



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e
Gastroenterologiche

Direttore: Chiar.mo Prof. Fabio Farinati

Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale 2

Direttore: Chiar.mo Prof. Umberto Cillo

TESI DI LAUREA

ABLAZIONE E RESEZIONE NEL
TRATTAMENTO DELLE METASTASI
EPATICHE DA TUMORE DEL COLON-
RETTO: ANALISI DEL PATTERN DI
RICORRENZA PROCEDURA-CORRELATO

Relatore: Chiar.mo Prof. Umberto Cillo

Correlatore: Prof. Francesco Enrico D'Amico

Laureanda: Martina Della Libera

Anno Accademico: 2022/2023



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e
Gastroenterologiche

Direttore: Chiar.mo Prof. Fabio Farinati

Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale 2

Direttore: Chiar.mo Prof. Umberto Cillo

TESI DI LAUREA

ABLAZIONE E RESEZIONE NEL
TRATTAMENTO DELLE METASTASI
EPATICHE DA TUMORE DEL COLON-
RETTO: ANALISI DEL PATTERN DI
RICORRENZA PROCEDURA-CORRELATO

Relatore: Chiar.mo Prof. Umberto Cillo

Correlatore: Prof. Francesco Enrico D'Amico

Laureanda: Martina Della Libera

Anno Accademico: 2022/2023

INDICE

1.	RIASSUNTO	1
2.	INTRODUZIONE	5
2.1.	TUMORE DEL COLON-RETTO	5
2.1.1.	Epidemiologia	5
2.1.2.	Fattori di rischio e screening	5
2.1.3.	Stadiazione	6
2.1.4.	Fattori prognostici	8
2.2.	METASTASI EPATICHE	10
2.3.	TRATTAMENTO	14
2.3.1.	Chemioterapia	14
2.3.2.	Hepatic artery infusion pump	16
2.3.3.	Trattamento chirurgico	16
2.3.3.1.	Vantaggi dell'approccio laparoscopico	18
2.3.3.2.	Tipologie di resezione epatica	18
2.3.4.	Ablazione	22
2.3.4.1.	Fisica dell'ablazione a Microonde ed effetti sui tessuti	23
2.3.4.2.	Valutazione della risposta e dei margini	24
2.3.5.	Considerazioni riguardo l'uso dell'ablazione	26
2.3.6.	Confronto tra resezione e termoablazione	30
2.3.7.	Confronto tra i pattern di ricorrenza dopo resezione e ablazione	32
3.	SCOPO DELLO STUDIO	35
4.	MATERIALI E METODI	37
4.1.	Scelta della popolazione	37
4.2.	Criteri di inclusione	37
4.3.	Criteri di esclusione	37
4.4.	Procedura chirurgica	38
4.5.	Raccolta dei dati	39
4.6.	Analisi statistica	42

5. RISULTATI	43
6. DISCUSSIONE	73
7. CONCLUSIONI	79
BIBLIOGRAFIA	81

1. RIASSUNTO

Premesse: Il tumore del colon-retto rappresenta la terza neoplasia maligna più frequente al mondo. Nel corso della storia naturale della malattia, circa il 50% dei pazienti affetti sviluppa metastasi al fegato (CRLM). La resezione epatica rappresenta il gold-standard nel trattamento delle CRLM, ma solo il 20-25% dei pazienti sono candidati alla chirurgia. Circa il 50% dei pazienti trattati ha una ricorrenza dopo la resezione epatica. Per espandere il numero di pazienti trattabili, sono state esplorate negli ultimi anni delle nuove tecniche di ablazione locoregionale, tra cui l'ablazione con microonde (MWA) che è una delle metodiche più recenti per trattare le CRLM piccole (0-3 cm). Ad oggi, non esistono studi che confrontano gli outcome e il pattern di ricorrenza tra la resezione e il trattamento combinato di resezione ed ablazione.

Scopo dello studio: Analizzare il pattern di ricorrenza, sia a livello epatico che extraepatico, dei pazienti con CRLM trattati con sola resezione o con trattamento combinato di resezione ed ablazione, valutare l'efficacia di queste procedure e la prognosi dei pazienti che si sono sottoposti ad esse; valutare la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da malattia e i fattori prognostici legati alla ricorrenza e alla sopravvivenza.

Materiali e Metodi: La popolazione considerata è composta da pazienti affetti da CRLM che sono stati sottoposti a trattamento chirurgico resettivo puro o a trattamento combinato resettivo ed ablativo con MW presso la UOC di Chirurgia Generale 2 – Chirurgia Epatobiliopancreatica e dei Trapianti di Fegato tra gennaio 2010 e dicembre 2022. Sono stati raccolti dati riguardo le caratteristiche della popolazione, il tumore primitivo, le caratteristiche delle metastasi, i dati di laboratorio, le caratteristiche della procedura chirurgica, le complicanze post-operatorie e il follow-up. L'analisi statistica è stata svolta utilizzando il test del Chi-Quadrato di Pearson o il test di Fisher per le variabili categoriche e il test di Wilcoxon per le variabili continue; le curve di sopravvivenza e recidiva sono state calcolate utilizzando la tecnica di 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 Cox proportional hazards model. Si è valutata la Sopravvivenza Globale, la Sopravvivenza Libera da Malattia, i pattern di ricorrenza e i fattori che hanno influenzato la recidiva.

Risultati: Sono stati selezionati 240 pazienti; tra questi, 141 sono stati trattati con trattamento resettivo puro e 99 con trattamento combinato resettivo e ablativo. L'età mediana nei due gruppi è stata di 63 anni. Il numero mediano di noduli all'imaging preoperatorio è stato di 4 nel gruppo sottoposto a trattamento combinato e 1 nel gruppo sottoposto a resezione pura. L'incidenza di complicanze postoperatorie è stata rispettivamente del 49% e del 52%, con un tasso di complicanze maggiori (Clavien-Dindo ≥ 3) del 9.2 e 9.1%. La degenza postoperatoria è stata di 7.0 giorni in entrambi i gruppi. La mortalità perioperatoria è stata dello 0% in entrambi i gruppi. A 12 mesi dall'intervento, la DFS è stata del 31% nel gruppo sottoposto a trattamento combinato e del 53% nel gruppo sottoposto a resezione pura. All'analisi univariata i fattori che impattano sulla DFS sono stati la chemioterapia, sia neoadiuvante che adiuvante, il coinvolgimento linfonodale del tumore primitivo, il numero delle metastasi epatiche, il FONG score, il CEA preoperatorio, il trattamento resettivo puro, la resezione anatomica e non anatomica combinate e le eventuali procedure chirurgiche concomitanti. All'analisi multivariata i fattori che impattano sulla DSF sono stati la chemioterapia adiuvante, eventuali trattamenti chirurgici concomitanti e il trattamento resettivo puro. La recidiva è stata più frequente nei pazienti sottoposti a trattamento combinato (73% vs 49.6%), sia a livello epatico (65.3% vs 52.9%), che epatico ed extraepatico (25% vs 16.2%), ma non a livello unicamente extraepatico (9.7% vs 30.9%), nonostante a questo livello non si siano riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nella DFS ($p=0.52$); non si sono individuate differenze significative tra i due gruppi nella OS.

Conclusioni: Il gruppo di pazienti sottoposti a trattamento combinato recidiva di più (73% vs 49.6%), probabilmente a causa dello stadio più avanzato di malattia di base. Tuttavia, nonostante i tassi di recidiva più elevati, i due trattamenti sono paragonabili in termini di OS, a dimostrazione dell'importanza della chirurgia iterativa come strumento terapeutico nel trattamento delle neoplasie epatiche.

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer represents the third most frequent malignancy in the world. In the course of the natural history of the disease, about 50% of affected patients develop liver metastases (CRLMs). Liver resection represents the gold-standard in the treatment of CRLMs, but only 20-25% of patients are candidates for surgery. About 50% of treated patients have recurrence after liver resection. To expand the number of treatable patients, new locoregional ablation techniques have been explored in recent years, including microwave ablation (MWA), which is one of the newest methods to treat small (0-3 cm) CRLMs. To date, there are no studies comparing outcomes and recurrence pattern between resection and combined resection and ablation treatment.

Aim of the study: To analyze the pattern of recurrence, both hepatically and extrahepatically, of patients with CRLM treated with resection alone or with combined resection and ablation treatment; to evaluate the efficacy of these procedures and the prognosis of patients who underwent them; to evaluate overall survival, disease-free survival, and prognostic factors related to recurrence and survival.

Materials and Methods: The considered population consists of patients with CRLM who underwent pure resective surgical treatment or combined resective and ablative treatment with MW at the UOC of General Surgery 2 - Hepatobiliopancreatic and Liver Transplant Surgery between January 2010 and December 2022. Data were collected regarding population characteristics, primary tumor, metastasis characteristics, laboratory data, surgical procedure characteristics, postoperative complications, and follow-up. Statistical analysis was carried out using Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and Wilcoxon's test for continuous variables; survival and recurrence curves were calculated using the Kaplan-Meier technique and compared with the log-rank test; prognostic factors of recurrence and survival were identified through univariate and multivariate analyses using the Cox proportional hazards model. Overall Survival, Disease-Free Survival, recurrence patterns and factors that influenced recurrence were evaluated.

Results: A total of 240 patients were selected; among them, 141 were treated with pure resective treatment and 99 with combined resective and ablative treatment.

The median age in the two groups was 63 years. The median number of nodules at preoperative imaging was 4 in the group undergoing combined treatment and 1 in the group undergoing pure resection. The incidence of postoperative complications was 49% and 52%, respectively, with a major complication rate (Clavien-Dindo \geq 3) of 9.2 and 9.1%. Postoperative hospital stay was 7.0 days in both groups. Perioperative mortality was 0% in both groups. At 12 months after surgery, DFS was 31% in the group undergoing combined treatment and 53% in the group undergoing pure resection. At univariate analysis, factors impacting DFS were chemotherapy, both neoadjuvant and adjuvant, lymph node involvement of the primary tumor, number of liver metastases, FONG score, preoperative CEA, pure resective treatment, combined anatomic and nonanatomic resection, and any concomitant surgical procedures. On multivariate analysis, factors impacting DSF were adjuvant chemotherapy, any concomitant surgical treatment, and pure resective treatment. Recurrence was more frequent in patients undergoing combined treatment (73% vs 49.6%), both hepatically (65.3% vs 52.9%) and extrahepatically (25% vs 16.2%), but not uniquely extrahepatically (9.7% vs 30.9%), although no statistically significant differences were found between the two groups in DFS at this level ($p=0.52$); no significant differences were found between the two groups in OS.

Conclusion: The group of patients undergoing combined treatment recurred more (73% vs 49.6%), probably due to the more advanced stage of underlying disease. However, despite the higher recurrence rates, the two treatments are comparable in terms of OS, demonstrating the importance of iterative surgery as a therapeutic tool in the treatment of liver malignancies.

2. INTRODUZIONE

2.1. TUMORE DEL COLON-RETTO

2.1.1. Epidemiologia

Il tumore del colon-retto (CRC) rappresenta la terza neoplasia maligna più frequente al mondo (1.85 milioni di nuovi casi all'anno e 10.2% del totale dei tumori) [1]. Secondo le ultime statistiche del 2022, è il terzo tumore più frequentemente diagnosticato in entrambi i sessi e la terza causa di mortalità per neoplasia negli USA. [2]

Si prevede un numero di casi di CRC pari a 3.2 milioni nel 2040, sulla base delle proiezioni riguardo l'invecchiamento, la crescita della popolazione e lo sviluppo umano. [3]

In Italia sono stati stimati per l'anno 2022 48.100 nuovi casi (26.000 negli uomini e 22.100 nelle donne, in crescita rispetto al 2020 rispettivamente del +1,5% e +1,6%). Per quanto riguarda la mortalità, nel 2021 sono stati stimati 21.700 decessi, di cui 11.500 negli uomini e 10.200 nelle donne. Attualmente la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è del 65% negli uomini e 66% nelle donne. [4]

2.1.2. Fattori di rischio e screening

Riconoscere i fattori di rischio e individuare delle indicazioni allo screening è importante per effettuare una diagnosi precoce e garantire le migliori possibilità terapeutiche per i pazienti affetti da questa patologia.

Sono molti i fattori di rischio sia ambientali che comportamentali che contribuiscono ad aumentare il rischio di insorgenza del CRC; tra questi: sovrappeso, inattività fisica, eccessivo consumo di carne rossa, basso introito di calcio, di frutta e verdura e di fibre integrali, fumo di sigaretta e consumo di alcol. Tra i fattori genetici/ereditari si trovano parenti di primo grado affetti, sindromi genetiche ereditarie (es. Sindrome di Lynch), storia di IBD e DM2. L'uso a lungo termine di FANS riduce il rischio di insorgenza di CRC, aumentando però il rischio di sanguinamenti del TGI. [2] Recenti studi sembrano inoltre indicare come anche il microbiota intestinale svolga un ruolo nell'eziologia della neoplasia e una sua disregolazione possa portare all'insorgenza del CRC. [5]

Le indicazioni allo screening vengono riportate nella versione più recente (2023) delle Linee Guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN);

la popolazione viene stratificata secondo il rischio di sviluppare un CRC: in particolare, rispetto alla versione precedente, nella fascia di popolazione a medio rischio, ossia tutti quei pazienti senza familiarità per il CRC o senza storia di malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), si è abbassata l'età nella quale è opportuno iniziare lo screening da 50 a 45 anni; inoltre, il periodo di sorveglianza è stato esteso da 5 o 7 anni a 10 anni per i pazienti che presentano uno o due piccoli adenomi tubulari riscontrati alla prima colonscopia. [6,7]

2.1.3. Stadiazione

A livello mondiale, il sistema di stadiazione maggiormente utilizzato per la stadiazione del CRC è la classificazione TNM (Tumor, Node and Metastasis) della American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC). [8,9] Questo si basa su quattro fattori principali: la localizzazione del tumore primitivo; le dimensioni del tumore; il coinvolgimento linfonodale e la presenza o assenza di metastasi a distanza. [10]

La classificazione TNM ha un valore prognostico: l'outcome del paziente affetto da tumore del colon-retto è legato alla stadiazione TNM (Tabella I).

Tabella I: Classificazione TNM della American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 2017

Tumore primitivo (T)	
TX	Il tumore primitivo non può essere valutato
T0	Tumore assente
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma intramucosale (coinvolgimento della lamina propria senza coinvolgimento della muscolaris mucosae)
T1	Il tumore invade la sottomucosa (attraversa la muscolaris mucosae ma non invade la muscolare propria)
T2	Il tumore invade la muscolare propria
T3	Il tumore attraversa la muscolare propria e invade il tessuto pericoloretale
T4	T4a: il tumore invade il peritoneo viscerale (è inclusa la perforazione intestinale e l'invasione contigua attraverso aree di infiammazione verso la superficie del peritoneo viscerale)

	T4b: il tumore invade direttamente o è adeso ad organi o strutture adiacenti
--	--

Linfonodi regionali (N)	
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Metastasi linfonodali assenti
N1	N1a: è positivo un linfonodo regionale
	N1b: sono positivi due o tre linfonodi regionali
	N1c: nessun linfonodo regionale è positivo, ma ci sono cellule tumorali in: sottosierosa, mesentere, tessuto pericolico non ricoperto da peritoneo, o tessuti perirettali o mesorettali
N2	N2a: da quattro a sei linfonodi regionali positivi
	N2b: sette o più linfonodi regionali positivi

Metastasi a distanza (M)	
M0	Non ci sono metastasi a distanza rilevate alle indagini strumentali; non c'è evidenza di metastasi in siti od organi distanti
M1	M1a: presenza di metastasi in un sito od organo a distanza senza metastasi peritoneali
	M1b: presenza di metastasi in due o più siti od organi a distanza senza metastasi peritoneali
	M1c: metastasi peritoneali con o senza metastasi in siti od organi distanti

La stadiazione TNM può essere utilizzata per classificare il tumore dal punto di vista clinico (cT, cN, cM) oppure patologico (pT, pN, pM). Quest'ultimo è determinato dall'analisi del tessuto rimosso a seguito dell'intervento chirurgico e risulta pertanto più accurato e affidabile rispetto alla stadiazione clinica, che si basa invece su esami, biopsie e imaging effettuati precedentemente all'intervento chirurgico.

2.1.4. Fattori prognostici

La stadiazione patologica rappresenta il più importante predittore dell'outcome del paziente. La stadiazione TNM riflette la sopravvivenza.

Tabella II: Sopravvivenza a cinque anni (Overall Survival, OS) in relazione alla stadiazione TNM

Stadio	Stadiazione TNM	OS a cinque anni
0	Tis N0 M0	>90%
I	T1-T2 N0 M0	74%
IIa	T3 N0 M0	66.5%
IIb	T4a N0 M0	58.6%
IIc	T4b N0 M0	37.3%
IIIa	T1-T2 N1a-N1b M0	73.1%
IIIb	T3/T4a N1/N1c M0 T2/T3 N2a M0 T1/T2 N2b M0	46.3%
IIIc	T4a N2a M0 T3/T4a N2b M0 T4b N1/N2 M0	28%
IVa	M1a	5.7%
IVb	M1b	
IVc	M1c	

Oltre alla stadiazione patologica TNM, i più importanti fattori prognostici sono: la presenza di invasione linfovaskolare e perineurale, la presenza di depositi tumorali extramurali, il grado di differenziazione istologico, i livelli preoperatori di antigene carcinoembrionico nel siero (CEA), l'instabilità dei microsatelliti (MSI) e le mutazioni di RAS e BRAF. Nella tabella III sono riassunti i principali fattori prognostici.

Tabella III: Fattori prognostici per la sopravvivenza

Fattori prognostici		
Caratteristiche patologiche [11–19]	Estensione locale del tumore	La profondità della penetrazione tumorale influenza in maniera

		indipendente la sopravvivenza
		Il tumore residuo dopo la resezione (R1-R2) e il margine circonfenziale
	Linfonodi regionali	Uno dei maggiori predittori di outcome
		Devono essere esaminati istologicamente almeno 12 linfonodi per determinare in maniera accurata lo stato linfonodale
	Regressione tumorale dopo terapia neoadiuvante	
	Invasione linfovaskolare	
	Invasione perineurale	
	Tipo istologico, grado di differenziazione e presenza di mucina	
	Margine tumorale	Predittore negativo: irregolare, con pattern di crescita infiltrativo
	Risposta del sistema immunitario	Predittore positivo: linfociti che infiltrano il tumore
	Fibrosi peritumorale	Predittore negativo
	Densità dei microvasi tumorali	
	Differenziazione neuroendocrina focale	
	Sede del tumore primitivo	Predittore positivo: localizzazione sinistra
	Deficienza del sistema del mismatch repair	

	RAS e BRAF	Le mutazioni di BRAF sono associate ad una minore efficacia dei farmaci diretti contro EGFR
	Profilo molecolare prognostico	Oncotype DX Colon Cancer Assay
Caratteristiche cliniche [20,21]	Livelli di CEA preoperatori	Livelli elevati di CEA sono un fattore prognostico negativo. Il cut off non è chiaro (≥ 5.0 ng/mL)
	Perforazione e/o ostruzione intestinale	

2.2. METASTASI EPATICHE

Nel corso della storia naturale della malattia, circa il 50% dei pazienti affetti da CRC sviluppa metastasi al fegato (CRLM) [22,23].

In relazione all'epoca in cui viene diagnosticato l'interessamento epatico si distingue la metastasi epatica sincrona (MES), con cui si intende la presenza di secondarismo al momento della diagnosi del tumore primitivo; e la metastasi epatica metacrona (MEM), con cui si intende la diagnosi di secondarismo differita nel tempo rispetto alla prima diagnosi di CRC. Con il termine metastasi epatica ricorrente (MER) si identifica la presenza di una nuova formazione tumorale epatica successiva ad un pregresso trattamento. [24]

Al momento della diagnosi, circa il 15-25% dei pazienti con CRC presentano metastasi sincrone a distanza (Stadio IV secondo la classificazione TNM), la maggior parte delle quali si trova a livello epatico [25]. Della quota di pazienti che non presenta metastasi al momento della diagnosi, il 14-34% svilupperà metastasi metacrone entro cinque anni [26].

