progressione di malattia che li ha resi non più resecabili/trattabili. Dai nostri dati è emerso che il 23% dei pazienti a cui è stata somministrata la chemioterapia pre-operatoria hanno sperimentato una progressione di malattia, pur restando ancora resecabili, secondo altri studi presenti in letteratura questa percentuale potrebbe raggiungere il 48% (105–107).

Altri limiti del presente studio sono la numerosità esigua del campione e la sproporzione di alcune caratteristiche all'interno dei due gruppi (ad esempio la

sincronicità o metacronicità di malattia, il numero e il diametro delle metastasi epatiche), la perdita di alcuni pazienti al follow-up e la non standardizzazione dei trattamenti chemioterapici tra i vari pazienti (regimi, numero di cicli).

Lo studio ha dimostrato una non inferiorità della chirurgia resettiva e/o ablativa con approccio anticipato rispetto alla chemioterapia; pertanto, suggerisce un importante punto di partenza per la realizzazione di ulteriori studi. I risultati dovranno essere validati prospetticamente con uno studio randomizzato che possa meglio mettere in luce i vantaggi e gli svantaggi di una chemioterapia preoperatoria, dal momento che valutare l'efficacia di un trattamento chemioterapico al di fuori di un trial risulta complesso.

## 8 CONCLUSIONI

Il presente studio ha dimostrato che la chirurgia resettiva e/o ablativa anticipata rispetto alla chemioterapia nel trattamento di pazienti con CRLM resecabili al momento della diagnosi è un'opzione che si associa a una minore recidiva epatica, che consente di ridurre il fenomeno delle Disappearing Liver Metastases e che non è inferiore in termini di sopravvivenza libera da malattia o sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia pre-operatoria. Ulteriori studi prospettici con una numerosità maggiore saranno necessari per meglio valutare le implicazioni del timing della chirurgia-chemioterapia sulla prognosi delle CRLM.

## 9 BIBLIOGRAFIA

1. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers*. gennaio 2022;14(7):1732.
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica(AIOM). I Numeri del Cancro in Italia 2022. Brescia; 2022 dic p. 191.
3. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 1 aprile 2017;3(4):524–48.
4. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterol Rev Gastroenterol*. 2019;14(2):89–103.
5. World Gastroenterology Organisation (WGO) /International Digestive Cancer Alliance (IDCA). Practice guidelines for colorectal cancer screening. 2007.
6. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood. *N Engl J Med*. 13 maggio 1993;328(19):1365–71.
7. Bond JH. Fecal Occult Blood Test Screening for Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1 gennaio 2002;12(1):11–21.
8. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Linee guida tumore del colon [Internet]. 2020 ott [citato 1 giugno 2023]. Disponibile su: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_LG\\_AIOM\\_Colon.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Colon.pdf)
9. \*Unigastro. Malattie dell'apparato digerente: a. a. 2000/2001, 2001/2002, 2002/2003 / UNIGASTRO, Coordinamento nazionale docenti universitari del

- corso integrato di malattie dell'apparato digerente. \3. ed.! Torino: UTET; 2001. xxiv+483.
10. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–9.
  11. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum.* gennaio 1988;31(1):33–41.
  12. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 1 giugno 2010;17(6):1471–4.
  13. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg.* ottobre 2006;244(4):602–10.
  14. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* novembre 2010;17(11):2847–55.
  15. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 agosto 2004;22(16):3408–19.
  16. Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 22 dicembre 2005;353(25):2654–66.
  17. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 febbraio 2017;3(2):211–9.



18. Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, Attwood K, Edge SB, Francescutti V. Effect of Incorporation of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Into AJCC Staging for Colon Cancer on 5-Year Survival. *JAMA Surg.* agosto 2015;150(8):747–55.
19. Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, Ismail I, Abu Hassan MR. Intestinal obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma? *Epidemiol Health.* 2015;37:e2015017.
20. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouché O, Tabernero J, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst.* maggio 2017;109(5):djw272.
21. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med.* 13 gennaio 2000;342(2):69–77.
22. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 15 gennaio 2018;18(1):78.
23. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* agosto 2006;244(2):254–9.
24. van Gestel YRBM, de Hingh IHJT, van Herk-Sukel MPP, van Erning FN, Beerepoot LV, Wijsman JH, et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol.* agosto 2014;38(4):448–54.
25. Engstrand J, Strömberg C, Nilsson H, Freedman J, Jonas E. Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer-towards a clinically relevant definition. *World J Surg Oncol.* 26 dicembre 2019;17(1):228.
26. van der Geest LGM, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MAG, de Wilt JHW. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal

- cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. giugno 2015;32(5):457–65.
27. Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. aprile 2018;27(2):377–99.
  28. Kow AWC. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. dicembre 2019;10(6):1274–98.
  29. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg*. settembre 1999;230(3):309.
  30. Ito K, Govindarajan A, Ito H, Fong Y. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century. *Cancer J Sudbury Mass*. 2010;16(2):103–10.
  31. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB*. 1 febbraio 2013;15(2):91–103.
  32. Nieuwenhuizen S, Puijk RS, van den Bemd B, Aldrighetti L, Arntz M, van den Boezem PB, et al. Resectability and Ablatability Criteria for the Treatment of Liver Only Colorectal Metastases: Multidisciplinary Consensus Document from the COLLISION Trial Group. *Cancers*. luglio 2020;12(7):1779.
  33. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. maggio 2005;241(5):715–22, discussion 722-724.
  34. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver Resection for Colorectal Metastases in Presence of Extrahepatic Disease: Results from an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 1 maggio 2011;18(5):1380–8.

35. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* maggio 2003;90(5):567–74.
36. House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg.* maggio 2010;210(5):744–52, 752–5.
37. Leal JN, Bressan AK, Vachharajani N, Gonen M, Kingham TP, D'Angelica MI, et al. Time-to-Surgery and Survival Outcomes in Resectable Colorectal Liver Metastases: A Multi-Institutional Evaluation. *J Am Coll Surg.* maggio 2016;222(5):766–79.
38. Wang SJ, Si XY, Cai ZB, Zhou YM. Survival after repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: A review and meta-analysis of prognostic factors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT.* agosto 2019;18(4):313–20.
39. Takahashi H, Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* febbraio 2020;9(1):49–58.
40. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013. *Eur Radiol.* 2015;25(12):3438.
41. Vasiniotis Kamarinos N, Sofocleous CT. Imaging and Image-Guided Thermal Ablation for Oligometastatic Colorectal Cancer Liver Disease. *Cancer J Sudbury Mass.* 2020;26(2):124–8.
42. Hammill CW, Billingsley KG, Cassera MA, Wolf RF, Ujiki MB, Hansen PD. Outcome After Laparoscopic Radiofrequency Ablation of Technically Resectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 1 luglio 2011;18(7):1947–54.
43. Schullian P, Johnston EW, Putzer D, Laimer G, Waroschitz G, Braunwarth E, et al. Stereotactic radiofrequency ablation (SRFA) for recurrent colorectal liver

- metastases after hepatic resection. *Eur J Surg Oncol*. 1 aprile 2021;47(4):866–73.
44. Ardito F, Panettieri E, Vellone M, Ferrucci M, Coppola A, Silvestrini N, et al. The impact of R1 resection for colorectal liver metastases on local recurrence and overall survival in the era of modern chemotherapy: An analysis of 1,428 resection areas. *Surgery*. aprile 2019;165(4):712–20.
45. Di Martino M, Rompianesi G, Mora-Guzmán I, Martín-Pérez E, Montalti R, Troisi RI. Systematic review and meta-analysis of local ablative therapies for resectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. maggio 2020;46(5):772–81.
46. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the «test-of-time approach». *Cancer*. 15 giugno 2003;97(12):3027–35.
47. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. maggio 2005;241(5):715–22, discussion 722-724.
48. Vietti Violi N, Duran R, Demartines N, Sempoux C, Guiu B, Bize PE, et al. Local recurrence rate in patients with colorectal cancer liver metastasis after wedge resection or percutaneous radiofrequency ablation. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. novembre 2018;34(7):1020–8.
49. Takahashi H, Kahramangil B, Berber E. Local recurrence after microwave thermosphere ablation of malignant liver tumors: results of a surgical series. *Surgery*. aprile 2018;163(4):709–13.
50. Shady W, Petre EN, Do KG, Gonen M, Yarmohammadi H, Brown KT, et al. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. febbraio 2018;29(2):268-275.e1.