Uno studio retrospettivo ha analizzato la sopravvivenza a 10 anni dalla resezione chirurgica epatica per CRLM. Sono stati studiati 1211 pazienti affetti da CRC metastatico; i pazienti senza evidenza di malattia a 10 anni dalla procedura

sono stati 20.6% (n=250); di questi, il 76.8% (n=192) non hanno mai avuto una recidiva, e il 23.2% (n=58) hanno avuto una recidiva entro i primi tre anni di FU e sono stati trattati con una nuova resezione chirurgica. In conclusione, la sopravvivenza complessiva a 10 anni è stata del 24% e la quota di pazienti senza evidenza di malattia è stata del 20%. Tra i fattori responsabili di una riduzione nella sopravvivenza sono stati individuati la presenza di malattia extraepatica, i livelli di CEA >200 ng/ml, il margine di resezione positivo e la presenza di più di 10 noduli. [27] Dimostrando l'importanza della chirurgia iterativa, una metanalisi del 2019 ha analizzato 34 studi per un totale complessivo di 3039 pazienti riportando una sopravvivenza a 5 anni del 42% per pazienti che sono stati sottoposti ad una nuova resezione epatica per recidiva di CRLM dopo una prima procedura chirurgica. [28]

Il concetto di oligometastasi, proposto per la prima volta nel 1995, è presente in numerosi trial e linee guida. Il tumore del colon-retto oligometastatico (OCRC) è definito tale dalla presenza di metastasi a distanza fino ad un massimo di cinque lesioni in non più di tre siti a distanza, generalmente fegato, polmone, peritoneo, linfonodi ed ovaie. [29,30] Il concetto è stato ripreso nel 2015 dalle linee guida ESMO (European Society of Medical Oncology) per la gestione del paziente con CRC ed è stato utilizzato per delineare due categorie nella malattia con secondarismi: malattia oligometastatica e malattia diffusa. Per quanto riguarda la prima categoria, i pazienti sono considerati potenzialmente curabili e con elevata sopravvivenza a lungo termine. In questi pazienti, l'obiettivo del trattamento con intento curativo è quello di raggiungere uno stato di assenza di malattia (No Evidence of Disease, NED) implementando i trattamenti loco-regionali. Nel paziente con malattia diffusa, invece, l'obiettivo è quello di controllare la malattia ed aumentare la sopravvivenza. [30]

Per predire la sopravvivenza globale è importante stratificare i pazienti sulla base della loro probabilità di recidiva. Partendo da questo presupposto sono stati individuati quattro possibili score di rischio clinico: Fong, Nordlinger, Nagashima e Konopke, [31–34], che sono riassunti nella tabella IV. Questi score sono utili nell'individuare i pazienti ad alto rischio, nei quali può essere utile un trattamento di chemioterapia neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico.

Tabella IV: Score di rischio clinico

Score	Fattori di rischio (1 pt per ognuno)	Rischio
Fong [31]	Intervallo libero da malattia < 12 mesi	Basso: da 0 a 2 pt Alto: da 3 a 5 pt
	Numero di metastasi >1	
	Livelli di CEA preoperatori > 200 ng/mL	
	Metastasi epatica più grande > 5cm	
	Linfonodi del tumore primitivo positivi	
Nordlinger [32]	Età > 60	Basso: da 0 a 2 pt Intermedio: da 3 a 4 pt Alto da 5 a 6 pt
	Invasione della sierosa da parte del tumore primitivo (>pT3)	
	Linfonodi del tumore primitivo positivi	
	Intervallo libero da malattia >24 mesi	
	Numero metastasi epatiche > 3	
	Metastasi epatica più grande > 5cm	
Nagashima [33]	Invasione della sierosa da parte del tumore primitivo (>pT3)	Basso: da 0 a 1 pt Intermedio: da 2 a 3 pt Alto: \geq 4 pt
	Linfonodi del tumore primitivo positivi	
	Numero metastasi epatiche \geq 2	
	Metastasi epatica più grande > 5cm	

	Metastasi extraepatiche resecabili	
Konopke [34]	Numero metastasi epatiche ≥ 4	Basso: 0 pt
	CEA ≥ 200 ng/mL	Intermedio: 1pt
	Metastasi epatiche sincrone	Alto: ≥ 2 pt

2.2.1. Valutazione del tumor burden

La tomografia computerizzata (TC) addominale è la metodica di imaging standard per i pazienti con sospetto CRLM nell'iter diagnostico. La risonanza magnetica del fegato (RM) pesata in diffusione e con acido gadossitetico è sempre più utilizzata per migliorare il tasso di rilevazione e la caratterizzazione delle lesioni epatiche, essendo superiore per questi aspetti alla TC. Tuttavia, resta sconosciuto l'impatto effettivo della RM sulla gestione dei pazienti.

Uno studio prospettico comprendente 80 casi (76 pazienti, 4 partecipanti due volte) con 260 CRLM confermate (una precedente chemioterapia o un trattamento locale non escludeva l'inclusione), ha concluso che i radiologi lettori di risonanza magnetica avevano una sensibilità per-lesione significativamente maggiore (85,9% e 83,8%) rispetto ai lettori CE-CT (69,1% e 62,3%) e alle coppie di lettori PET/CT (72,0% e 72,1%) ($p < 0,001$). [35]

Per valutare il volume del tumore in ogni paziente, il Tumor Burden Score (TBS) può essere calcolato con la seguente equazione: $TBS^2 = (\text{diametro massimo del tumore})^2 + (\text{numero di lesioni epatiche})^2$. [36]

Tuttavia, anche se la diagnostica per immagini preoperatoria è in grado di definire il carico tumorale, esiste il fenomeno delle cosiddette vanishing metastases: la chemioterapia neoadiuvante può portare alla scomparsa delle metastasi epatiche. Uno studio su 325 lesioni CRLM identificate mediante TC con mezzo di contrasto prima della chemioterapia neoadiuvante ha riportato che solo 183 lesioni sono state identificate dopo la chemioterapia mediante TC, mentre 309 lesioni sono state identificate durante l'ecografia intraoperatoria.[37] I noduli che sono scomparsi all'imaging possono essere ancora rilevati all'esame istopatologico e probabilmente sono destinati a recidivare durante il follow-up. [38] Pertanto, la risposta radiologica completa non è correlata ad una risposta patologica completa.

2.3. TRATTAMENTO

2.3.1. Chemioterapia

Il trattamento chemioterapico può essere somministrato prima dell'intervento chirurgico, si parla in questo caso di chemioterapia neoadiuvante, che è riservata a tutti quei pazienti che presentano uno stadio avanzato di malattia e ha lo scopo di ridurre le dimensioni del tumore primitivo o delle eventuali metastasi per consentire un trattamento chirurgico; oppure dopo l'operazione, in questo caso viene definita chemioterapia adiuvante e ha lo scopo di ridurre il rischio di recidiva della malattia. Nei casi in cui non sia possibile un trattamento con intento radicale, l'obiettivo del trattamento sistemico è quello di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, migliorare la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza. La scelta del trattamento dipende dalle caratteristiche del paziente (età, condizioni generali, comorbidità), dalle caratteristiche della malattia e dalla presenza di eventuali mutazioni genetiche. [39]

La terapia di prima linea prevede l'utilizzo di farmaci appartenenti alla classe delle Fluoropirimidine, che comprende il 5-Fluorouracile (5-FU) e il suo profarmaco, la Capecitabina, che presenta minore tossicità; si tratta di analoghi nucleotidici il cui meccanismo d'azione prevede l'inibizione della timidilato sintetasi e, in ultima istanza, la sintesi di DNA. Vengono tendenzialmente usati in associazione all'Acido Folinico, noto anche come Leucovorina, il quale ne aumenta l'attività. [40,41] Poon et al. hanno dimostrato come l'associazione tra Leucovorina e 5-FU, anche nota come Protocollo Mayo, aumenti la sopravvivenza da 7.7 a 12.0 mesi.[42] Il protocollo de Gramont ha inoltre dimostrato che la somministrazione bimensile di 5-FU e Acido Folinico ad alte dosi migliora la sopravvivenza libera da malattia (DFS) ed è associata ad una minore tossicità. [43]

La terapia può essere implementata con l'aggiunta di Oxaliplatino, un derivato del platino che inibisce la sintesi di DNA tramite la formazione di legami crociati con la molecola; il regime viene definito FOLFOX ed è associato ad una maggiore risposta alla terapia (Objective Response Rate, ORR) (50.7% vs 22.3%) e ad una maggior sopravvivenza libera da progressione di malattia (Progression Free Survival, PFS) (9.0 vs 6.2 mesi, $p=0.0003$), pur non migliorando la OS (16.2 vs 14.7 mesi, $p=0.12$) ed avendo una maggiore tossicità. [44]

L'Oxaliplatino può essere anche associato alla Capecitabina nel regime cosiddetto XELOX o CAPOX; diversi studi hanno dimostrato una sopravvivenza

simile tra il regime FOLFOX e XELOX, nonostante quest'ultimo presenti una tossicità maggiore legata alla sua somministrazione più frequente. [45–47]

Un regime alternativo di prima linea è FOLFIRI, che prevede l'associazione di 5-FU/Leucovorina e Irinotecano, un inibitore della Topoisomerasi I. [41] In uno studio di Saltz LB, et al. sono stati valutati tre bracci: il primo prevedeva la somministrazione settimanale di 5-FU/Leucovorina e Irinotecano (FOLFIRI), il secondo la somministrazione settimanale di 5-FU/Leucovorina e il terzo di solo Irinotecano; è stato dimostrato che l'associazione tra 5-FU/Leucovorina e Irinotecano ha maggiori PFS, ORR e OS rispetto ad entrambi gli altri bracci. [48] La combinazione invece di Irinotecano e Capecitabina non viene comunemente somministrata a causa della sovrapposizione degli effetti collaterali nel tratto gastrointestinale, a parità di OS. [49]

L'utilizzo di farmaci biologici nella prima linea di terapia ha migliorato l'outcome dei pazienti affetti. La scelta del farmaco adatto è determinata da diversi fattori, tra cui lo status di *RAS* e *BRAF*, la sede del tumore e la presenza del primitivo in sede, e l'iniziale resecabilità delle metastasi. [40]

Tra i farmaci biologici usati in prima linea si trova Bevacizumab, un anticorpo monoclonale ricombinante che agisce come anti-VEGF e, dunque, inibisce l'angiogenesi tumorale. In una metanalisi che racchiude sette studi per un totale di più di 3700 pazienti, l'aggiunta di Bevacizumab alla chemioterapia tradizionale migliora la OS e la PFS. [50] Nello specifico, in aggiunta a FOLFIRI migliora anche i tassi di risposta alla terapia. [51]

I farmaci che hanno come target EGFR e la sua cascata di segnale comprendono Cetuximab e Panitumumab. Nella via di trasduzione sono coinvolti KRAS e NRAS, dunque è importante conoscere le loro eventuali mutazioni, che sono presenti nel 55% dei pazienti affetti da mCRC, per predire eventuali resistenze alla terapia anti-EGFR. [52] È stato dimostrato che l'associazione tra Cetuximab/Panitumumab e i chemioterapici tradizionali aumenta la PFS e la OS nei pazienti che sono KRAS e NRAS Wild-Type. [53–55] Al contrario, nei pazienti con mutazioni a livello di KRAS ed NRAS si osserva un peggioramento nella OS e nella PFS, in associazione ad un peggiore outcome. [56]

È possibile utilizzare anche la triplice terapia, che consiste nella combinazione tra 5-FU, Irinotecano e Oxaliplatino, comunemente nota con il nome di FOLFOXIRI. Questo regime può essere utilizzato nei pazienti che hanno un buon

Performance Status e tumori particolarmente aggressivi, tra cui quelli con mutazioni di RAS e BRAF, poco differenziati, con istologia ad anello o tumori del colon destro. [40]

2.3.2. Hepatic artery infusion pump

Il trattamento chemioterapico si avvale anche della Hepatic Artery Infusion Pump: si tratta di una terapia non sistemica ma locoregionale, in cui i farmaci vengono somministrati direttamente nell'arteria epatica ed è riservata a tutti quei pazienti affetti da CRLM che non sono candidati a trattamento di resezione chirurgica o di ablazione e che non sono stati responsivi ad un trattamento chemioterapico sistemico di prima linea. [57]

La HAIP si basa sul principio che l'arteria epatica sia responsabile di più dell'80% della vascolarizzazione delle metastasi epatiche di dimensioni superiori ai 0.5cm; al contrario, il resto degli epatociti viene vascolarizzato in maniera preponderante dalla vena porta. [58] Di conseguenza, la somministrazione di chemioterapico all'interno dell'arteria epatica consente un'azione selettiva del farmaco direttamente all'interno della neoplasia, risparmiando il parenchima sano circostante. [59] Inoltre, questa modalità di somministrazione permette il raggiungimento di concentrazioni di farmaco più elevate direttamente sul sito d'azione [59], riducendo in maniera considerevole gli effetti collaterali sistemici grazie alla rapida metabolizzazione a livello epatico. [57]

Il regime chemioterapico prevede la somministrazione di Oxaliplatino ed Irinotecano in associazione a 5FU/Leucovorina per via sistemica e Floxuridina (FUDR), un analogo pirimidinico somministrato prevalentemente per via arteriosa. [60]

Una metanalisi del 2021 ha analizzato 18 studi prospettici randomizzati per un totale di 1766 pazienti e ha dimostrato come i pazienti affetti da CRLM trattati con HAIP hanno una OS significativamente migliore rispetto ai pazienti trattati con chemioterapia sistemica. [61]

2.3.3. Trattamento chirurgico

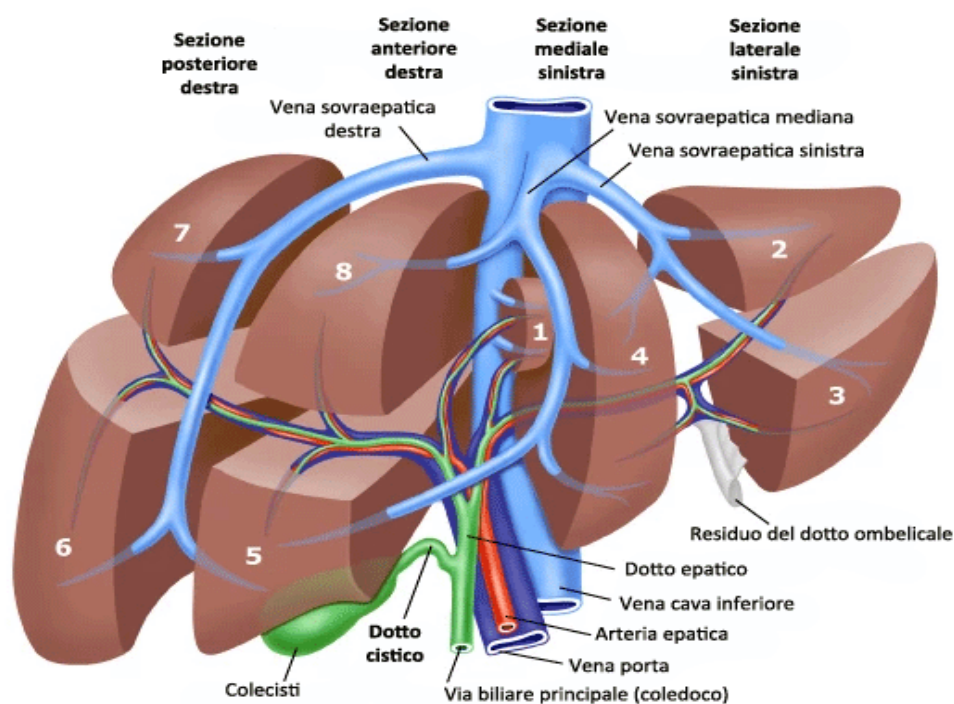
La resezione chirurgica è il trattamento standard per i pazienti con CRLM; tuttavia, solo il 25-30% dei pazienti affetti sono considerati resecabili e dunque candidati all'intervento chirurgico. [62,63] La resecabilità di un tumore epatico è

determinata dalla stima del volume epatico residuo (Future Liver Remnant, FRL), che rappresenta uno dei maggiori predittori di insufficienza epatica e mortalità postoperatorie. [64] Conoscere l'anatomia del fegato è essenziale per un corretto approccio chirurgico.

Claude Couinaud fu un chirurgo francese che per primo descrisse l'anatomia funzionale del fegato basandosi sulla distribuzione intraepatica degli elementi del peduncolo, e in particolare dei rami della vena porta. [65] Egli divise l'organo in due "emifegati", ciascuno dei quali venne poi suddiviso in settori (laterale destro, paramediano destro, laterale sinistro e paramediano sinistro) secondo le divisioni secondarie dei rami della vena porta. [66] I settori di destra sono poi divisi in segmenti superiori (VII e VIII) e inferiori (V e VI); a sinistra il legamento falciforme divide il fegato in una porzione mediale, composta da un segmento superiore (II) e uno inferiore (III); lateralmente al legamento falciforme è presente il segmento IV, a sua volta diviso in una porzione superiore (IVa) e una inferiore (IVb). Il segmento I si trova posteriormente ed appoggia sulla vena cava inferiore. Ogni segmento presenta il proprio peduncolo glissoniano, che contiene un ramo dell'arteria epatica per la vascolarizzazione arteriosa, un ramo della vena porta per quella venosa e un dotto per il drenaggio biliare. [67] Conoscere l'anatomia del fegato è essenziale per programmare in maniera adeguata l'intervento chirurgico.

La divisione in segmenti è riassunta nell'immagine sottostante. [68]

Figura 1: Anatomia del fegato



2.3.3.1. Vantaggi dell'approccio laparoscopico

La resezione chirurgica può avvenire per via laparotomica o laparoscopica. L'utilizzo della chirurgia epatica mininvasiva (MILR) ha dimostrato di avere degli outcomes paragonabili a quelli della tecnica open in termini di radicalità oncologica, indipendentemente dalla localizzazione della neoplasia e dall'estensione della resezione, con benefici significativi in termini di perdite ematiche intraoperatorie, dolore postoperatorio, tassi di complicanze postoperatorie, durata della degenza postoperatoria e qualità di vita, [69] minore incidenza di fistole biliari e del tasso di infezione della ferita. [70]

L'approccio mininvasivo presenta numerosi vantaggi rispetto a quello open: consente una migliore visualizzazione dei piccoli vasi sanguigni intraepatici e riduce significativamente il rischio di sanguinamento durante la sezione del parenchima grazie all'effetto tampone dato dallo pneumoperitoneo. Gli svantaggi, tuttavia, consistono nella mancanza di feedback tattile, dato dall'impossibilità di toccare manualmente il fegato, e la difficoltà nell'ottenere velocemente il controllo delle perdite ematiche nel caso di sanguinamenti improvvisi; si può comunque ovviare a questa problematica grazie alla manovra di Pringle effettuata per via mininvasiva. [71–73]

2.3.3.2. Tipologie di resezione epatica

Le CRLM possono essere resecate tramite due tipologie di resezione: anatomica o non anatomica. Le prime vengono anche chiamate epatectomie "regolari" e vengono definite tali quando si resecta una porzione di parenchima epatico rispettando la suddivisione anatomica dei segmenti epatici secondo Coinaud; si parla in questo caso di epatectomie (destra o sinistra), settoriectomie e segmentectomie.

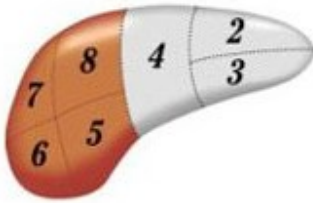
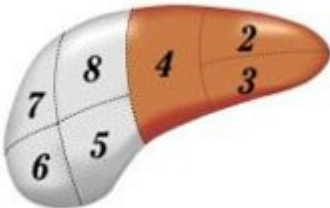
Le epatectomie atipiche o non anatomiche, al contrario, prevedono la resezione di una porzione di parenchima epatico senza seguire la sua suddivisione anatomica [74]; si parla in questo caso della cosiddetta "Parenchymal-Sparing Resection" (PSR), la cui estensione è determinata dalla localizzazione e dalle dimensioni delle CRLM.

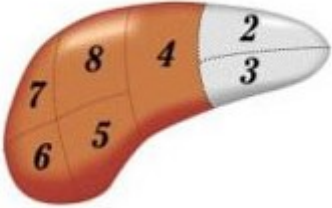

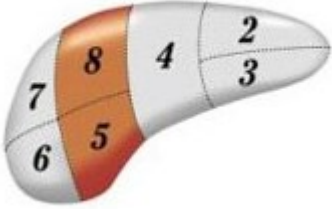


Non si evidenzia una differenza statisticamente significativa nel tipo di resezione in termini di positività dei margini, ricorrenza o sopravvivenza.[75] Una review sistematica del 2017 che paragona i due tipi di resezione ha dimostrato che

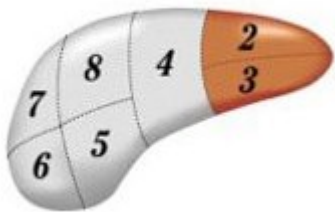
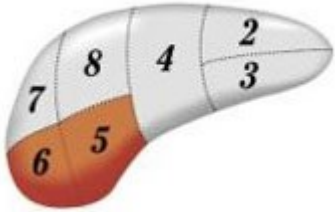
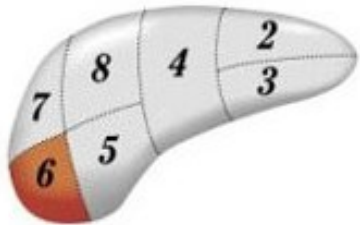
la preservazione del parenchima epatico nella PSR non impatta sull'outcome oncologico.[76] Inoltre, non sono state riscontrate differenze nelle perdite ematiche, nella lunghezza dei giorni di ospedalizzazione, nell'incidenza delle resezioni di tipo R0 e nella mortalità. Tuttavia, la resezione anatomica è stata associata ad un maggior tasso di insufficienza epatica post-operatoria (8% vs 2%). Una review del 2019 ha dimostrato come la PSR sia associata a una minore durata della procedura, minori perdite ematiche, minor necessità di trasfusioni, minori complicanze post-operatorie, a parità di OS e DFS. [77]

La PSR consente di mantenere una buona riserva di parenchima epatico, soprattutto nelle situazioni in cui c'è la preoccupazione di un danno al fegato causato dalla chemioterapia, e potenzialmente aumenta le possibilità di recupero in caso di ricorrenza. In uno studio retrospettivo sulle CRLM singole < 3cm, pazienti che sono stati sottoposti a PSR e resezione anatomica hanno avuto simili tassi di ricorrenza (14% vs 17%), ma coloro i quali avevano subito una PSR hanno effettuato più frequentemente una seconda epatectomia nel momento in cui hanno sviluppato una recidiva nella porzione di fegato rimanente (68% vs 24%). [78] Nella tabella sottostante sono indicate le principali tipologie di resezione epatica. [79–82].

Tabella V: Principali tipologie di resezione epatica

Principali tipologie di resezione epatica		
Epatectomia destra		Asportazione di tutto il lobo destro del fegato (segmenti 5,6,7,8).
Epatectomia sinistra		Rimozione dell'emifegato di sinistra (segmenti 2, 3, 4)

<p>Epatectomia destra allargata</p>		<p>Rimozione dell'emifegato destro e del quarto segmento</p>
<p>Epatectomia sinistra allargata</p>		<p>Rimozione dell'intero emifegato sinistro e del settore anteriore destro (segmenti 8 e 5)</p>
<p>Settoriectomia anteriore destra</p>		<p>Rimozione dei segmenti 5 e 8</p>
<p>Settoriectomia posteriore destra</p>		<p>Rimozione dei segmenti 6 e 7</p>
<p>Segmentectomia 4</p>		<p>Rimozione isolata del segmento 4</p>

Settoriectomia laterale sinistra o lobectomia sinistra		Asportazione del lobo anatomico sinistro, ossia dei segmenti 2 e 3
Bisegmentectomia		Asportazione di due segmenti del fegato che non sono vascolarizzati dallo stesso ramo della vena porta
Segmentectomia		Asportazione di un solo segmento
Resezione “wedge” o “a cuneo”	Resezione che non segue la divisione anatomica del fegato e prevede la rimozione di una parte di fegato di estensione inferiore ad un segmento	

Stando alla letteratura, se le CRLM non vengono trattate in maniera adeguata, la mediana della sopravvivenza del paziente affetto è di soli 6-12 mesi. [83] Dopo il trattamento chirurgico, i tassi di sopravvivenza a 5 anni variano tra il 20% e il 70%. [26,84–88]

Precedentemente, le controindicazioni affinché un paziente non fosse candidato al trattamento chirurgico prevedevano la presenza di malattia extraepatica, il coinvolgimento dei linfonodi del peduncolo epatico e un margine di resezione inferiore al centimetro. Attualmente, i criteri di resecabilità prevedono

una resezione completa con margini di resezione chirurgica liberi dalla presenza tumorale (R0), risparmiando almeno due segmenti epatici, considerando un FRL dopo la resezione di almeno il 20% del volume epatico iniziale nel paziente non cirrotico. [89]

La chemioterapia può convertire una malattia inizialmente considerata non resecabile; questo concetto è noto con il nome di “conversion therapy”. A tal proposito, le combinazioni di tre farmaci o le doppiette + farmaco biologico sembrano poter ottenere più facilmente questo risultato. Nei casi con esclusiva malattia a livello epatico, l’impiego della chemioterapia consente la “conversione” di una percentuale di pazienti che può arrivare oltre il 50% e nei quali diventa quindi possibile considerare il trattamento chirurgico. [90]

La resezione R0 e le ripetute resezioni epatiche sono considerati gli unici trattamenti curativi con una sopravvivenza a 5 anni del 15-50%. Anche la resezione R1, nella quale il margine di resezione non è microscopicamente libero da malattia, può aumentare la sopravvivenza. Il numero di metastasi epatiche non è più considerato un criterio di esclusione se l’intervento è effettuato da chirurghi esperti. Un margine di resezione negativo è considerato un fattore prognostico positivo anche se millimetrico. [27]

2.3.4. Ablazione

Nonostante la resezione epatica sia considerata il gold standard per il trattamento delle CRLM, la maggior parte dei pazienti non è candidata all’intervento chirurgico a causa della non resecabilità della malattia, della presenza di malattia extraepatica o delle comorbidità del paziente. [27,91]

Per ampliare la quota di pazienti che possono essere candidati alla chirurgia, sono stati introdotti negli anni una serie di trattamenti locoregionali; tra questi la terapia di ablazione locale è uno dei trattamenti più utilizzati. Questa comprende la ablazione con radiofrequenze (Radiofrequency Ablation, RFA) e l’ablazione con microonde (Microwave Ablation, MWA); si tratta di tecniche di ablazione locale che prevedono l’utilizzo di temperature particolarmente alte (60° C) per ottenere la distruzione della neoplasia e del tessuto epatico circostante tramite necrosi coagulativa. [92,93]

Nonostante l’utilizzo della RFA sia aumentato notevolmente dall’inizio degli anni ’90 e sia stata riconosciuta ufficialmente come terapia dai primi anni

2000 grazie alla sua efficacia e bassa morbilità [27,94,95], recentemente sta venendo meno il suo utilizzo in favore della MWA. L'antenna di MWA genera calore direttamente all'interno del tessuto tumorale ad una temperatura più alta e in ultima istanza porta ad una zona di ablazione più ampia ed omogenea; al contrario, l'antenna della RFA genera la necrosi grazie al calore diretto dell'antenna, che pertanto non propaga il calore in maniera adeguata all'interno del tessuto e ne limita la penetrazione; ne risulta, pertanto, una zona di ablazione eterogenea. [96] Perciò, la MWA tratta in maniera sicura anche noduli di dimensioni maggiori con un migliore outcome a lungo termine, con un minor effetto di dissipazione del calore legato alla presenza nelle vicinanze di vasi di grande calibro. [97–99]

Una metanalisi ha comparato la crioablazione (CA), la RFA e la MWA. [98] La CA ha i tassi di recidiva locale più alti (12-39%) mentre la MWA quelli più bassi (5-13%). I tassi di recidiva locale dopo RFA sono del 10-31%. Tuttavia, l'eterogeneità degli studi non consente un confronto adeguato tra i diversi tipi di trattamento.

Alcuni trial hanno comparato la RFA e la MWA dimostrando che i pazienti sottoposti a trattamento con MWA presentano dei tassi di recidiva inferiori rispetto a coloro che sono stati trattati con RFA (6 vs. 20%, $p=0.01$), nonostante non ci siano differenze significative in termini di sopravvivenza globale. [97] Stando a questi risultati, sembra che la MWA sia una terapia migliore nel contesto delle ablazioni dei tumori epatici. Questa ipotesi è supportata da altri trial che hanno confrontato la MWA con la RFA per altri tipi di tumori del fegato che hanno dimostrato la superiorità delle MWA in termini di tassi di recidiva locale (2% per la MWA vs. 17% per la RFA). [99] I tassi di morbilità, invece, sono simili nei due gruppi (27% per la MWA vs. 24% per la RFA). [97]

2.3.4.1. Fisica dell'ablazione a Microonde ed effetti sui tessuti

Durante l'ablazione a microonde si utilizza un'antenna coassiale per erogare campi elettromagnetici ad alta frequenza (915 MHz o 2.45 GHz) nel nodulo bersaglio. Il campo magnetico alternato provoca la rotazione delle molecole d'acqua o di altre molecole polari nel tentativo di riallinearsi al campo elettrico. Questo processo di riallineamento genera energia cinetica nel tessuto, aumentando le temperature ben oltre i 100°C e portando il tessuto vicino all'antenna ad essiccarsi ed a carbonizzarsi. Questo riscaldamento rapido ed efficiente provoca

cambiamenti nel tessuto che non sono stati apprezzati in precedenza con altre modalità di termoablazione. Tali cambiamenti includono la vaporizzazione dell'acqua, la contrazione del tessuto e il disseccamento su larga scala. Questi cambiamenti possono essere osservati alla TC e all'ecografia. [100]

Il vapore generato dall'acqua presente nei tessuti si disperde per gradienti di pressione dal centro della zona di ablazione, dove la generazione di calore è massima, alla periferia della zona di ablazione, nel parenchima epatico e nei vasi vicini. In questa fase, le bolle nella zona di ablazione creano una retrodiffusione che può essere apprezzata con l'ecografia B-mode. La distribuzione di queste bolle iperecogene si avvicina molto a quella della zona di ablazione che si sta creando, che pertanto può essere osservata e monitorata in tempo reale tramite l'ecografia. Alla TC il vapore acqueo appare come un'area a bassa attenuazione rispetto al parenchima epatico di fondo. [100]

La termoablazione è associata a cambiamenti nei livelli sierici dei fattori angiogenici, favorendo un ambiente pro-angiogenico. [101]

Uno studio sperimentale ha valutato i cambiamenti istologici dopo terapia ablativa su modelli murini valutando i livelli di citochine nel tessuto. Sono stati valutati i livelli di proteine da shock termico nel fegato (HSP 70) dopo 72h e dei macrofagi (CD68) a 7 giorni, gli indici di proliferazione tumorale (Ki-67 e CD34) a 7 giorni e i livelli sierici e tissutali di interleuchina 6 (IL-6) a 6 ore, il fattore di crescita epatocitario (HGF) a 72 ore e il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) a 72 ore dopo l'ablazione. I risultati hanno dimostrato che, sebbene la MWA epatica possa portare ad infiammazione peri-ablazione e ad aumento della crescita tumorale a distanza simili a quelli della RFA nei modelli animali, protocolli di riscaldamento più potenti e più rapidi possono potenzialmente mitigare questi effetti collaterali. [102]

2.3.4.2. Valutazione della risposta e dei margini

I criteri mRECIST attualmente rappresentano il gold standard per valutare l'efficacia del trattamento e la zona di necrosi, confrontando le dimensioni dei noduli prima e dopo il trattamento ablativo. [103,104] (Tabella VI)

Tabella VI: Criteri mRECIST

mRECIST	
Risposta completa	Scomparsa di qualsiasi enhancement intratumorale in fase arteriosa in tutte le lesioni target
Risposta parziale	Diminuzione di almeno il 30% nella somma dei diametri delle lesioni vitali (enhancement in fase arteriosa), prendendo come riferimento la somma dei diametri delle lesioni vitali al baseline
Risposta stabile	Tutti quei casi che non rientrano nelle categorie di cui sopra
Progressione di malattia	Aumento di almeno il 20% della somma dei diametri delle lesioni vitali (enhancement) prendendo come riferimento la più piccola somma dei diametri delle lesioni vitali misurata dall'inizio del trattamento

Può essere utilizzato anche un metodo di valutazione manuale dei margini 2D che utilizza punti di riferimento anatomici sulla TC eseguita pre- e post-ablazione. Questo metodo è stato scelto in quanto più riproducibile in diversi studi. [105]

Con il metodo manuale viene misurata la distanza tra il bordo del tumore e i punti di riferimento affidabili più vicini in diverse direzioni sulla TC pre-ablazione e, poi, la distanza tra gli stessi punti di riferimento e il bordo dell'ablazione nella TC post-ablazione. Il margine di corrispondenza di ciascun punto di riferimento si ottiene sottraendo la distanza pre-ablazione dalla distanza post-ablazione. Il valore più piccolo viene considerato margine minimo (MM). La valutazione può anche avvalersi di un software 3D. Nel metodo 3D, il margine minimo è determinato dal calcolo automatico del volume dopo la registrazione e la segmentazione 3D semi-automatizzata del tumore e della zona di ablazione. [105,106]

Oltre alla recidiva, la diagnostica per immagini post-operatoria può valutare anche le alterazioni vascolari nell'area limitrofa. Esse possono essere dovute all'iperemia causata dalla risposta infiammatoria indotta dall'ablazione e sono destinate a scomparire nel tempo. [107] L'ablazione può anche danneggiare i piccoli vasi o creare fistole arterovenose, che possono causare alterazioni vascolari, soprattutto nella fase arteriosa. [108]

Una misura del successo tecnico durante la termoablazione consiste nel determinare se il volume del tessuto ablatato supera quello del tumore bersaglio più il margine ablativo desiderato. [100]

All'inizio, la recidiva potrebbe essere visibile solo come una piccola irregolarità della zona di ablazione, ma qualsiasi aumento delle dimensioni deve far sospettare una recidiva locale, poiché le zone di ablazione non crescono. La risonanza magnetica è più sensibile nel rilevare la malattia residua della TC (89% vs 44%) [107] e dovrebbe essere utilizzata per il follow-up dei pazienti con CRLM quando possibile. [108]

Alcuni studi descrivono la necessità di un margine di ablazione di 10 mm. [91] In un'analisi retrospettiva comprendente 286 pazienti con 415 CRLM sottoposti a RFA e a MWA (165/378 (44%) procedure sono state eseguite con MWA) in 378 procedure TC-guidate non è stata riscontrata una Progressione Tumorale Locale (LTP) per Margine Minimo di Ablazione (MAM) > 10 mm. Un MAM compreso tra 6 e 10 mm ha determinato un controllo del 76%. È stato consigliato di mantenere Bevacizumab per 4 settimane prima e dopo l'ablazione e di mantenere i margini di ablazione tra 6 e 10 mm. [109] Altri autori considerano accettabile un margine di 5 mm. [110] Un margine di ablazione più piccolo di 5 mm è correlato a una OS e ad una DFS peggiori. [110] Pertanto, la zona di ablazione deve coprire il tumore trattato con un margine di almeno 5-10 mm, analogamente al margine di resezione libero da tumore dopo resezione chirurgica epatica. [108]

2.3.5. Considerazioni riguardo l'uso dell'ablazione

2.3.5.1. Dimensioni del tumore

Esistono limitazioni tecniche allo strumento di ablazione, all'energia applicata e alla tecnica utilizzata. In ogni caso, l'obiettivo deve essere l'ablazione completa del tumore; in caso contrario, è frequente avere una recidiva di malattia.

Alcuni autori considerano controindicata l'ablazione di tumori di dimensioni superiori a 40 mm. [111] Gli studi clinici randomizzati forniscono prove del beneficio dell'intervento sulle metastasi epatiche del colon-retto rispetto alla sola chemioterapia. Altri protocolli descrivono variazioni nella tecnica di ablazione quando il tumore è più piccolo di 25 mm, dove viene utilizzato un singolo array, o superiore a 25 mm, dove vengono riposizionati più array [91], sempre con l'obiettivo di ottenere un tasso di recidiva correlato alla dimensione del tumore, con una differenza significativa per i tumori stratificati come inferiori o superiori a 5 cm (tasso di recidiva del 3-4 vs. 27-45%, rispettivamente). [95,112]

Altri studi hanno trattato con successo tumori più grandi utilizzando la MWA con buoni risultati di sopravvivenza (tassi di sopravvivenza globale a 1, 3 e 5 anni rispettivamente dell'86.8, 44.6 e 33.7%). [113]

Un consensus paper ha concluso che, idealmente, i tumori suscettibili di ablazione dovrebbero essere di 3 cm, ma anche tumori ben localizzati, di dimensioni superiori a 3 cm e inferiori a 5 cm, possono essere efficacemente trattati con l'ablazione a seconda della loro posizione anatomica e del protocollo di trattamento utilizzato. [95]

2.3.5.2. Numero di noduli

Il numero di tumori è un fattore indipendente per l'esito in alcuni report, a prescindere dal trattamento effettuato. [91]

La resezione epatica (LR) è raccomandata quando è possibile una resezione curativa per le CRLM, ma non esistono criteri rigorosi per il numero di noduli. Le CRLM > 5 non possono essere trattate con la sola epatectomia, e questa situazione viene definita non resecabile o marginalmente resecabile. Inoltre, la presenza di più di 5 noduli è stata segnalata come fattore prognostico indipendente negativo. [114,115]

Le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica definiscono più di 5 CRLM come una situazione marginalmente resecabile. [116] Il volume virtuale del fegato residuo <30% è un'indicazione per definire la malattia non resecabile. [113]

Esistono studi che riportano l'ablazione sincrona di un massimo di 12 tumori; tuttavia, la maggior parte degli studi riporta il trattamento di lesioni solitarie. [96]

2.3.5.3. Localizzazione tumorale

Non esiste una controindicazione definitiva all'ablazione di una lesione in un particolare segmento del fegato, ma vi sono alcuni fattori che devono essere considerati, tra cui il danno termico alle strutture adiacenti, come il colon, lo stomaco, il diaframma, il cuore e il polmone.

Le complicanze gravi comprendono la lesione dei dotti biliari principali con rischi potenziali di stenosi, colangiti e formazione di ascessi. [117] Uno studio recente ha evidenziato come il trattamento di lesioni peribiliari con MWA abbia un tasso di complicanze più elevato rispetto al trattamento con RFA, (57.1% vs. 3.2% rispettivamente) con efficacia paragonabile. [118]

Sono descritte anche tecniche per il raffreddamento del dotto biliare durante il processo di ablazione, ma alcuni autori non raccomandano ablazioni più vicine di 1 cm dai dotti biliari principali. [95] L'effetto di raffreddamento (effetto dissipatore di calore) non è di per sé una controindicazione all'ablazione, ma ne riduce l'efficacia.

Alcuni studi hanno indicato che le resezioni nei segmenti superiori e posteriori sono associate a una maggiore mortalità e morbilità. [119,120] L'ablazione potrebbe essere possibile in questi segmenti.

Un particolare interesse per la localizzazione del tumore è la vicinanza ad un vaso sanguigno; quando viene utilizzata la sonda per l'ablazione, la vicinanza del vaso all'elettrodo causa un effetto di dissipazione del calore.

Il flusso sanguigno trasporta via il calore, creando un'area con una temperatura inferiore a quella desiderata e i tumori in quest'area non possono essere distrutti con una sola applicazione, pertanto alcuni di questi persistono.