51. Shady W, Petre EN, Gonen M, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes--A 10-year Experience at a Single Center. *Radiology*. febbraio 2016;278(2):601–11.
52. van Amerongen MJ, Jenniskens SFM, van den Boezem PB, Fütterer JJ, de Wilt JHW. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases - a meta-analysis. *HPB*. settembre 2017;19(9):749–56.
53. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. agosto 2018;41(8):1189–204.
54. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 17 marzo 2017;109(9):dix015.
55. Hong K, Georgiades C. Radiofrequency Ablation: Mechanism of Action and Devices. *J Vasc Interv Radiol*. 1 agosto 2010;21(8, Supplement):S179–86.
56. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 1998;9(1 Pt 1):101–11.
57. Rhim H, Lim HK, Kim Y sum, Choi D, Lee WJ. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: lessons learned from 3000 procedures. *J Gastroenterol Hepatol*. ottobre 2008;23(10):1492–500.
58. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. ottobre 2005;25 Suppl 1:S69-83.

59. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 1998;9(1 Pt 1):101–11.
60. van Tilborg AAJM, Scheffer HJ, de Jong MC, Vroomen LGPH, Nielsen K, van Kuijk C, et al. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts. *Cardiovasc Intervent Radiol*. ottobre 2016;39(10):1438–46.
61. Chu DZ, Hutchins L, Lang NP. Regional chemotherapy of liver metastases from colorectal carcinoma: hepatic artery or portal vein infusion? *Cancer Treat Rev*. dicembre 1988;15(4):243–56.
62. Ghiringhelli F, Vincent J, Bengrine L, Borg C, Jouve JL, Loffroy R, et al. Hepatic arterial chemotherapy with raltitrexed and oxaliplatin versus standard chemotherapy in unresectable liver metastases from colorectal cancer after conventional chemotherapy failure (HEARTO): a randomized phase-II study. *J Cancer Res Clin Oncol*. settembre 2019;145(9):2357–63.
63. Goéré D, Benhaim L, Bonnet S, Malka D, Faron M, Elias D, et al. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: a comparative study between hepatic arterial infusion of oxaliplatin and modern systemic chemotherapy. *Ann Surg*. gennaio 2013;257(1):114–20.
64. Kemeny NE, Melendez FDH, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 luglio 2009;27(21):3465–71.
65. Pak LM, Kemeny NE, Capanu M, Chou JF, Boucher T, Cercek A, et al. Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: Long term results and curative potential. *J Surg Oncol*. marzo 2018;117(4):634–43.

66. Gruber-Rouh T, Naguib NNN, Eichler K, Ackermann H, Zangos S, Trojan J, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: Long-term results over a 10-year period. *Int J Cancer*. 2014;134(5):1225–31.
67. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. febbraio 1997;15(2):808–15.
68. Poon MA, O’Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. ottobre 1989;7(10):1407–18.
69. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 aprile 2001;19(8):2282–92.
70. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 novembre 2001;19(21):4097–106.
71. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. agosto 2000;18(16):2938–47.
72. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival

- and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* ottobre 2015;16(13):1306–15.
73. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, Lonardi S, Loupakis F, Pietrantonio F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* aprile 2020;21(4):497–507.
74. Afrăsânie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiol Oncol.* 24 settembre 2019;53(3):265–74.
75. Kabbinavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology.* 2008;75(3–4):215–23.
76. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* ottobre 2004;240(4):644–57; discussion 657-658.
77. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 dicembre 2005;23(36):9243–9.
78. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 ottobre 2008;26(30):4906–11.



79. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 ottobre 2007;25(29):4575–80.
80. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 1 gennaio 2009;45(2):228–47.
81. Oba A, Mise Y, Ito H, Hiratsuka M, Inoue Y, Ishizawa T, et al. Clinical implications of disappearing colorectal liver metastases have changed in the era of hepatocyte-specific MRI and contrast-enhanced intraoperative ultrasonography. *HPB*. 1 agosto 2018;20(8):708–14.
82. Stureson C, Nilsson J, Lindell G, Andersson RG, Keussen I. Disappearing liver metastases from colorectal cancer: impact of modern imaging modalities. *HPB*. 1 novembre 2015;17(11):983–7.
83. Owen JW, Fowler KJ, Doyle MB, Saad NE, Linehan DC, Chapman WC. Colorectal liver metastases: disappearing lesions in the era of Eovist hepatobiliary magnetic resonance imaging. *HPB*. 1 marzo 2016;18(3):296–303.
84. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: Should we be Concerned? *J Gastrointest Surg*. 1 novembre 2010;14(11):1691–700.
85. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 maggio 2006;24(13):2065–72.
86. Auer RC, White RR, Kemeny NE, Schwartz LH, Shia J, Blumgart LH, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(6):1502–9.
87. Tan MCB, Linehan DC, Hawkins WG, Siegel BA, Strasberg SM. Chemotherapy-Induced Normalization of FDG Uptake by Colorectal Liver Metastases Does Not Usually Indicate Complete Pathologic Response. *J Gastrointest Surg*. 1 settembre 2007;11(9):1112–9.

88. Ramírez-Maldonado E, García-Pérez R, Ferrer-Fàbrega J, Sapena V, Fuster J, García-Valdecasas JC. Missing colorectal liver metastases: the surgical challenge. *Langenbecks Arch Surg*. 1 novembre 2021;406(7):2163–75.
89. Anselmo A, Cascone C, Siragusa L, Sensi B, Materazzo M, Riccetti C, et al. Disappearing Colorectal Liver Metastases: Do We Really Need a Ghostbuster? *Healthcare*. 28 settembre 2022;10(10):1898.
90. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. agosto 2005;16(8):1311–9.
91. Nordlinger B, Vauthey JN, Poston G, Benoist S, Rougier P, Van Cutsem E. The Timing of Chemotherapy and Surgery for the Treatment of Colorectal Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 1 ottobre 2010;9(4):212–8.
92. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 22 marzo 2008;371(9617):1007–16.
93. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, et al. Timing of Multimodality Therapy for Resectable Synchronous Colorectal Liver Metastases: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 1 luglio 2009;16(7):1809–19.
94. Pinto Marques H, Barroso E, de Jong MC, Choti MA, Ribeiro V, Nobre AM, et al. Peri-operative chemotherapy for resectable colorectal liver metastasis: Does timing of systemic therapy matter? *J Surg Oncol*. 2012;105(6):511–9.
95. Lubezky N, Geva R, Shmueli E, Nakache R, Klausner JM, Figer A, et al. Is There a Survival Benefit to Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy, Combined with Surgery for Resectable Colorectal Liver Metastases? *World J Surg*. 1 maggio 2009;33(5):1028–34.

96. Behrenbruch C, Prabhakaran S, Udayasiri D, Hollande F, Michael M, Hayes I, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and surgery versus surgery first for resectable colorectal liver metastases: a cohort study. *ANZ J Surg.* giugno 2021;91(6):1196–202.
97. Dijkstra M, Nieuwenhuizen S, Puijk RS, Timmer FEF, Geboers B, Schouten EAC, et al. Repeat Local Treatment of Recurrent Colorectal Liver Metastases, the Role of Neoadjuvant Chemotherapy: An Amsterdam Colorectal Liver Met Registry (AmCORE) Based Study. *Cancers.* 5 ottobre 2021;13(19):4997.
98. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Kameyama H, Nogami H, Iiai T, et al. Histologic evaluation of intrahepatic micrometastases in patients treated with or without neoadjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma liver metastasis. *Int J Clin Exp Pathol.* 16 aprile 2012;5(4):308–14.
99. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol.* 1 febbraio 2007;18(2):299–304.
100. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* marzo 2004;15(3):460–6.
101. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* dicembre 2003;7(8):1082–8.
102. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* gennaio 2006;243(1):1–7.
103. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy

- in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* gennaio 2008;247(1):118–24.
104. Welsh FKS, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer.* 10 aprile 2007;96(7):1037–42.
105. Ruzzenente A, Bagante F, Ratti F, Beal EW, Alexandrescu S, Merath K, et al. Response to preoperative chemotherapy: impact of change in total burden score and mutational tumor status on prognosis of patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *HPB.* 1 settembre 2019;21(9):1230–9.
106. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer.* 25 aprile 2008;8(1):120.
107. Mao R, Zhao JJ, Zhao H, Zhang YF, Bi XY, Li ZY, et al. Non-response to preoperative chemotherapy is a contraindication to hepatectomy plus radiofrequency ablation in patients with colorectal liver metastases. *Oncotarget.* 26 settembre 2017;8(43):75151–61.
108. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg.* settembre 1999;230(3):309.
109. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer.* 1 aprile 1996;77(7):1254–62.
110. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors. *World J Gastroenterol.* 21 ottobre 2006;12(39):6305–9.
111. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, et al. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after