Poiché la presenza del flusso sanguigno influenza significativamente le dimensioni dell'area di coagulazione ed esiste una variabilità di flusso tra pazienti diversi, attualmente l'influenza dei grandi vasi sanguigni sulla termoablazione è basata sull'esperienza. [121–125]

Alcuni studi si sono concentrati principalmente sul trattamento di ipertermia e hanno dimostrato che strategie di riscaldamento in prossimità di grandi vasi in tessuti perfusi dipendono dal modello di trasferimento di calore microvascolare. [124] Pertanto, propongono modi per ottenere un riscaldamento uniforme, riducendo l'effetto dissipatore causato dal flusso sanguigno [126] al fine di tentare di migliorare l'omogeneità della temperatura nel tumore, sia includendo un ampio

marginale di tessuto normale intorno ad esso sia aumentando la temperatura del nucleo [122] sia bloccando i grandi vasi prima dell'ablazione per evitare la loro influenza. [125]

Altri autori hanno ipotizzato che associare l'interruzione dell'afflusso sanguigno al fegato mediante il clampaggio del peduncolo epatico, in associazione al mantenimento di una bassa pressione venosa centrale (PVC) possa ridurre il reflusso dalle vene epatiche; entrambe le misure riducono al minimo l'effetto dissipatore e migliorano quindi l'efficacia della MWA per tumori epatici in prossimità dei vasi maggiori (TPMW). Questa strategia potrebbe consentire di evitare epatectomie maggiori in pazienti selezionati (con noduli di dimensioni inferiori ai 3 cm e TPMW), in linea con il concetto del Parenchymal Sparing. [127]

Uno studio che ha preso in considerazione modelli matematici (un modello tridimensionale a elementi finiti), ha affermato che la presenza di un piccolo vaso sanguigno di dimensioni inferiori ai 2 mm che si trova ad una distanza di 5 mm può essere ignorata e questo vaso sanguigno non deve essere occluso. Al contrario, il valore del raggio d'effetto dei vasi sanguigni di grandi dimensioni (REB) aumenta con l'aumentare del diametro dei vasi stessi, quindi l'antenna deve essere gradualmente allontanata dai vasi sanguigni di grandi dimensioni per diminuire la loro influenza. Inoltre, la velocità del flusso sanguigno influisce notevolmente su REB. [125]

Una distanza di 5 mm corrisponde al margine minimo di ablazione stimato per un soddisfacente controllo locale [105,128]; considerando un vaso dal diametro maggiore di 3 mm, si può osservare l'effetto dissipatore di calore (HSE).[129] Pertanto, una lesione perivascolare può essere definita tale se il vaso è ad una distanza di ≤ 5 mm dal margine del tumore ed ha un diametro ≥ 3 mm. [130]

Yu e Raman hanno studiato l'influenza delle dimensioni della vena porta sull'effetto di dissipazione del calore in un modello suino. Sebbene l'effetto di dissipazione del calore dipenda in modo significativo dalle dimensioni della vena porta, la maggior parte delle sezioni patologiche non mostrava alcun effetto o ne mostrava uno minimo. [129]

Uno studio retrospettivo ha preso in considerazione 84 metastasi trattate con MWA (tecnologia Thermosphere) con approccio TC-guidato; ha esaminato 39 metastasi perivascolari (< 5 mm da un vaso > 3 mm) e 46 metastasi non perivascolari. Le metastasi perivascolari sono state trattate con protocolli convenzionali o

ottimizzati (massima potenza e/o diversi cicli di riscaldamento dopo il riposizionamento dell'ago, indipendentemente dalle dimensioni iniziali del tumore). Il diametro medio delle metastasi era di 15.4 mm (SD: 7.56). La vicinanza vascolare non ha determinato una differenza significativa nei margini di ablazione. [131]

La distanza dai vasi sanguigni sembra essere correlata alla recidiva. Utilizzando diversi modelli, è stata rilevata una correlazione tra ASR (recidiva del sito di ablazione) e posizione perivascolare. [130] La vicinanza a una vena epatica di grandi dimensioni (considerata come <10 mm) in uno studio che ha preso in considerazione 126 ablazioni in 87 pazienti trattati per via percutanea non era associata a una ridotta sopravvivenza globale (OS) ma è stata associata a recidiva epato-specifica (HR 4.7 95%CI 1.7-12.5, p = 0.004). [132]

2.3.5.4. Uso appropriato della terapia ablativa

È molto difficile giungere a una definizione adeguata dell'uso ottimale delle terapie di ablazione per le CRLM. La MWA è probabilmente la tecnica più efficiente ad oggi disponibile. [133] La resezione epatica rimane probabilmente superiore all'ablazione come trattamento di tutte le metastasi, tranne per quelle più piccole. Attualmente la termoablazione dovrebbe essere proposta di routine solo nel contesto di noduli tecnicamente o fisiologicamente non resecabili (status del paziente, comorbidità), nell'ambito di un approccio multidisciplinare. Sono necessari adeguati studi randomizzati e controllati (RCT) per giustificare l'uso della sola TA rispetto alla resezione con intento curativo. La termoablazione (TA) può essere parte di un approccio multidisciplinare in centri di riferimento con alti livelli di competenza chirurgica, in combinazione con la resezione del fegato, la terapia sistemica e approcci stadiati, sempre con intento curativo.

Infine, per quanto riguarda le caratteristiche del tumore, il consenso generale rimane che meno di 5 tumori, tutti di dimensioni inferiori a 3 cm, sono candidati a trattamento con ablazione se è possibile ottenere un margine di ablazione superiore a 5 mm. [134]

2.3.6. Confronto tra resezione e termoablazione

Rispetto alla resezione, l'ablazione delle CRLM è associata a tassi di complicanze più bassi. [135,136] D'altra parte, i risultati di sopravvivenza (ad esempio, sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia) dopo

l'ablazione possono essere inferiori a quelli dopo la resezione chirurgica. [30] Gli esiti negativi in termini di sopravvivenza possono forse essere spiegati dal tasso più elevato di controllo locale. [137] Va notato, tuttavia, che esiste un rischio sostanziale di bias di selezione, in quanto la maggior parte di questi studi confronta l'epatectomia per le CRLM resecabili con l'ablazione per le CRLM non resecabili. [137–143]

In una metanalisi sulle terapie ablative locali per CRLM resecabili, tra cui RFA, MWA, crioablazione (CA) ed elettroporazione (IRE) nel trattamento con intento curativo su un totale di 860 pazienti, si è dimostrato che la LR ha ridotto la progressione locale del tumore (LTP), ha migliorato la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS) rispetto a quelle riportate con i trattamenti ablativi locali. [138]

Diversi studi indicano che il controllo locale del tumore è simile tra ablazione e resezione quando si raggiungono margini di resezione e ablazione sufficienti. [144,145]

La scelta dell'ablazione, piuttosto che della resezione, può dipendere dai seguenti scenari:

- A. tumori non resecabili a causa del carico tumorale epatico o della malattia extraepatica;
- B. tumori resecabili in pazienti non idonei alla resezione;
- C. tumori piccoli (<3 cm), resecabili, che avrebbero richiesto un'epatectomia maggiore e il paziente ha scelto di sottoporsi ad ablazione;
- D. preferenza del paziente dopo aver discusso obiettivamente i pro e i contro delle potenziali opzioni di trattamento;
- E. Tumori localizzati nei segmenti IVa, VII e VIII, definiti come lesioni posteriori;
- F. Rapporto delle lesioni con la vascolarizzazione epatica che può essere valutato intraoperatoriamente con l'ecografia e guidare l'ablazione piuttosto che la resezione. [146]

Tuttavia, l'ablazione può essere eseguita in combinazione con la resezione chirurgica per trattare le CRLM non resecabili. I vantaggi di aggiungere l'ablazione all'epatectomia includono la preservazione del parenchima epatico funzionale e la riduzione del rischio di insufficienza epatica post-epatectomia.

Per quanto riguarda la combinazione di MWA con epatectomia, uno studio su 53 pazienti non ha mostrato alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale tra MWA più epatectomia ed epatectomia da sola (OS mediana: 28 vs. 39 mesi; $p = 0,43$).[147] Una serie di casi ha riportato un tasso di sopravvivenza globale a 5 anni del 40.4% per MWA in aggiunta ad epatectomia per CRLM non resecabile. [148]

Inoltre, un nuovo trattamento sequenziale, ossia una strategia pianificata di resezione incompleta seguita da ablazione percutanea di completamento post-operatoria per le lesioni intenzionalmente non trattate, ha dimostrato di poter fornire un migliore controllo locale del tumore (ricidiva tumorale locale a 5 anni: 31.7 vs. 62.4%; $p = 0.03$) e tassi di complicanze più bassi rispetto all'ablazione intraoperatoria, pur non mostrando significative differenze nella sopravvivenza globale a 5 anni (53.2 vs. 41.8%; $p = 0.407$). [149]

In un altro studio, è stato effettuato un Propensity Score Matching prendendo in considerazione 1.384 pazienti. 692 (50%) pazienti sono stati sottoposti a sola LR e 692 (50%) a LR + IA (ablazione intraoperatoria) per CRLM: l'uso di IA concomitante è stato associato ad una minore morbidità postoperatoria rispetto alla sola LR. Questi risultati suggeriscono che l'IA combinata con la LR è un approccio sicuro che può ampliare il numero di pazienti candidati all'intervento curativo. [150]

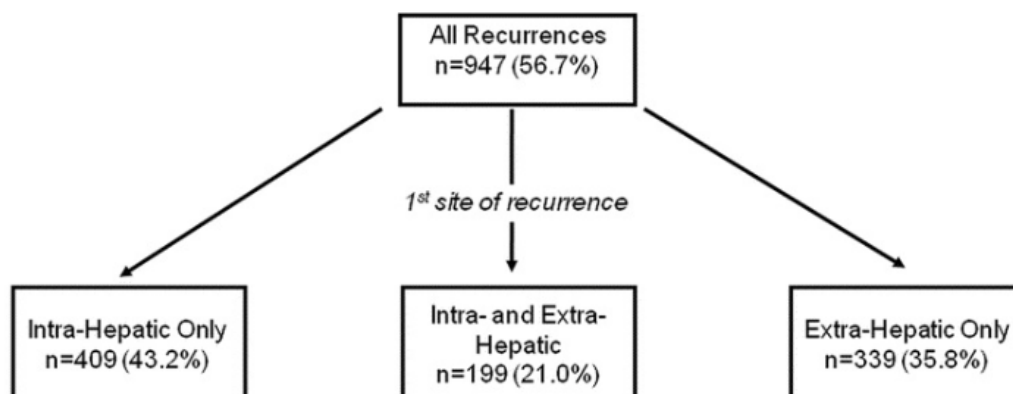
2.3.7. Confronto tra i pattern di ricorrenza dopo resezione e ablazione

I pazienti affetti da CRLM sviluppano una recidiva nella porzione di fegato non resecata in più del 50% dei casi. [151]

In uno studio multicentrico retrospettivo che ha coinvolto 1669 pazienti trattati tra il 1982 e il 2008 in quattro centri diversi con resezione in associazione o meno a RFA per CRLM con intento curativo si sono osservati i seguenti dati: all'ultimo follow up il 56.7% dei pazienti trattati ha avuto una recidiva; andando ad analizzare i pattern di ricorrenza, il 43.1% dei pazienti ha recidivato solamente nel fegato, il 21.0% sia a livello intra- che extraepatico e il 35.8% solamente a livello extraepatico. Sono stati individuati dei fattori di rischio associati alla ricorrenza extraepatica, tra cui la positività dei linfonodi del tumore primitivo, il numero di metastasi al fegato > 4 e le dimensioni dei noduli $> 5\text{cm}$.

Inoltre, in questo studio si è dimostrato che la chirurgia resettiva iterativa è associata a tassi di sopravvivenza del 30-41%. [152]

Figura 2: Pattern di ricorrenza della prima recidiva



In uno studio retrospettivo del 2017 si sono analizzati i pattern di ricorrenza dopo resezione epatica laparoscopica per CRLM; di 273 pazienti trattati con LR, 197 hanno avuto una ricorrenza; questa è stata in un unico sito in 130 pazienti (66.0%), in due siti in 51 pazienti (25.9%) e in tre siti in 16 pazienti (8.1%). La ricorrenza intraepatica isolata si è verificata in 87 pazienti (44.2%); 60 pazienti (30.4%) hanno avuto una ricorrenza solamente extraepatica, di cui il 50% a livello polmonare; infine, 50 pazienti (25.4%) hanno avuto una recidiva sia a livello epatico che extraepatico. Analizzando i fattori prognostici, inoltre, si sono individuati la positività linfonodale del tumore primitivo ($p=0.117$), la presenza di malattia extraepatica ($p=0.017$) e la resezione R1 ($p=0.047$) come fattori di rischio correlati alla recidiva. [153]

In uno studio retrospettivo monocentrico si sono analizzati i pattern di ricorrenza dopo MWA laparoscopica e percutanea per CRLM su 51 pazienti, per un totale di 79 noduli ablati; considerando un follow-up mediano di 18 mesi (9.9-26), il tasso di recidiva globale è stato del 64.7% (33 pazienti), con una LTP del 27.4% (14 pazienti), una recidiva intrasegmentale (ISR) del 25.4% (13 pazienti), una recidiva intraepatica (IHR) del 17.6% (9 pazienti), una recidiva extraepatica (EHR) del 5.8% (3 pazienti) con un tasso di NED del 35.2% (18 pazienti). [154]

Complessivamente, confrontando i tassi di ricorrenza dopo LR e MWA, la recidiva locale si verifica nel 10%-40% dei pazienti dopo l'ablazione e nel 4%-17% dei pazienti dopo la resezione delle CRLM. [137–143]

In uno studio retrospettivo del 2023 si è cercato di studiare i fattori di rischio legati alla ricorrenza dopo trattamento con MWA; si sono individuati la grandezza

delle lesioni e la vicinanza ad un vaso di dimensioni maggiori di 3 mm come fattori di rischio. Inoltre, è stato dimostrato come la “ri-ablazione” di un nodulo che è ricorso dopo una precedente ablazione, rappresenti un fattore di rischio per una nuova recidiva. [155]

3. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è di analizzare il pattern di ricorrenza dei pazienti con metastasi epatiche da tumore del colon-retto trattati unicamente con resezione epatica in confronto con trattamento combinato di resezione e termoablazione con microonde; di valutare l'efficacia di queste procedure e la prognosi dei pazienti che si sono sottoposti ad esse.

Nello specifico, l'endpoint primario è di valutare i pattern di ricorrenza procedura-correlati, sia a livello epatico che extra-epatico.

L'endpoint secondario è quello di valutare la Sopravvivenza Globale (OS), la Sopravvivenza Libera da Malattia (DFS) e i fattori prognostici correlati alla ricorrenza e alla sopravvivenza.

4. MATERIALI E METODI

4.1. Scelta della popolazione

Per questo studio retrospettivo monocentrico si è utilizzato un database che viene prospetticamente mantenuto. La popolazione considerata è composta da soggetti che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di resezione o a trattamento combinato di resezione e termoablazione con microonde per il trattamento delle metastasi al fegato da tumore del colon-retto presso l'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale 2 – Chirurgia Epatobiliopancreatica e Trapianti di Fegato dell'Azienda Ospedale – Università di Padova.

Si sono analizzati i dati di 240 pazienti; di questi, 141 sono stati sottoposti a trattamento chirurgico resettivo puro e 99 a trattamento chirurgico combinato resettivo e ablativo tramite l'utilizzo delle microonde.

4.2. Criteri di inclusione

- Pazienti di entrambi i sessi;
- Età maggiore di 18 anni;
- Operati presso il nostro Centro tra gennaio 2010 e dicembre 2022;
- CRC con metastasi sincrone o metacrone;
- Conferma radiologica e patologica della presenza delle CRLM;
- Sottoposti a resezione del tumore primitivo con adeguati margini di resezione, non necessariamente in concomitanza della prima procedura chirurgica al fegato;
- Procedura chirurgica svolta in maniera oncologicamente radicale;
- Pazienti che sono stati operati con approccio sia laparotomico che laparoscopico.

4.3. Criteri di esclusione

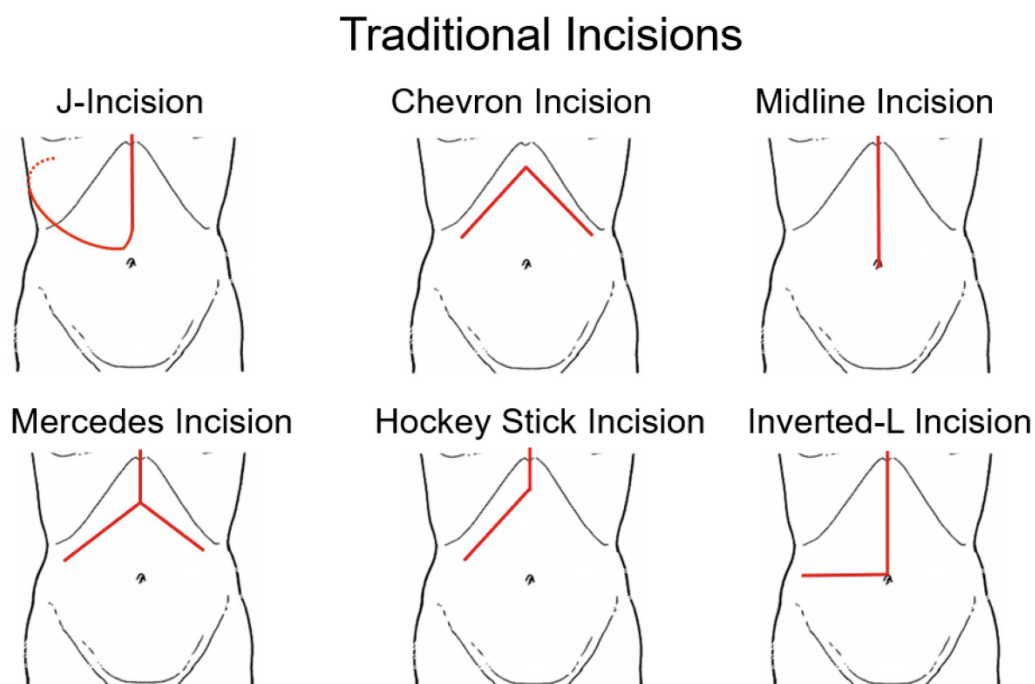
- Presenza di metastasi extraepatiche al momento della diagnosi;
- Precedente procedura chirurgica al fegato svolta presso il nostro o altri Centri;
- Intervento chirurgico che non si è rivelato oncologicamente radicale;
- Pazienti che sono stati sottoposti a procedure in due tempi, con approccio percutaneo o candidati a trapianto.

4.4. Procedura chirurgica

Le procedure chirurgiche sono state svolte dal team della Chirurgia Generale 2 dell'Azienda Ospedale – Università di Padova in laparotomia o laparoscopia. In entrambi i casi il paziente è sottoposto ad anestesia generale e si trova in posizione supina; dopo la disinfezione della pelle e del campo operatorio si procede all'incisione.

Nel caso di intervento eseguito in laparotomia, viene effettuato un diverso tipo di incisione a seconda del segmento che si va a resecare, con l'obiettivo di esporre il più possibile l'area sulla quale è necessario intervenire. Nell'immagine sottostante sono riassunte le principali incisioni utilizzate. [156]

Figura 3: Incisioni tradizionali usate nelle epatectomie per metastasi epatiche da tumore del colon-retto



Per quanto riguarda la tecnica laparoscopica, viene effettuata una prima mini-incisione mediana sovraombelicale per consentire l'accesso del primo trocar da 12mm secondo la tecnica Hasson; viene quindi indotto lo pneumoperitoneo, mantenendo la pressione di insufflazione tra gli 8 e i 12 mmHg. Dopo l'introduzione dell'ottica, viene esplorata la cavità addominale alla ricerca di malattia extraepatica. Viene quindi inserito il secondo trocar da 15mm in ipocondrio destro, che viene utilizzato per inserire la sonda ecografica; viene effettuata quindi una attenta ecografia per consentire un adeguato staging intraoperatorio, confermare la localizzazione neoplastica e confrontare i risultati con l'imaging preoperatorio,

identificare lesioni che non erano visibili all'imaging e controllare i rapporti con le maggiori strutture vascolari del fegato. Vengono introdotti altri trocar, la cui posizione varia a seconda della localizzazione della lesione e della conformazione fisica del paziente. Attraverso i trocar vengono inseriti gli strumenti necessari alla resezione chirurgica del parenchima epatico; il controllo emostatico viene fatto grazie alla manovra di Pringle e il pezzo operatorio viene poi inserito in Endobag ed estratto grazie ad una incisione di tipo Pfannenstiel. Viene quindi inserita la sonda per la termoablazione, che deve essere spinta direttamente all'interno della lesione tumorale, sotto guida ecografica, facendo attenzione a mantenere una distanza di sicurezza adeguata con le strutture vascolari, biliari e con gli organi adiacenti. A questo punto si procede con la termoablazione dei noduli individuati utilizzando le microonde (MWA), emesse dalla sonda AMICA (Apparatus for MICrowave Ablation; HS Hospital Service, Aprilia, LT, Italy), se necessario con infissioni multiple. Dopo l'ablazione viene effettuata un'ecografia di controllo per verificare la completa ablazione delle lesioni target. Viene effettuato un accurato controllo emostatico e un'esplorazione della cavità addominale per identificare gli eventuali sanguinamenti, anche a livello della parete addominale dove sono stati inseriti i trocar e le sonde. Viene inserito un drenaggio tubulare nelle vicinanze della zona trattata per monitorare sanguinamenti e ascite nel post-operatorio. Se non ci saranno complicazioni, esso verrà rimosso in prima o seconda giornata post-operatoria. Il trocar in ipocondrio viene rimosso, viene bloccato l'ingresso di gas e vengono rimossi gli altri trocar. Infine, i vari accessi vengono rischiusi con la sintesi diretta della fascia del muscolo retto dell'addome e la sintesi della cute viene effettuata con punti staccati in materiale riassorbibile o in graffette. Subito dopo l'intervento devono essere monitorati i parametri vitali, la diuresi e l'emocromo (entro 4 ore dall'operazione).

4.5. Raccolta dei dati

I seguenti dati sono stati raccolti in maniera anonima e inseriti in un database:

- Dati riguardanti il paziente: età, sesso, ID paziente nel centro, BMI; eventuale tabagismo e potus, comorbidità (diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, precedente infarto del miocardio o scompenso cardiaco, precedenti attacchi ischemici

transitori o patologie cerebrovascolari, BPCO o insufficienza renale cronica, precedenti patologie epatiche ed eventuali dati su precedenti patologie di carattere neoplastico), ECOG PS alla diagnosi di metastasi, ASA score;

- Dati riguardanti il tumore primitivo: data della diagnosi, localizzazione (cieco, colon ascendente, colon trasverso, colon discendente, sigma e retto), stadio TNM (clinico ed eventuale patologico), grading istopatologico, chemio- o radioterapia neoadiuvanti, data della resezione del tumore primitivo, tipologia e approccio alla procedura, istologia del primitivo, invasione linfovascolare e perineurale, budding tumorale, ricerca di mutazioni nei microsattelliti o di KRAS, BRAF e NRAS, eventuale chemioterapia neoadiuvante (regime , durata e modalità di somministrazione);
- Imaging preoperatorio: tipo di imaging performedo (CT, MRI con e senza mezzo di contrasto, PET, PET TC, PET MRI);
- Dati riguardanti le metastasi: data della prima diagnosi, metastasi sincrone o metacrone, numero di metastasi alla diagnosi, localizzazione, dimensioni, diametro massimo e somma dei diametri per ogni paziente, invasione vascolare o vicinanza a strutture vascolari maggiori, trombosi portale, dilatazione delle vie biliari, vanishing metastasis rispetto all'ultimo imaging, eventuali mutazioni tumorali (KRAS, NRAS, BRAF) e MSS, CEA, CA 19-9 e AFP alla diagnosi, eventuale terapia neoadiuvante;
- Dati di laboratorio preoperatori; leucociti, neutrofili, linfociti, emoglobina, piastrine, INR, urea, creatinina, fosfatasi alcalina, bilirubina (totale e diretta), lattati, albumina, CEA, CA 19-9, AFP;
- Dati riguardanti l'operazione: data, tempo intercorso tra la diagnosi e l'operazione, numero di metastasi riscontrate all'ecografia intraoperatoria ed eventuali vanishing metastasis o nuove lesioni rispetto all'imaging preoperatorio, approccio chirurgico (laparotomico o laparoscopico), tipologia di intervento effettuata (solo resezione o trattamento combinato resettivo e ablativo), segmenti resecati, tipologia di resezione e complessità chirurgica (la complessità chirurgica è stata definita maggiore quando sono stati resecati \geq

segmenti epatici), numero di noduli per segmento resecati, manovre di occlusione vascolare (Pringle) e loro durata, ablazione della trancia di resezione, eventuale linfadenectomia, ricostruzione biliare o vascolare, trattamento ablativo con microonde, segmenti trattati con MWA e numero di noduli trattati, dimensioni delle metastasi, potenza e durata del trattamento, somma del tempo totale di ablazione e dei diametri delle metastasi trattate;

- Informazioni sulla procedura chirurgica: posizione del paziente, durata dell'intervento, perdite ematiche ed eventuali trasfusioni di sangue, globuli rossi, plasma o piastrine, eventuale decesso intraoperatorio;
- Complicanze post-operatorie: tipologia di complicanza (generali, infettive, emorragiche, cardiovascolari, polmonari, neurologiche, gastrointestinali, renali), complicanze epatiche o biliari (trombosi della vena portale, deiscenza biliare, insufficienza epatica post-operatoria, ascite) secondo la classificazione ISGLS [157], grado di complicanza secondo la classificazione di Clavien-Dindo [158], permanenza nelle Intensive Care Unit e durata, durata del ricovero ospedaliero, eventuale riammissione per complicanze a 30 e a 90 giorni, eventuale decesso a 30 e 90 giorni;
- Dati di laboratorio post-operatori: leucociti, neutrofilo, linfociti, emoglobina, piastrine, INR, urea, creatinina, fosfatasi alcalina, bilirubina (totale e diretta), lattati, albumina;
- Dati istologici: numero di campioni pervenuti, peso e dimensioni, numero di neoplasie riscontrate e dimensioni, loro distanza dal margine di resezione, presenza di noduli satelliti, di invasione periepatica, macrovascolare o endoduttale, estensione della resezione epatica, presenza di necrosi o fibrosi, mutazioni di KRAS, BRAF, NRAS e MSS, istologia del fegato sano (presenza di congestione, fibrosi, iperplasia nodulare rigenerativa, steatosi macro- e microvascolare, infiammazione, cirrosi, risposta alla terapia neoadiuvante);
- Follow-up: data di inizio della terapia adiuvante, regime, modalità di somministrazione e durata, terapia di mantenimento; presenza di recidiva, intesa come prima localizzazione di malattia individuata al follow-up, data della recidiva, localizzazione epatica (segmento,

numero di noduli, dimensioni), near recurrence, definita come recidiva in un segmento precedentemente ablato o resecato, e far recurrence, definita come recidiva in segmento non trattato in precedenza; localizzazione extra-epatica, ultima visita, eventuale decesso e causa del decesso, status attuale; Disease Free Survival (DFS) e Overall Survival (OS).

4.6. Analisi statistica

I valori per le variabili categoriche sono stati espressi come totali e percentuali, mentre per le variabili continue sono stati espressi 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 categoriche e il test di Wilcoxon per le variabili continue.

La durata del follow-up è stata calcolata dalla data dell'intervento chirurgico alla data del decesso del paziente (sopravvivenza globale, OS) o all'ultimo follow-up. La durata del follow-up e la sopravvivenza sono state espresse come mediane (intervalli interquartili).

Le curve di sopravvivenza e di recidiva sono state calcolate utilizzando la tecnica di Kaplan-Meier e confrontate con il test log-rank. I fattori prognostici di recidiva e di sopravvivenza sono stati identificati attraverso analisi univariate e multivariate utilizzando il Cox proportional hazards model.

Un valore $p < 0,05$ è stato considerato indice di significatività statistica; le variabili con un valore di $p < 0,1$ sono state considerate di significatività statistica marginale.

Le analisi statistiche sono state eseguite con R, RStudio 4.3.0 (2023).

5. RISULTATI

5.1. Caratteristiche dei pazienti

Tra gennaio 2010 e dicembre 2022, sono stati operati con intento curativo 240 pazienti di età maggiore di 18 anni con diagnosi di metastasi epatiche da tumore del colon-retto presso l'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale 2 – Chirurgia Epatobiliopancreatica e dei Trapianti di Fegato dell'Azienda Ospedale – Università di Padova. Un totale di 141 pazienti è stato sottoposto ad intervento resettivo puro; 99 pazienti, invece, sono stati sottoposti a trattamento concomitante di resezione ed ablazione con MW. Sono stati esclusi dalla nostra analisi pazienti che avevano già subito un primo intervento, che presentavano metastasi extraepatiche al momento della diagnosi o pazienti il cui intervento non si è rivelato curativo.

Nella tabella sottostante sono riportate le caratteristiche della popolazione considerata (Tabella VII). Non si evidenziano differenze statisticamente significative nella popolazione presa in esame.

Tabella VII: Caratteristiche cliniche dei pazienti

Caratteristiche del paziente	Totale, N = 240 ¹	Resezione e MWA, N = 99 ¹	Sola resezione, N = 141 ¹	p-value ²
Età all'intervento	63.0 (54.0 - 70.0)	63.0 (53.5 - 69.0)	63.5 (54.0 - 71.0)	0.47
Genere (F)	92/240 (38%)	34/99 (34%)	58/141 (41%)	0.29
BMI (Kg/m²)	24.0 (22.0 - 27.4)	24.0 (21.8 - 25.7)	23.9 (22.2 - 28.0)	0.56
	[m ³ : 103]	[m: 42]	[m: 61]	
Smoking status (Never smoker)	20/30 (67%)	6/10 (60%)	14/20 (70%)	0.19
	[m: 210]	[m: 89]	[m: 121]	
Comorbidità	32/62 (52%)	11/23 (48%)	21/39 (54%)	0.65
	[m: 178]	[m: 76]	[m: 102]	
Diabete mellito	3/55 (5.5%)	2/29 (6.9%)	1/26 (3.8%)	0.79
	[m: 185]	[m: 70]	[m: 115]	
Ipercolesterolemia	9/45 (20%)	3/19 (16%)	6/26 (23%)	0.71
	[m: 195]	[m: 80]	[m: 115]	
Ipertensione arteriosa	27/72 (38%)	12/33 (36%)	15/39 (38%)	0.85
	[m: 168]	[m: 66]	[m: 102]	

Infarto del miocardio cardiopatia ischemica	11/71 (15%)	6/33 (18%)	5/38 (13%)	0.74
	[m: 169]	[m: 66]	[m: 103]	
BPCO	3/62 (4.8%)	0/23 (0%)	3/39 (7.7%)	0.29
	[m: 178]	[m: 76]	[m: 102]	
IRC	3/71 (4.2%)	1/33 (3.0%)	2/38 (5.3%)	>0.99
	[m:169]	[m: 66]	[m: 103]	
ECOG PS				0.69
0	25/37 (68%)	10/16 (63%)	15/21 (71%)	
1	7/37 (19%)	3/16 (19%)	4/21 (19%)	
2	5/37 (14%)	3/16 (19%)	2/21 (9.5%)	
	[m: 203]	[m: 83]	[m:120]	
SCORE ASA				0.83
1	4/138 (2.9%)	3/68 (4.4%)	1/70 (1.4%)	
2	79/138 (57%)	39/68 (57%)	40/70 (57%)	
3	53/138 (38%)	25/68 (37%)	28/70 (40%)	
4	2/138 (1.4%)	1/68 (1.5%)	1/70 (1.4%)	
	[m: 102]	[m: 31]	[m: 71]	
¹ n/N (%), Median (IQR)				
² Test chi-quadrato di Pearson; Test di Wilcoxon; Test di Fisher.				
³ Missing				

5.2. Caratteristiche del tumore primitivo

Tabella VIII: Caratteristiche del tumore primitivo

Caratteristiche del tumore primitivo	Totale, N = 240¹	Resezione e MWA, N = 99¹	Sola resezione, N = 141¹	p-value²
Localizzazione del tumore primitivo				0.19
Colon destro	148/238 (62.2%)	61/99 (61.6%)	87/139 (62.6%)	
Colon sinistro	21/238 (8.8%)	10/99 (10.1%)	11/139 (7.9%)	
Retto	67/238 (28%)	27/99 (27%)	40/139 (29%)	
Colon destro e sinistro	2/238 (0.8%)	1/99 (1.0%)	1/139 (0.7%)	
	[m ³ : 2]		[m: 2]	
Chirurgia sul primitivo				0.72
Open	101/191 (53%)	41/76 (54%)	60/115 (52%)	
Laparoscopica	88/191 (46%)	34/76 (45%)	54/115 (47%)	
Robotica	1/191 (0.5%)	1/76 (1.3%)	0/115 (0%)	

Hand assisted	1/191 (0.5%)	0/76 (0%)	1/115 (0.9%)	
	[m: 49]	[m: 23]	[m: 26]	
Chemioterapia neoadiuvante	32/173 (18%)	20/74 (27%)	12/99 (12%)	0.012
	[m: 67]	[m: 25]	[m: 42]	
Radioterapia pre-intervento	15/67 (22%)	6/23 (26%)	9/44 (20%)	0.60
	[m: 173]	[m: 76]	[m: 97]	
T del (yp)TNM				0.85
1	6/191 (3.1%)	2/84 (2.4%)	4/107 (3.7%)	
2	30/191 (16%)	10/84 (12%)	20/107 (19%)	
3	125/191 (65%)	59/84 (70%)	66/107 (62%)	
3b	1/191 (0.5%)	0/84 (0%)	1/107 (0.9%)	
4	14/191 (7.3%)	6/84 (7.1%)	8/107 (7.5%)	
4a	11/191 (5.8%)	5/84 (6%)	6/107 (5.6%)	
4b	4/191 (2.1%)	2/84 (2.4%)	2/107 (1.9%)	
	[m: 49]	[m: 15]	[m: 34]	
N del (yp)TNM				0.44
0	73/193 (38%)	26/84 (31%)	47/109 (43%)	
1	30/193 (16%)	12/84 (14%)	18/109 (17%)	
1°	19/193 (9.8%)	10/84 (12%)	9/109 (8.3%)	
1b	25/193 (13%)	12/84 (14%)	13/109 (12%)	
1c	5/193 (2.6%)	4/84 (4.8%)	1/109 (0.9%)	
2	16/193 (8.3%)	9/84 (11%)	7/109 (6.4%)	
2°	13/193 (6.7%)	5/84 (6%)	8/109 (7.3%)	
2b	12/193 (6.2%)	6/84 (7.1%)	6/109 (5.5%)	
	[m: 47]	[m: 15]	[m: 32]	
M del (yp)TNM				0.10
X	7/48 (14.6%)	3/24 (13%)	4/24 (16.6%)	
0	14/48 (29%)	4/24 (17%)	10/24 (42%)	
1	2/48 (4.2%)	2/24 (8.3%)	0/24 (0%)	
1°	25/48 (52%)	15/24 (63%)	10/24 (42%)	
	[m: 192]	[m: 75]	[m: 117]	
Stadio secondo AJCC				0.56
I	1/44 (2.3%)	0/2 (0%)	1/22 (4.5%)	
IIa	3/44 (6.98%)	1/22 (4.5%)	2/22 (9.1%)	
IIb	1/44 (2.3%)	0/22 (0%)	1/22 (4.5%)	
IIIb	9/44 (20%)	3/22 (14%)	6/22 (27%)	
IIIc	1/44 (2.3%)	1/22 (4.5%)	0/22 (0%)	
IV	3/44 (6.8%)	2/22 (9.1%)	1/22 (4.5%)	
Iva	26/44 (59%)	15/22 (68%)	11/22 (50%)	
	[m: 196]	[m: 77]	[m: 119]	
Grading istopatologico				0.47
Gx	2/50 (4%)	1/22 (4.5%)	1/28 (3.6%)	
G1	6/50 (12%)	4/22 (18%)	2/28 (7.1%)	
G2	25/50 (50%)	11/22 (50%)	14/28 (50%)	
G3	17/50 (34%)	6/22 (27%)	11/28 (39%)	
	[m: 190]	[m: 77]	[m: 113]	

Risultati MSI				0.24
MSS	31/34 (91%)	15/15 (100%)	16/19 (84%)	
MSI	3/34 (8.8%)	0/15 (0%)	3/19 (16%)	
	[m: 206]	[m: 84]	[m: 122]	
KRAS mutato	52/121 (43%)	31/58 (53%)	21/63 (34%)	0.026
	[m: 119]	[m: 41]	[m: 78]	
NRAS mutato	3/28 (11%)	1/11 (9.1%)	2/17 (12%)	>0.99
	[m: 212]	[m: 88]	[m: 124]	
BRAF mutato	3/86 (3.5%)	1/38 (2.6%)	2/48 (4.2%)	>0.99
	[m: 154]	[m: 61]	[m: 93]	
Terapia adiuvante post colectomia	36/58 (62%)	15/22 (68%)	21/36 (58%)	0.45
	[m: 182]	[m: 77]	[m: 105]	
Approccio "Liver First"	44/233 (19%)	29/97 (30%)	15/136 (11%)	<0.001
	[m: 7]	[m: 2]	[m: 5]	
Terapia adiuvante				0.024
Sì	95/191 (50%)	48/81 (59%)	47/110 (43%)	
No	96/191 (50%)	33/81 (41%)	63/110 (57%)	
	[m ³ : 49]	[m: 18]	[m: 31]	
¹ n/N (%), Median (IQR)				
² Test chi-quadrato di Pearson; Test di Wilcoxon; Test di Fisher.				
³ Missing				

Nella tabella VII si riportano le caratteristiche del tumore primitivo per il gruppo trattato con resezione pura e con trattamento combinato resettivo e ablativo. La maggior parte delle neoplasie è situata a livello del colon destro (62.2%), senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0.19$). Si evidenzia una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda la chemioterapia neoadiuvante svolta prima dell'intervento sul tumore primitivo, che risulta più frequente nel gruppo sottoposto a LR+MWA (12% nel gruppo LR e 27% nel gruppo LR+MWA, $p=0.012$). Le mutazioni di KRAS sono più frequenti nel gruppo sottoposto a trattamento combinato (53% vs 34%, $p=0.026$). Infine, si è rilevata una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'approccio "Liver First", che è stato più frequente nei pazienti sottoposti a LR + MWA (30% vs 11%, $p<0.001$).

Si è rilevata una differenza nella somministrazione della terapia adiuvante, maggiore nei pazienti sottoposti a trattamento combinato (59% vs 43%, $p=0.024$).

5.3. Caratteristiche dei noduli

Tabella IX: Caratteristiche dei noduli

Caratteristiche dei noduli	Totale, N = 240 ¹	Resezione e MWA, N = 99 ¹	Sola resezione, N = 141 ¹	p-value ²
Sincrone	115/231 (50%)	58/91 (64%)	57/140 (41%)	<0.001
Metacrone	116/231 (50%)	33/91 (36%)	83/140 (59%)	
	[m ³ : 9]	[m: 8]	[m: 1]	
Numero di noduli epatici	3.0 (1.0 - 5.0)	4.0 (3.0 - 6.0)	1.0 (1.0 - 3.0)	<0.001
	[m: 24]	[m: 8]	[m: 16]	
Grandezza massima dei noduli (mm)	25.0 (11.0 - 36.8)	24.0 (11.0 - 35.0)	27.0 (9.0 - 38.0)	0.29
	[m: 26]	[m: 10]	[m: 16]	
Tumor Burden Score	4.5 (3.3 - 6.7)	4.4 (3.2 - 6.7)	4.5 (3.5 - 6.7)	0.59
	[m: 76]	[m: 35]	[m: 41]	
CEA (ug/L) alla diagnosi	9.4 (2.7 - 26.8)	10.3 (3.0 - 49.8)	8.7 (2.3 - 20.7)	0.17
	[m: 90]	[m: 37]	[m: 53]	
CA 19.9 (kU/L) alla diagnosi	19.0 (10.9 - 202.0)	120.5 (17.0 - 232.5)	13.4 (9.5 - 145.0)	0.42
	[m: 221]	[m: 95]	[m: 126]	
¹ n/N (%), Median (IQR)				
² Test chi-quadrato di Pearson; Test di Wilcoxon; Test di Fisher.				
³ Missing				

Nella tabella IX vengono confrontate le caratteristiche dei noduli. Si evince una differenza statisticamente significativa nella presenza di metastasi sincrone, che sono più frequenti nel gruppo sottoposto a LR+MWA (64% vs 41%, $p < 0.001$); al contrario, le metastasi metacrone sono più frequenti nel gruppo sottoposto a LR (59% vs 36%, $p < 0.001$). Nel gruppo di pazienti sottoposto a trattamento combinato, inoltre, il numero di noduli era statisticamente più elevato, con una mediana di 4.0 noduli vs 1.0 nel secondo gruppo.