- resection of colorectal liver metastases. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. gennaio 2009;29(1):89–102.
112. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliante F, et al. Early Recurrence After Liver Resection for Colorectal Metastases: Risk Factors, Prognosis, and Treatment. A LiverMetSurvey-Based Study of 6,025 Patients. *Ann Surg Oncol*. 1 aprile 2014;21(4):1276–86.
113. Shaw IM, Rees M, Welsh FKS, Bygrave S, John TG. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *Br J Surg*. aprile 2006;93(4):457–64.
114. Endo Y, Rueda BO, Woldesenbet S, Munir MM, Lima HA, Katayama ES, et al. The impact of recurrence timing and tumor burden score on overall survival among patients undergoing repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 17 maggio 2023;
115. Peng J, Li W, Fan W, Zhang R, Li X, Xiao B, et al. Prognostic value of a novel biomarker combining DNA ploidy and tumor burden score for initially resectable liver metastases from patients with colorectal cancer. *Cancer Cell Int*. 23 ottobre 2021;21(1):554.
116. Hallet J, Sa Cunha A, Adam R, Goéré D, Bachellier P, Azoulay D, et al. Factors influencing recurrence following initial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 1 settembre 2016;103(10):1366–76.
117. Gasser E, Braunwarth E, Riedmann M, Cardini B, Fadinger N, Presl J, et al. 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*. 2019;14(5):e0217411.
118. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Effect on Outcome of Recurrence Patterns After Hepatectomy for Colorectal Metastases. *Ann Surg Oncol*. 1 aprile 2011;18(4):1096–103.

119. Yin Z, Huang X, Ma T, Jin H, Lin Y, Yu M, et al. Postoperative complications affect long-term survival outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastasis. *World J Surg.* luglio 2015;39(7):1818–27.
120. Takahashi H, Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* febbraio 2020;9(1):49–58.
121. Pathak S, Jones R, Tang JMF, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* settembre 2011;13(9):e252-265.
122. Aquina CT, Eskander MF, Pawlik TM. Liver-Directed Treatment Options Following Liver Tumor Recurrence: A Review of the Literature. *Front Oncol.* 2022;12:832405.

## 10 RINGRAZIAMENTI

Al termine di questo incredibile viaggio vorrei ritagliare uno spazio per ringraziare tutti coloro che con il loro instancabile supporto hanno fatto parte di questo percorso universitario e personale.

Ai miei genitori e alla mia Famiglia, per aver creduto in me e avermi sempre supportato in questo percorso. Dal primo momento in cui ho deciso che sarei diventata un medico mi avete incoraggiato e spinto a sognare in grande. Senza i vostri sacrifici io non sarei qui oggi, devo a voi tutto quello che sono stata in grado di fare fin ora. Non basta un grazie per tutto l'amore che ho ricevuto da voi.

Alla mia sorellina, Ilaria: sapere di avere l'onore di essere un esempio per te mi ha sempre spinto ad essere la versione migliore di me stessa.

Grazie ai miei amici "di giù", per essere stati vicino nonostante la distanza e per aver sempre fatto il tifo per me. Non importa il tempo che passa, la nostra amicizia è come un vino che migliora con il passare delle stagioni.

A tutte le meravigliose persone che ho conosciuto in questo percorso universitario: dicono che gli amici sono la famiglia che ti scegli, ed è grazie alla vostra presenza se dopo 6 anni Padova è come una casa per me: vi voglio tanto bene.

A Stefano, per la dolcezza e l'amore con cui mi sei stato vicino in questo ultimo delicatissimo anno. Sono grata di aver trovato un compagno come te.

Grazie al SISM e a tutte le persone che mi ha fatto conoscere per avermi spinto a superare i miei limiti e a guardare un po' più in là.

Infine, con un po' di sano egoismo, ringrazio la bambina che "da grande voleva fare la dottoressa", per non aver mai smesso di seguire quel sogno.