Tabella X: FONG score

Variabili	Totale, N = 240 ¹	Resezione e MWA, N = 99 ¹	Sola resezione, N = 141 ¹	p-value ²
Disease Free Interval < 12 mesi				0.088
Si	150/226 (66%)	65/89 (73%)	85/137 (62%)	
No	76/226 (34%)	24/89 (27%)	52/137 (38%)	
	[m ³ : 14]	[m: 10]	[m: 4]	
Numero di metastasi > 1				<0.001
Yes	150/218 (69%)	87/92 (95%)	63/126 (50%)	
No	68/218 (31%)	5/92 (5.4%)	63/126 (50%)	
	[m: 22]	[m: 7]	[m: 15]	
Dimensioni della lesione più grande >50mm				0.55
Yes	25/214 (12%)	9/89 (10%)	16/125 (13%)	
No	189/214 (88%)	80/89 (90%)	109/125 (87%)	
	[m: 26]	[m: 10]	[m: 16]	
Linfonodi del tumore primitivo positivi				0.10
Yes	99/169 (59%)	48/73 (66%)	51/96 (53%)	
No	70/169 (41%)	25/73 (34%)	45/96 (47%)	
	[m: 71]	[m: 26]	[m: 45]	
CEA > 200 ug/L				0.72
Yes	9/53 (17%)	5/24 (21%)	4/29 (14%)	
No	44/53 (83%)	19/24 (79%)	25/29 (86%)	
	[m: 187]	[m: 75]	[m: 112]	
FONG score				0.001
0	1/240 (0.4%)	0/99 (0%)	1/141 (0.7%)	
1	17/240 (7.1%)	1/99 (1.0%)	16/141 (11%)	
2	49/240 (20%)	14/99 (14%)	35/141 (25%)	
3	68/240 (28%)	31/99 (31%)	37/141 (26%)	
4	91/240 (38%)	45/99 (45%)	46/141 (33%)	
5	14/240 (5.8%)	8/99 (8.1%)	6/141 (4.3%)	
¹ n/N (%), Median (IQR)				
² Test chi-quadrato di Pearson; Test di Wilcoxon; Test di Fisher.				
³ Missing				

Nella tabella X si riporta il FONG score e le sue variabili; la maggior parte dei pazienti ha uno score alto, ≥ 3 (FONG 3: 28%, FONG 4: 38%, FONG 5: 5.8%) e in entrambi i gruppi la maggior parte dei pazienti ha uno score di 4 (rispettivamente 33% nei pazienti trattati con sola LR e 45% nei pazienti trattati con LR + MWA). Si evidenzia una differenza statisticamente significativa nella presenza di metastasi multiple, che è più elevata nei pazienti sottoposti a trattamento combinato (95% vs 50%, $p < 0.001$).

5.4. Dati operatori

Tabella XI: Dati operatori

Dati operatori	Totale, N = 240 ¹	Resezione e MWA, N = 99 ¹	Sola resezione, N = 141 ¹	p-value ²
Chemioterapia neoadiuvante	37/71 (52%)	24/33 (73%)	13/38 (34%)	0.001
	[m: 169]	[m: 66]	[m: 103]	
Approccio chirurgico				0.36
Open	130/231 (56%)	49/90 (54%)	81/141 (57%)	
Laparoscopia	101/231 (43.7%)	41/90 (46%)	60/141 (42.6%)	
	[m ³ : 9]	[m: 9]	[m: 0]	
Tipo di resezione				<0.001
Anatomica	94/238 (39%)	22/99 (22%)	72/139 (52%)	
Non anatomica	144/238 (48%)	57/99 (58%)	57/139 (41%)	
Entrambe	30/238 (13%)	20/99 (20%)	10/139 (7.2%)	
	[m: 2]	[m: 0]	[m: 2]	
Complessità chirurgica				<0.001
Maggiore	76/240 (32%)	19/99 (19%)	57/141 (40%)	
Minore	164/240 (68%)	80/99 (81%)	84/141 (60%)	
Numero di noduli resecati	1.0 (1.0 - 10.0)	1.0 (1.0 - 7.0)	1.0 (1.0 - 10.0)	0.36
	[m: 25]	[m: 14]	[m: 11]	
Diametro massimo dei singoli noduli resecati (mm)	28.0 (13.8 - 40.0)	21.0 (0.0 - 35.0)	32.0 (20.0 - 46.0)	<0.001
Somma dei diametri (mm)	33.0 (19.0 - 57.0)	27.0 (0.0 - 45.0)	37.5 (22.3 - 63.3)	0.002
	[m: 29]	[m: 18]	[m: 11]	

Manovra di Pringle				0.97
Sì	64/214 (30%)	25/84 (30%)	39/130 (30%)	
No	150/214 (70%)	59/84 (70%)	91/130 (70%)	
	[m: 26]	[m: 15]	[m: 11]	
Durata del clampaggio (min)	20.0 (13.0 - 38.5)	18.0 (10.3 - 30.0)	25.5 (15.3 - 41.5)	0.12
	[m: 180]	[m: 77]	[m: 103]	
Procedura chirurgica concomitante	143/213 (67%)	75/88 (85%)	68/125 (54%)	
	[m: 27]	[m: 11]	[m: 16]	
Termoablazione sulla trancia di sezione				0.49
Sì	23/64 (36%)	11/27 (41%)	12/37 (32%)	
No	41/64 (64%)	16/27 (59%)	25/37 (68%)	
	[m: 176]	[m: 72]	[m: 104]	
Durata totale dell'intervento (min)	300.0 (235.0 - 415.0)	325.0 (245.0 - 410.0)	300.0 (213.8 - 415.0)	0.24
	[m: 49]	[m: 24]	[m: 25]	
Perdite ematiche intraoperatorie (mL)	400.0 (200.0 - 637.5)	400.0 (187.5 - 500.0)	400.0 (250.0 - 800.0)	0.046
Mortalità post-operatoria	0/240 (0%)	0/99 (0%)	0/141 (0%)	
¹ n/N (%), Median (IQR)				
² Test chi-quadrato di Pearson; Test di Wilcoxon; Test di Fisher.				
³ Missing				

In Tabella XI sono analizzate le variabili relative agli interventi chirurgici; è presente una differenza statisticamente significativa nel trattamento neoadiuvante prima della procedura chirurgica che è stato maggiore nei pazienti trattati con LR + MWA (73% vs 34%, $p=0.001$); non sono presenti delle differenze statisticamente significative per quanto concerne il diverso tipo di approccio chirurgico ($p=0.36$). Inoltre, nel gruppo sottoposto a trattamento resettivo puro è stato significativamente maggiore il numero di segmenti resecati ($p<0.001$), così come la frequenza della resezione chirurgica anatomica (52% vs 22%, $p<0.001$). Nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento combinato sono state più frequenti le resezioni non anatomiche (58% vs 41%, $p<0.001$).

Si nota una differenza statisticamente significativa nelle dimensioni dei noduli resecati nei due diversi gruppi: i noduli resecati erano più grandi nel gruppo di LR, con un diametro di 32mm vs 21mm ($p < 0.001$).

La mediana relativa alle perdite ematiche intraoperatorie è stata di 400mL in entrambi i gruppi, pur con una differenza nel gruppo sottoposto a resezione pura, in cui le perdite sono state comprese tra i 250 e gli 800mL, a differenza del gruppo sottoposto a trattamento combinato che ha subito delle perdite fino ad un massimo di 500mL.

5.5. MWA

Tabella XII: Analisi della procedura ablativa

Dati operatori	Totale, N = 240 ¹	Resezione e MWA, N = 99 ¹	Sola resezione, N = 141 ¹	p-value ²
MWA				<0.001
Sì	99/240 (41%)	99/99 (100%)	0/141 (0%)	
No	141/240 (59%)	0/99 (0%)	141/141 (100%)	
Numero totale di noduli ablati	2.0 (1.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	/	
	[m: 143]	[m: 2]	[m: 141]	
Somma totale del tempo di ablazione (s)	480.0 (240.0 - 894.3)	480.0 (240.0 - 894.3)	/	
	[m: 154]	[m: 13]	[m: 141]	
Dimensioni massime delle metastasi trattate (mm)	15.0 (12.0 - 22.0)	15.0 (12.0 - 22.0)	/	
	[m: 189]	[m: 48]	[m: 141]	
Somma dei diametri riportati (mm)	20.0 (13.0 - 33.0)	20.0 (13.0 - 33.0)	/	
	[m: 189]	[m: 48]	[m: 141]	
¹ n/N (%), Median (IQR)				
² Test chi-quadrato di Pearson; Test di Wilcoxon; Test di Fisher.				
³ Missing				

Relativamente all'utilizzo della MWA, la mediana è stata di 2 noduli trattati; la mediana del tempo di ablazione è stata di 480s; la mediana del diametro delle lesioni è stata di 15 mm.

5.6. Complicanze postoperatorie

Tabella XIII: Complicanze postoperatorie

Complicanze postoperatorie	Totale, N = 240 ¹	Resezione e MWA, N = 99 ¹	Sola resezione, N = 141 ¹	p-value ²
Complicanze postoperatorie				0.69
Sì	120/240 (50%)	51/99 (51.5%)	69/141 (48.9%)	
No	120/240 (50%)	48/99 (48.5%)	72/141 (51.1%)	
Grado più alto di complicanze secondo la Classificazione di Clavien-Dindo				0.93
0	122/240 (50.8%)	49/99 (49.5%)	34/141 (52%)	
I	59/240 (24.6%)	25/99 (25.2%)	34/141 (24%)	
II	38/240 (16%)	16/99 (16%)	22/141 (16%)	
III	1/240 (0.4%)	1/99 (1.0%)	0/141 (0%)	
IIIa	11/240 (4.6%)	4/99 (4.0%)	7/141 (5.0%)	
IIIb	8/240 (3.3%)	4/99 (4.0%)	4/141 (2.8%)	
IVa	1/240 (0.4%)	0/99 (0%)	1/141 (0.7%)	
Complicanze postoperatorie severe (Clavien-Dindo ≥ 3)				0.63
Sì	23/240 (9.6%)	9/99 (9.1%)	14/141 (9.9%)	
No	217/240 (90.4%)	90/99 (90.9%)	127/141 (90.1%)	
Complicanze biliari o epatiche				0.090
Sì	19/227 (8.4%)	3/94 (3.2%)	16/133 (12.0%)	
No	208/227 (91.6%)	91/94 (96.8%)	117/133 (88%)	
	[m ³ : 13]	[m: 5]	[m: 8]	
Tipo di complicanza				
Leak biliare	12/227 (5.3%)	3/94 (3.2%)	9/133 (6.8%)	
Aumento degli indici di colestasi	1/227 (0.4%)	0/94 (0%)	1/133 (0.7%)	
Ascesso epatico	1/227 (0.4%)	0/94 (0%)	1/133 (0.7%)	

Raccolta periepatrica	3/227 (1.3%)	0/94 (0%)	3/133 (2.3%)	
Vomito biliare	1/227 (0.4%)	0/94 (0%)	1/133 (0.7%)	
	[m: 13]	[m: 5]	[m: 8]	
Leak biliare				
Sì	12/227 (5.3%)	3/94 (3.2%)	9/133 (6.7%)	
No	215/227 (94.7%)	91/94 (96.8%)	124/133 (93.2%)	
	[m: 13]	[m: 5]	[m: 8]	
Grado di leak biliare				>0.99
A	6/227 (2.6%)	1/94 (1.1%)	5/133 (3.7%)	
B	3/227 (1.3%)	1/94 (1.1%)	2/133 (1.5%)	
C	1/227 (0.4%)	0/94 (0%)	1/133 (0.7%)	
	[m: 13]	[m: 5]	[m: 8]	
Permanenza in terapia intensiva				0.52
Sì	103/113 (91%)	40/45 (11%)	63/68 (93%)	
No	10/113 (8.8%)	5/45 (11%)	5/68 (7.4%)	
	[m: 127]	[m: 54]	[m: 73]	
Giorni di permanenza in TI	1.0 (0.0 – 11.0)	1.0 (0.0 – 11.0)	1.0 (0.0 – 5.0)	0.55
	[m: 128]	[m: 54]	[m: 74]	
Giorni totali di degenza post-operatoria	7.0 (5.0 - 9.0)	7.0 (5.0 – 8.8)	7.0 (5.0 - 9.0)	0.66
	[m: 5]	[m: 1]	[m: 4]	
Riammissione entro 30gg				>0.99
Sì	4/208 (1.9%)	2/83 (2.4%)	2/125 (1.6%)	
No	204/208 (98%)	81/83 (98%)	123/125 (98%)	
	[m: 32]	[m: 16]	[m: 16]	
Mortalità a 30 gg				
No	203/203 (100%)	83/83 (100%)	120/120 (100%)	
	[m: 37]	[m: 16]	[m: 21]	
Mortalità a 90gg				0.51
No	199/199 (100%)	82/82 (100%)	117/117 (98%)	
	[m: 41]	[m: 17]	[m: 24]	
¹ n/N (%), Median (IQR)				
² Test chi-quadrato di Pearson; Test di Wilcoxon; Test di Fisher.				
³ Missing				

Nella tabella XIII si analizzano le complicanze postoperatorie. Non si evidenzia una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di complicanze nei due gruppi (52% per il gruppo di LR+MWA, e 49% per il gruppo di LR, $p=0.69$), così come non ci sono differenze statisticamente significative nell'incidenza di complicanze severe, considerate come tali se sono ≥ 3 nella scala di Clavien-Dindo (9.1% nel gruppo ablato e 9.2% nel gruppo unicamente resecato, $p=0.63$.)

Al contrario, si evidenzia una differenza nell'incidenza di complicanze epatiche o biliari, più frequenti nel gruppo sottoposto a trattamento resettivo puro (9.3% vs 1.8%, $p=0.09$). In questo gruppo, in 9 pazienti si è verificato un leak biliare, in 3 una raccolta periepatica non infetta e in 1 un ascesso periepatico; in un solo paziente si è verificato un aumento degli indici di colestasi non spiegato; in un paziente si è verificato anche un episodio di vomito biliare.

La mediana dei giorni di degenza postoperatori è stata di 7.0 in entrambi i gruppi. Non ci sono stati decessi né a 30 né a 90 giorni in nessuno dei due gruppi.

5.7. Istologia delle lesioni

Tabella XIV: Istologia delle lesioni

Istologia delle lesioni	Totale, N = 240 ¹	Resezione e MWA, N = 99 ¹	Sola resezione, N = 141 ¹	p-value ²
Dimensioni massime dei noduli resecati (mm)	25.0 (6.5 - 40.0)	22.0 (7.0 - 35.0)	25.0 (6.0 - 45.0)	0.29
	[m: 21]	[m: 16]	[m: 5]	
Margine di resezione				0.48
R0	152/221 (69%)	65/91 (71%)	87/130 (67%)	
R1	69/221 (31%)	26/91 (29%)	43/130 (33%)	
	[m: 19]	[m: 8]	[m: 11]	
Somma dei diametri dei singoli noduli resecati (mm)	35.0 (20.8 - 65.8)	30.0 (20.0 - 63.8)	42.5 (34.5 - 71.3)	0.065
	[m: 190]	[m: 73]	[m: 117]	
Risultati MSI				0.13
MSI	4/60 (6.7%)	0/26 (0%)	4/34 (12%)	
MSS	55/60 (92%)	26/26 (100%)	29/34 (85%)	
MSI o dMMR – S. di Lynch	1/60 (1.7%)	0/26 (0%)	1/34 (2.9%)	
	[m: 180]	[m: 73]	[m: 107]	

KRAS mutato	19/49 (39%)	7/18 (39%)	12/31 (39%)	>0.99
	[m: 191]	[m: 81]	[m: 110]	
NRAS mutato	2/46 (4.3%)	0/15 (0%)	2/31 (6.5%)	>0.99
	[m: 194]	[m: 84]	[m: 110]	
BRAF mutato	2/47 (4.3%)	1/16 (6.3%)	1/31 (3.2%)	>0.99
	[m: 193]	[m: 83]	[m: 110]	
Istologia del parenchima epatico				
Fibrosi	7/21 (33%)	2/9 (22%)	5/12 (42%)	0.64
Steatosi	26/33 (79%)	12/15 (80%)	14/18 (78%)	>0.99
Cirrosi	1/180 (0.6%)	0/71 (0%)	1/109 (0.9%)	>0.99
¹ n/N (%), Median (IQR)				
² Test chi-quadrato di Pearson; Test di Wilcoxon; Test di Fisher.				
³ Missing				

In tabella XIV sono riportati i dati relativi all'analisi istologica delle lesioni. La maggior parte delle resezioni è stata di tipo R0 (69%, p=0.48). Non si sono evidenziate differenze significative nel parenchima epatico sano.

5.8. Ricorrenza

Tabella XV: Dati relativi alla ricorrenza

Dati sulla ricorrenza	Totale, N = 240¹	Resezione e MWA, N = 99¹	Sola resezione, N = 141¹	p-value²
Ricorrenza				<0.001
Sì	140/235 (59.6%)	72/98 (73%)	68/137 (49.6%)	
No	95/235 (40.4%)	26/98 (27%)	69/137 (50.4%)	
	[m: 5]	[m: 1]	[m: 4]	
Sito di ricorrenza				
Solo epatica	83/140 (59.3%)	47/72 (65.3%)	36/68 (52.9%)	<0.001
Solo extraepatica	28/140 (20%)	7/72 (9.7%)	21/68 (30.9)	0.008
Sia epatica che extraepatica	29/140 (20.7%)	18/72 (25%)	11/68 (16.2%)	
Numero di noduli epatici				0.31
Singolo	66/109 (60.6%)	41/63 (65.1%)	25/46 (54.3%)	
Multipli	43/109 (39.4%)	22/63 (34.9%)	21/46 (45.7%)	
	[m: 131]	[m: 36]	[m: 95]	

Ricorrenza vicina al sito di un pregresso trattamento	69/225 (52%)	57/92 (62%)	12/133 (9%)	
	[m: 15]	[m: 7]	[m:8]	
Ricorrenza dopo resezione				
No	118/225 (52%)	31/92 (34%)	87/133 (65%)	<0.001
Sì, vicino	35/225 (16%)	23/92 (25%)	12/133 (9.0%)	
Sì, lontano	72/225 (32%)	38/92 (41%)	34/133 (26%)	
	[m: 15]	[m: 7]	[m:8]	
Ricorrenza dopo ablazione				<0.001
No	118/179 (66%)	31/92 (34%)	87/87 (100%)	
Sì, vicino	34/179 (19%)	34/92 (37%)	0/87 (0%)	
Sì, lontano	27/179 (15%)	27/92 (29%)	0/87 (0%)	
	[m: 61]	[m: 7]	[m: 54]	
Localizzazione extraepatica				0.56
Polmone	36/57 (63.2%)	15/25 (60%)	21/32 (65.6%)	
Linfonodi	12/57 (21.1%)	7/25 (28.0%)	5/32 (15.6%)	
Altro	9/57 (15.8%)	4/25 (16.0%)	5/32 (15.6%)	
	[m: 153]	[m: 52]	[m: 100]	
¹ n/N (%), Median (IQR)				
² Test chi-quadrato di Pearson; Test di Wilcoxon; Test di Fisher.				
³ Missing				

Nella tabella XV sono riportati i dati relativi alla ricorrenza: c'è una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi: il gruppo trattato con LR+MWA ricorre di più del gruppo trattato con sola LR (73% vs 49.6%, $p < 0.001$), in particolare a livello epatico (65.3% vs 52.9%, $p < 0.001$). Nello specifico, nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento resettivo puro si sono individuati 12 (9.0%) pazienti che hanno avuto una near recurrence e 34 (26%) pazienti che hanno avuto una far recurrence. Nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento combinato, 23 (25%) pazienti hanno avuto una ricorrenza vicina al sito di resezione e 34 (37%) vicino al sito di ablazione.

Anche per quanto riguarda la ricorrenza extraepatica, è presente una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi: il gruppo sottoposto a trattamento combinato ricorre di meno (9.7% vs 30.9%, $p=0.008$); i siti più frequenti sono il polmone e i linfonodi. Per quanto riguarda la ricorrenza mista sia epatica che extra-epatica, il gruppo sottoposto a LR+MWA ricorre di più (25% vs 16.2%).

5.9. Analisi della Sopravvivenza

Tabella XVI: Analisi della sopravvivenza

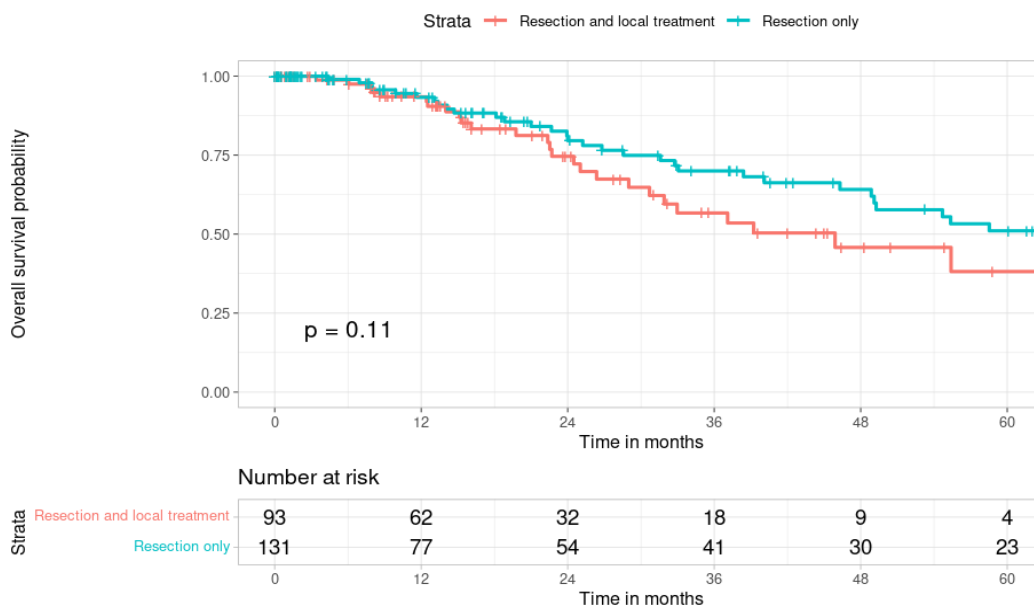
Durata FU	16.0 (6.1 - 37.1)	15.5 (8.5 - 30.3%)	16.6 (4.0 - 41.5%)	0.96
	[m: 8]	[m: 1]	[m: 7]	
Status				0.002
Non evidenza di malattia	100/231 (43%)	29/95 (31%)	71/136 (52%)	
Vivo	10/231 (4.3%)	8/95 (8.4%)	2/136 (1.5%)	
Vivo con malattia epatica	57/231 (25%)	30/95 (32%)	27/136 (20%)	
Vivo con malattia extraepatica	1/231 (0.4%)	0/95 (0%)	1/136 (0.7%)	
Deceduto	60/231 (26%)	27/95 (28%)	33/136 (24%)	
Perso al FU	3/231 (1.3%)	1/95 (1.1%)	2/136 (1.5%)	
	[m: 9]	[m: 4]	[m: 5]	
DSF in mesi	4.9 (1.3 - 15.8)	4.6 (1.2 - 10.5)	4.9 (1.7 - 18.6)	0.15
	[m: 12]	[m: 4]	[m: 8]	
¹ n/N (%), Median (IQR)				
² Test chi-quadrato di Pearson; Test di Wilcoxon; Test di Fisher.				
³ Missing				

Dalla tabella XVI non risulta alcuna differenza statisticamente significativa nella durata del follow up nei due gruppi (15.5 vs 16.6 mesi, $p=0.96$); non si evidenzia una differenza significativa nei decessi nei due gruppi (28% vs 24%, $p=0.002$). Al termine del follow up si evidenzia la presenza di 100 pazienti (43%) senza evidenza di malattia; di questi, 29 (31%) appartengono al gruppo LR+MWA e 71 (52%) al gruppo di sole LR.

La differenza non è statisticamente significativa neanche per quanto riguarda la DFS (4.6 vs 4.9 mesi, $p=0.15$).

5.10. Analisi della Sopravvivenza Globale

Figura 4: Analisi della Sopravvivenza Globale



Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento combinato a 12 mesi dall'intervento chirurgico la sopravvivenza è del 93% con IC del 95% [0.881, 0.992]; a 24 mesi è del 75% con IC del 95% [0.640, 0.871]; a 36 mesi è del 57% con IC del 95% [0.438, 0.7330]; a 60 mesi è del 38% con IC del 95% [0.230, 0.633].

Nel gruppo trattato con sola resezione, la sopravvivenza a 12 mesi è del 93% con IC del 95% [0.883, 0.986]; a 24 mesi è dell'80% con IC del 95% [0.710, 0.892]; a 36 mesi è del 70% con IC del 95% [0.600, 0.816]; a 60 mesi è del 51% con IC del 95% [0.394, 0.661].

La $p=0.11$, dunque non si evidenziano delle differenze statisticamente significative in termini di OS nei due gruppi.

Tabella XVII: Analisi Univariata e Multivariata della Sopravvivenza Globale

Variabile	Analisi Univariata			Analisi multivariata		
	HR ¹	CI 95% ¹	p-value	HR ¹	CI 95% ¹	p-value
CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE						
Sesso (M)	1.27	0.75, 2.14	0.4			
ECOG PS	3.00	0.21, 42.6	0.4			
ASA Score	1.17	0.63, 2.16	0.6			
CARATTERISTICHE DEL TUMORE PRIMITIVO E DELLA PROCEDURA						
Approccio laparoscopico	0.92	0.54, 1.55	0.7			

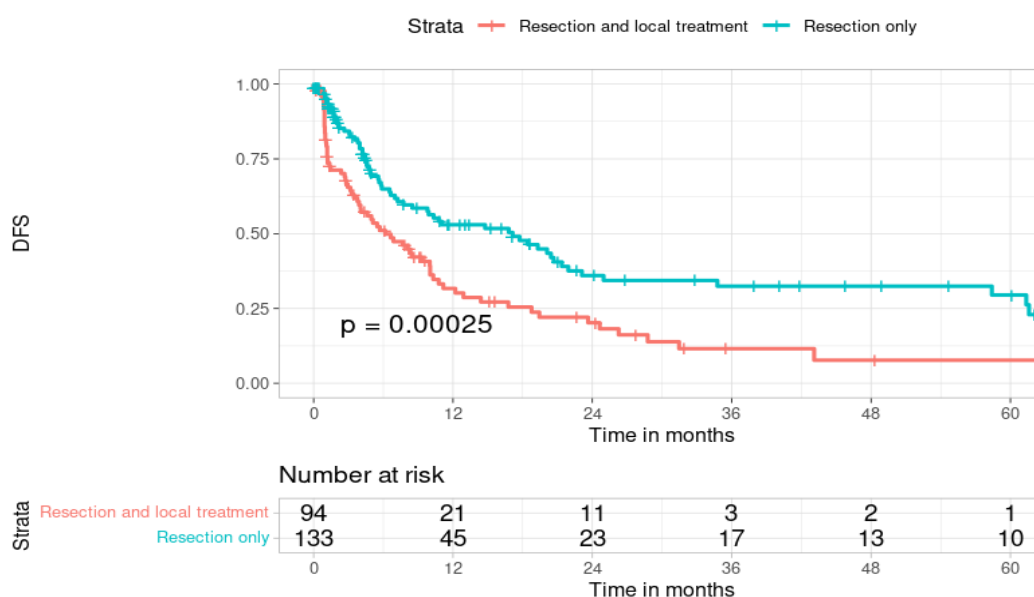
Approccio “Liver First”	1.51	0.84, 2.72	0.2			
Chemioterapia neoadiuvante	1.32	0.51, 3.43	0.6			
T del TNM						
(yp)T4	2.18	0.27, 17.9	0.5			
N del TNM						
(yp)N2	1.88	0.73, 4.83	0.2			
(yp)N2b	2.61	0.74, 9.27	0.14			
(y)pN>0	1.44	0.78, 2.66	0.2			
BRAF wt	0.07	0.01, 0.62	0.017	0.08	0.01, 0.77	0.029
CARATTERISTICHE DELLE METASTASI						
Metastasi sincrone	1.34	0.80, 2.25	0.3			
DFI <12 mesi	1.52	0.86, 2.68	0.15			
Numero dei noduli epatici	1.05	0.96, 1.14	0.3			
Numero dei noduli >1	1.15	0.64, 2.07	0.6			
Nodulo più grande di dimensioni > 55mm	0.67	0.24, 1.87	0.4			
FONG	1.24	0.95, 1.60	0.11			
DATI RELATIVI ALL’INTERVENTO						
Intervento resettivo puro	0.66	0.39, 1.11	0.12	0.66	0.24, 1.86	0.4
Approccio OPEN	1.49	0.80, 2.77	0.2			
Resezione non anatomica	0.87	0.51, 1.48	0.6			
Procedura chirurgica concomitante	1.49	0.81, 2.75	0.2			
MWA	1.51	0.90, 2.54	0.12			
Numero totale di noduli ablati	1.05	0.85, 1.30	0.6			
COMPLICANZE POST-OPERATORIE						
Complicanze	1.52	0.92, 2.52	0.10			
Classificazione di Clavien- Dindo						
I	1.46	0.80, 2.66	0.2			
II	1.54	0.78, 3.05	0.2			
IIIb	2.34	0.55, 9.97	0.2			
IVa	14.7	1.89, 115	0.010			
Complicanze severe (Clavien Dindo ≥3)	1.20	0.48, 3.02	0.7			

Complicanze epatiche o biliari	1.27	0.30, 5.36	0.7			
Lunghezza del ricovero in TI	1.19	0.83, 1.72	0.4			
DATI POST-OPERATORI						
Terapia adiuvante post-operatoria	1.86	0.97, 3.56	0.062			
Ricorrenza solo epatica	1.48	0.86, 2.56	0.2			
Ricorrenza solo extraepatica	0.90	0.54, 1.49	0.7			
Metastasi peritoneali	421	97.1, 1827	<0.001			
Ricorrenza vicino al sito di resezione	0.66	0.28, 1.57	0.3			
Ricorrenza vicino al sito di ablazione	0.34	0.09, 1.32	0.12			
¹ HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval						

Nell'analisi multivariata della Sopravvivenza Globale, si individuano la tipologia di intervento resettivo puro e la presenza di BRAF Wild-Type come fattori che influenzano la Sopravvivenza. Nella tabella XVI è riportata nel dettaglio anche l'analisi univariata.

5.11. Analisi della Sopravvivenza Libera da Malattia

Figura 5: Analisi della Sopravvivenza Libera da Malattia



Analizzando la sopravvivenza libera da malattia, nel gruppo sottoposto a trattamento combinato a 12 mesi questa è del 31% con IC del 95% [0.228, 0.440]; a 24 mesi è del 20% con IC del 95% [0.126, 0.3244]; a 36 mesi è del 11.5% con IC del 95% [0.055, 0.241], a 60 mesi 7.7% con IC del 95% [0.026, 0.228].

Nel gruppo di pazienti trattati con resezione pura, la DFS a 12 mesi è del 53% con IC del 95% [0.440, 0.638]; a 24 mesi è del 35.9% con IC del 95% [0.269, 0.481], a 36 mesi è del 32% con IC del 95% [0.235, 0.449] e a 60 mesi è del 29.5% con IC del 95% [0.203, 0.428].

La $p=0.00025$, ad indicare una differenza statisticamente significativa nei due gruppi in termini di sopravvivenza libera da malattia.

Tabella XVIII: Analisi univariata e multivariata della Sopravvivenza Libera da Malattia

Variabile	Analisi Univariata			Analisi multivariata		
	HR ¹	CI ¹ 95%	p-value	HR ¹	CI 95% ¹	p-value
CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE						
Comorbidità	1.44	0.70, 2.95	0.3			
Cardiopatia ischemica o infarto del miocardio	2.16	0.97, 4.79	0.059			
BPCO	2.76	0.64, 11.9	0.2			
ECOG PS	1.89	0.96, 3.72	0.067			
ASA Score	0.88	0.61, 1.29	0.5			
CARATTERISTICHE DEL TUMORE PRIMITIVO E DELLA PROCEDURA						
Localizzazione del primitivo						
Colon sinistro	3.48	0.41, 29.9	0.3			
Sigma	4.34	0.56, 33.4	0.2			
Retto	1.59	0.22, 11.7	0.6			
Radioterapia neoadiuvante	1.32	0.62, 2.80	0.5			
Approccio "Liver First"	1.44	0.96, 2.16	0.076			
Chemioterapia neoadiuvante	2.43	1.52, 3.90	<0.001			
P del TNM						
(yp)T4	2.88	0.79, 10.6	0.11			
(yp)T4b	4.57	0.91, 22.9	0.065			
N del TNM						
(yp)N1b	1.86	0.98, 3.52	0.056			
(yp)N2	2.01	1.05, 3.86	0.035			
(yp)N2a	2.75	1.36, 5.55	0.005			
(y)pN>0	1.75	1.16, 2.65	0.008			

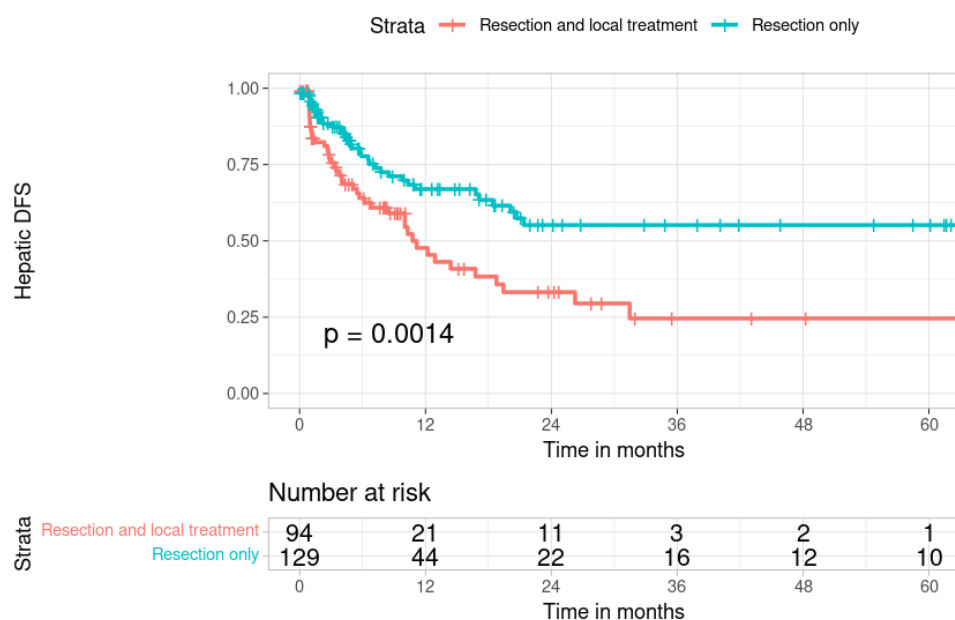
BRAF wt	0.52	0.07, 3.87	0.5			
Terapia adiuvante post-colectomia	1.06	0.49, 2.31	0.9			
CARATTERISTICHE DELLE METASTASI						
Metastasi sincrone	1.64	1.15, 2.35	0.006			
DFI <12 mesi	1.30	0.89, 1.90	0.2			
Numero dei noduli epatici	1.15	1.09, 1.22	<0.001			
Numero dei noduli >1	2.47	1.53, 3.99	<0.001			
FONG	1.30	1.10, 1.53	0.002			
Terapia neoadiuvante	2.92	1.42, 6.01	0.004			
DATI DI LABORATORIO PRE-OPERATORI						
CEA	1.02	1.00, 1.03	0.013			
CEA > 200ug/L	0.52	0.18, 1.51	0.2			
DATI RELATIVI ALL'INTERVENTO						
Trattamento resettivo puro	0.53	0.38, 0.75	<0.001	0.57	0.37, 0.89	0.012
Approccio OPEN	0.73	0.51, 1.05	0.092			
Resezione anatomica e non anatomica	1.95	1.17, 3.27	0.011			
Complessità chirurgica minore	0.84	0.59, 1.20	0.3			
MWA della trancia di sezione	1.19	0.60, 2.36	0.6			
Trattamento chirurgico concomitante	1.61	1.06, 2.45	0.026	1.11	0.69, 1.81	0.7
Trattamento con MWA	1.88	1.34, 2.65	<0.001			
Numero totale di noduli ablati	1.06	0.96, 1.17	0.3			
COMPLICANZE POST-OPERATORIE						
Complicanze	1.49	1.06, 2.09	0.022			
Classificazione di Clavien-Dindo						
I	1.48	0.98, 2.23	0.061			
II	1.46	0.91, 2.34	0.11			
IIIb	2.13	0.85, 5.32	0.10			
DATI ISTOLOGICI						
pTBS	1.01	0.94, 1.08	0.8			

Mutazione di KRAS	1.66	0.70, 3.95	0.2			
Mutazione di BRAF	6.55	0.78, 54.6	0.083			
DATI POST-OPERATORI						
Terapia adiuvante post-operatoria	1.60	1.09, 2.35	0.017	1.58	1.04, 2.40	0.033
DATI SULLA RECIDIVA						
Ricorrenza epatica	9.60	5.90, 15.6	<0.001			
Ricorrenza extraepatica	3.22	2.27, 4.58	<0.001			
Decesso	1.34	0.93, 1.93	0.11			
¹ HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval						

Nella tabella XVIII è riportata nel dettaglio l'analisi univariata relativa alla Sopravvivenza Libera da Malattia. L'analisi multivariata individua la chemioterapia adiuvante, il trattamento chirurgico concomitante e il trattamento resettivo puro come fattori che incidono sulla DFS.

5.12. Analisi della Sopravvivenza Libera da Malattia Epatica

Figura 6: Sopravvivenza Libera da Malattia Epatica



Analizzando la sopravvivenza libera da malattia epatica, nel gruppo sottoposto a trattamento combinato a 12 mesi questa è del 47% con IC del 95% [0.364, 0.624];

a 24 mesi è del 33% con IC del 95% [0.223, 0.494]; a 36 mesi è del 24.6% con IC del 95% [0.137, 0.685], così come a 60 mesi.

Nel gruppo di pazienti trattati con resezione pura, la DFS a 12 mesi è del 66.9% con IC del 95% [0.576, 0.778]; a 24 mesi è del 55.2% con IC del 95% [0.444, 0.685], così come a 36 e a 60 mesi.

È presente una differenza statisticamente significativa nei due gruppi in termini di sopravvivenza libera da malattia epatica (p=0.0014).

Tabella XIX: Analisi univariata e multivariata della Sopravvivenza Libera da Malattia Epatica

Variabile	Analisi Univariata			Analisi multivariata		
	HR ¹	CI 95%	p-value	HR ¹	CI 95% ¹	p-value
CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE						
Cardiopatia ischemica o infarto del miocardio	2.23	0.88, 5.65	0.089			
BPCO	1.96	0.26, 15.0	0.5			
ECOG PS	1.92	0.89, 4.15	0.10			
ASA Score	0.78	0.47, 1.28	0.3			
CARATTERISTICHE DEL TUMORE PRIMITIVO E DELLA PROCEDURA						
Localizzazione del primitivo						
Colon destro	0.41	0.21, 0.80	0.009			
Retto	0.40	0.19, 0.83	0.014			
Radioterapia neoadiuvante	1.39	0.56, 3.42	0.5			
Approccio "Liver First"	1.81	1.11, 2.96	0.018			
Chemioterapia neoadiuvante	3.56	2.02, 6.25	<0.001	3.17	1.72, 5.85	<0.001
N del TNM						
(yp)N1	1.72	0.83, 3.58	0.14			
(yp)N2	2.49	1.10, 5.63	0.028			
(yp)N2a	3.12	1.32, 7.37	0.009			
(y)pN>0	2.25	1.29, 3.94	0.004			
BRAF wt	0.03	0.00, 0.32	0.004			
Terapia adiuvante post-colectomia	0.78	0.31, 1.98	0.6			
CARATTERISTICHE DELLE METASTASI						
Metastasi sincrone	2.26	1.38, 3.68	0.001			
DFI <12 mesi	1.83	1.06, 3.16	0.030			
Numero dei noduli epatici	1.15	1.07, 1.24	<0.001	1.11	1.00, 1.23	0.059

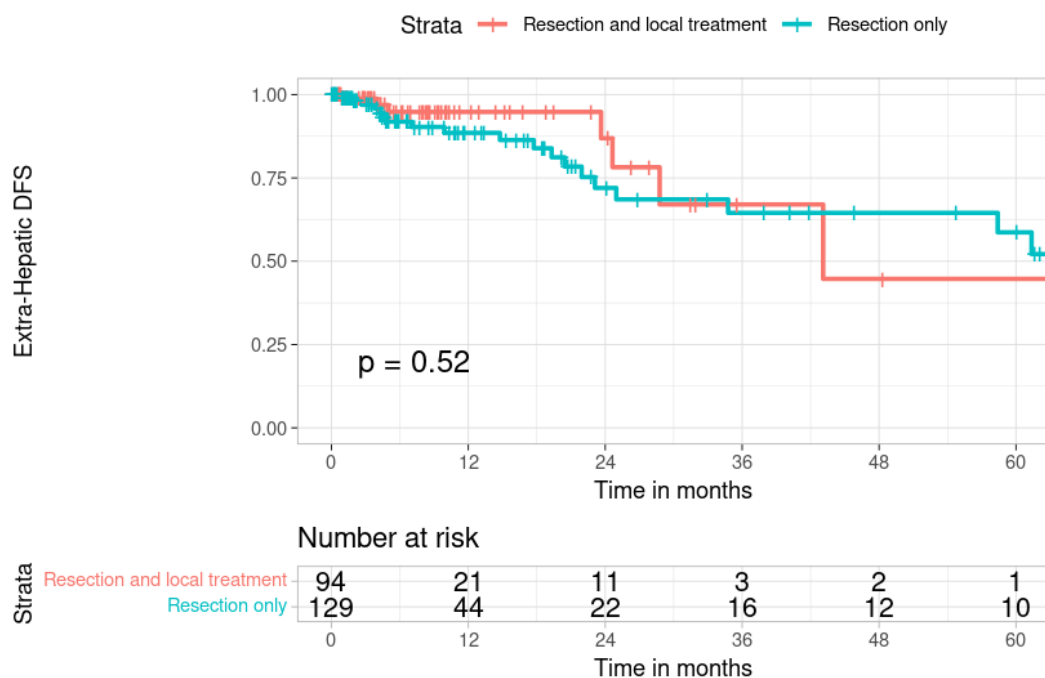
Numero dei noduli >1	2.18	1.19, 3.97	0.011			
FONG	1.44	1.16, 1.79	0.001			
Terapia neoadiuvante	3.41	1.36, 8.52	0.009			
DATI DI LABORATORIO PRE-OPERATORI						
CEA	1.02	1.00, 1.04	0.014			
CEA > 200ug/L	0.41	0.09, 1.79	0.2			
DATI RELATIVI ALL'INTERVENTO						
Trattamento resettivo puro	0.49	0.32, 0.77	0.002	0.75	0.41, 1.34	0.03
Approccio OPEN	0.77	0.48, 1.24	0.3			
Resezione anatomica e non anatomica	2.37	1.26, 4.43	0.007			
Complessità chirurgica minore	0.80	0.51, 1.26	0.3			
MWA della trancia di sezione	1.58	0.72, 3.48	0.3			
Trattamento chirurgico concomitante	2.06	1.15, 3.71	0.016			
Trattamento con MWA	2.03	1.30, 3.16	0.002			
Numero totale di noduli ablati	1.11	0.99, 1.25	0.068			
COMPLICANZE POST-OPERATORIE						
Complicanze	1.57	1.01, 2.45	0.044			
Classificazione di Clavien-Dindo						
II	1.96	1.12, 3.42	0.018			
IIIb	2.76	0.98, 7.79	0.055			
DATI ISTOLOGICI						
pTBS	1.03	0.93, 1.13	0.6			
Mutazione di BRAF	6.55	0.78, 54.6	0.083			
DATI POST-OPERATORI						
Terapia adiuvante post-operatoria	1.53	1.93, 2.52	0.094			
DATI SULLA RECIDIVA						
Ricorrenza vicino al sito di resezione	66.2	15.6, 281	<0.001			

Ricorrenza vicino al sito di ablazione	78.8	18.0, 346	<0.001			
Decesso	1.50	0.94, 2.39	0.090			
¹ HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval						

Nella tabella XVIII è riportata nel dettaglio l'analisi univariata relativa alla Sopravvivenza Libera da Malattia Epatica. L'analisi multivariata individua la chemioterapia neoadiuvante, il numero di metastasi e il trattamento resettivo puro come fattori che incidono sulla DFS.

5.13. Analisi della Sopravvivenza Libera da Malattia Extraepatica

Figura 4: Analisi della Sopravvivenza Libera da Malattia Extraepatica



Analizzando la sopravvivenza libera da malattia extraepatica, nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento combinato la DFS a 12 mesi è del 94% con IC del 95% [0.891, 1.000]; a 24 mesi è del 86.9% con IC del 95% [0.725, 1.000]; a 36 mesi è del 67%% con IC del 95% [0.445, 1.000]; a 60 mesi è del 44.7% con IC del 95% [0.182, 1.000].

Nel gruppo trattato con sola resezione, la DFS a 12 mesi è del 88.5% con IC del 95% [0.816, 0.961]; a 24 mesi è del 71.9% con IC del 95% [0.596, 0.868]; a 36 mesi è del 64.52% con IC del 95% [0.507, 0.822]; a 60 mesi è del 58.6% con IC del 95% [0.432, 0.796]. La $p = 0.52$, ad indicare che non esiste una differenza statisticamente significativa in termini di DFS tra i due gruppi.

Tabella XX: Analisi univariata e multivariata della Sopravvivenza Libera da Malattia Extraepatica

Variabile	Analisi Univariata			Analisi Multivariata		
	HR ¹	CI 95% ¹	p-value	HR ¹	CI 95% ¹	p-value
CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE						
Infarto del miocardio/ Cardiopatia ischemica	16.0	1.44, 177	0.024			
ECOG PS	0.72	0.04, 12.2	0.8			
ASA Score	1.04	0.47, 2.31	>0.9			
CARATTERISTICHE DEL TUMORE PRIMITIVO E DELLA PROCEDURA						
Localizzazione del tumore primitivo						
Colon destro	0.23	0.07, 0.74	0.014	0.33	0.08, 1.36	0.12
Colon destro e sinistro	0.57	0.06, 5.66	0.6	0.69	0.03, 15.3	0.8
Retto	0.10	0.02, 0.45	0.002	0.10	0.01, 0.78	0.028
Approccio "Liver First"	0.65	0.20, 2.18	0.5			
Chemioterapia neoadiuvante	1.26	0.27, 5.80	0.8	1.26	0.13, 12.3	0.8
T del TNM						
(yp)T4	2.83	0.25, 32.4	0.4			
(yp)T4a	1.69	0.15, 19.2	0.7			
N del TNM						
(yp)N1a	2.01	0.53, 7.62	0.3			
(yp)N1b	1.85	0.39, 8.81	0.4			
(yp)N2	2.07	0.55, 7.79	0.3			
(yp)N2a	2.28	0.28, 18.8	0.4			
(y)pN>0	1.66	0.69, 4.01	0.3			
KRAS wt	1.06	0.35, 3.26	>0.9			
Terapia adiuvante post colectomia	1.74	0.19, 15.8	0.6			
CARATTERISTICHE DELLE METASTASI						
Metastasi sincrone	1.15	0.54, 2.46	0.7			
DFI <12 mesi	0.78	0.36, 1.66	0.5			
Numero dei noduli epatici	1.03	1.88, 1.20	0.7	0.78	0.56, 1.09	0.14
Numero delle metastasi >1	1.57	0.62, 3.98	0.3			
FONG	1.01	0.71, 1.43	>0.9			
Terapia neoadiuvante	1.12	1.22, 5.57	0.9			
DATI DI LABORATORIO PRE-OPERATORI						
CEA (ug/L)	1.03	1.00, 1.07	0.086			

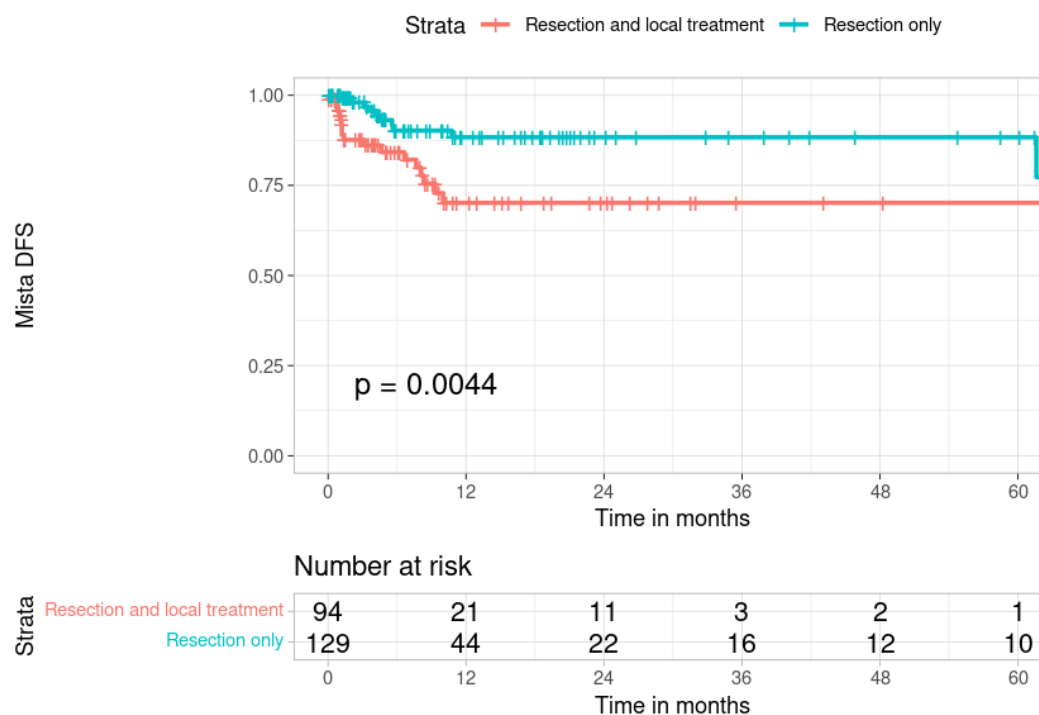
CEA > 80 ug/L	0.35	0.06, 2.06	0.2			
DATI RELATIVI ALL'INTERVENTO						
Intervento resettivo puro	1.33	0.55, 3.22	0.5	0.61	0.15, 2.48	0.5
Approccio OPEN	0.48	0.21, 1.08	0.077			
Resezione non anatomica	1.20	0.54, 2.65	0.7			
Complessità chirurgica minore	0.65	0.30, 1.40	0.3			
MWA della trancia di sezione	0.41	0.04, 3.79	0.4			
MWA	0.75	0.31, 1.81	0.5			
Numero totale di noduli ablati	1.08	0.74, 1.58	0.7			
COMPLICANZE POST-OPERATORIE						
Complicanze	0.98	0.45, 2.12	>0.9			
Classificazione di Clavien-Dindo						
I	1.40	0.60, 3.27	0.4			
II	0.50	0.11, 2.17	0.4			
IIIa	1.49	0.19, 11.6	0.7			
Complicanze severe (Clavien Dindo ≥ 3)	1.22	0.28, 5.20	0.8			
Complicanze biliari o epatiche	1.40	0.47, 4.12	0.5			
DATI ISTOLOGICI						
pTBS	0.98	0.85, 1.13	0.8			
DATI POST-OPERATORI						
Terapia adiuvante post-operatoria	2.01	0.82, 4.94	0.13			
DATI SULLA RECIDIVA						
Ricorrenza linfonodale	0.25	0.07, 0.90	0.033	0.26	0.03, 2.40	0.2
Ricorrenza epatica lontana dal sito di resezione	1.33	0.53, 3.28	0.5			
Ricorrenza epatica vicina	0.47	0.06, 3.70	0.5			

al sito di ablazione						
¹ HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval						

Nella tabella XIX è riportata l'analisi univariata della Sopravvivenza Libera da Malattia Extraepatica. L'analisi multivariata individua la terapia neoadiuvante, il numero di noduli epatici, la localizzazione destra o rettale del tumore primitivo e la presenza di più di un tumore primitivo, la ricorrenza linfonodale e l'intervento resettivo puro come fattori che influenzano la DFS.

5.14. Analisi della Sopravvivenza Libera da Malattia Epatica e Extraepatica

Figura 7: Analisi della Sopravvivenza Libera da Malattia sia Epatica che Extraepatica



Analizzando la sopravvivenza libera da malattia mista, nel gruppo sottoposto a trattamento combinato a 12 mesi questa è del 70.2% con IC del 95% [0.587, 0.838], così come a 24, 36 e 60 mesi.

Nel gruppo di pazienti trattati con resezione pura, la DFS a 12 mesi è dell'88.4% con IC del 95% [0.813, 0.960], così come a 24, a 36 e a 60 mesi. è del 55.2%.

La $p=0.0044$, ad indicare una differenza statisticamente significativa nei due gruppi in termini di sopravvivenza libera da malattia sia epatica che extraepatica.

Tabella XXI: Analisi univariata e multivariata della Sopravvivenza Libera da Malattia Epatica ed Extraepatica

Variabile	Analisi Univariata			Analisi multivariata		
	HR ¹	CI 95%	p-value	HR ¹	CI 95% ¹	p-value
CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE						
Ipertensione arteriosa	2.43	0.54, 10.9	0.2			
BPCO	8.86	0.92, 85.6	0.059			
IRC	8.03	1.54, 41.9	0.014			
ECOG PS	2.24	0.46, 10.9	0.3			
ASA Score	1.18	0.54, 2.58	0.7			
CARATTERISTICHE DEL TUMORE PRIMITIVO E DELLA PROCEDURA						
Localizzazione del primitivo						
Colon destro	0.89	0.20, 3.90	0.9			
Retto	1.16	0.25, 5.35	0.8			
Radioterapia neoadiuvante	2.06	0.46, 9.20	0.3			
Approccio “Liver First”	1.28	0.52, 3.18	0.6			
P del TNM						
T4a	2.32	0.23, 23.3	0.5			
T4b	3.64	0.22, 60.7	0.4			
N del TNM						
(yp)N1b	2.12	0.64, 7.01	0.2			
(yp)N2a	2.05	0.44, 9.62	0.4			
(yp)N2b	1.91	0.41, 8.93	0.4			
(y)pN>0	1.11	0.45, 2.70	0.8			
KRAS wt	0.83	0.31, 2.22	0.7			
Terapia adiuvante post-colectomia	2.47	0.28, 22.1	0.4			
CARATTERISTICHE DELLE METASTASI						
Metastasi sincrone	1.21	0.57, 2.58	0.6			
DFI <12 mesi	1.09	0.49, 2.43	0.8			
Numero dei noduli epatici	1.24	1.10, 1.39	<0.001	1.19	1.05, 1.36	0.007
Numero dei noduli >1	11.8	1.60, 1.39	0.015			
FONG	1.30	0.90, 1.86	0.2			
Terapia neoadiuvante	5.28	0.63, 43.9	0.12			
DATI DI LABORATORIO PRE-OPERATORI						
CEA	0.97	0.86, 1.08	0.6			
CEA > 200ug/L	1.27	0.20, 8.02	0.8			
DATI RELATIVI ALL'INTERVENTO						
Trattamento resettivo puro	0.34	0.15, 0.74	0.007	0.49	0.20, 1.17	0.011

Resezione anatomica e non anatomica	2.33	0.78, 6.96	0.13			
Resezione non anatomica	1.39	0.60, 3.22	0.4			
Complessità chirurgica minore	1.39	0.59, 3.27	0.5			
Procedura chirurgica concomitante	1.61	0.64, 4.06	0.3			
MWA della trancia di sezione	0.58	0.07, 5.24	0.6			
Trattamento chirurgico concomitante	2.06	1.15, 3.71	0.016			
Trattamento con MWA	2.96	1.35, 6.47	0.007			
Numero totale di noduli ablati	0.90	0.36, 2.50	>0.9			
COMPLICANZE POST-OPERATORIE						
Complicanze	1.86	0.87, 3.99	0.11			
Classificazione di Clavien-Dindo						
I	2.56	1.11, 5.91	0.028			
IIIa	1.98	0.44, 8.97	0.4			
IIIb	2.38	0.30, 18.6	0.4			
DATI ISTOLOGICI						
Mutazione di KRAS	4.61	0.39, 54.7	0.2			
DATI POST-OPERATORI						
Terapia adiuvante post-operatoria	1.47	0.63, 3.40	0.4			
¹HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval						

Nella tabella XVIII è riportata nel dettaglio l'analisi univariata relativa alla Sopravvivenza Libera da Malattia sia Epatica che Extraepatica. L'analisi multivariata individua il numero di metastasi e il trattamento resettivo puro come fattori che incidono sulla DFS.

6. DISCUSSIONE

La resezione epatica rappresenta il gold-standard nel trattamento chirurgico dei secondarismi epatici, ma solamente il 25-30% dei pazienti affetti sono considerati resecabili e dunque vengono candidati al trattamento chirurgico. [62] Per espandere la quota di pazienti trattabili chirurgicamente, sono stati introdotti negli anni diversi trattamenti locoregionali.

Negli ultimi anni è emersa la superiorità dell'ablazione con le microonde (MWA) rispetto alla RFA in termini di minori tassi di recidiva locale (6% vs. 20%, rispettivamente) e di controllo della malattia al secondo anno dal trattamento (7% vs. 18%). [97]

Tuttavia, la maggior parte degli studi riguardo l'efficacia del trattamento con MWA riguarda pazienti che non sono considerati resecabili chirurgicamente e dunque esiste un bias riguardo l'effettiva utilità di questo trattamento nel paziente con malattia avanzata. Inoltre, nella letteratura recente non si analizzano i pattern di ricorrenza del trattamento resettivo puro e di quello resettivo e ablativo combinato e non viene confrontata l'efficacia in termini di Sopravvivenza Globale e Sopravvivenza Libera da Malattia delle due diverse tipologie di trattamento.

Pertanto, nel nostro studio sono stati arruolati pazienti al loro primo intervento chirurgico al fegato, senza evidenze di malattia extraepatica e il cui intervento si è svolto in maniera oncologicamente radicale.

Sono stati arruolati 240 pazienti; di questi, 141 (59%) sono stati sottoposti a trattamento di resezione pura; 99 pazienti (41%) sono stati sottoposti a trattamento combinato di resezione e ablazione. Le lesioni di dimensioni maggiori sono state resecate, qualora fosse possibile mantenere un volume epatico residuo sufficiente a garantire la funzionalità epatica; in caso contrario, lesioni sono state ablate con antenna da MWA, qualora fossero di dimensioni ≤ 3 cm e distanti dai principali dotti biliari, in accordo con la letteratura [118].

La resezione anatomica o la resezione combinata anatomica e non anatomica è stata la modalità maggiormente utilizzata nei pazienti sottoposti a trattamento resettivo puro (59%), aspetto legato alle dimensioni maggiori delle metastasi (32 vs 21 mm, $p < 0.001$) che rendevano difficile una resezione di tipo non anatomico. Anche la complessità chirurgica maggiore si è rivelata più frequente nel gruppo sottoposto a trattamento resettivo puro (40% vs 19%, $p < 0.001$).

Nel nostro studio, i pazienti che sono stati sottoposti a trattamento per via laparoscopica sono stati 41/90 (46%) nel gruppo LR+MWA e 60/141 (42.6%) nel gruppo LR, senza differenza statisticamente significativa nei due gruppi. Una metanalisi condotta su un totale di 14 studi retrospettivi ha coinvolto un totale di 3095 pazienti trattati per CRLM tra il 1995 e il 2017; da questa analisi è emerso che il numero totale di pazienti sottoposti a trattamento open per CRLM è stato 1781 (57.5%), mentre il numero di pazienti sottoposti a resezione per via laparoscopica è stato di 1314 (42.5%). I nostri risultati, dunque, sono in linea con quanto riportato in letteratura. [159]

Nella stessa metanalisi vengono riportati i dati relativi alla mortalità perioperatoria: nel gruppo trattato con approccio open questa è stata dello 0.6%; nel gruppo trattato con approccio laparoscopico è stata dello 0.4%. Nel nostro studio, a prescindere dal trattamento effettuato e dal tipo di approccio utilizzato, la mortalità è stata dello 0% in entrambi i gruppi. [159]

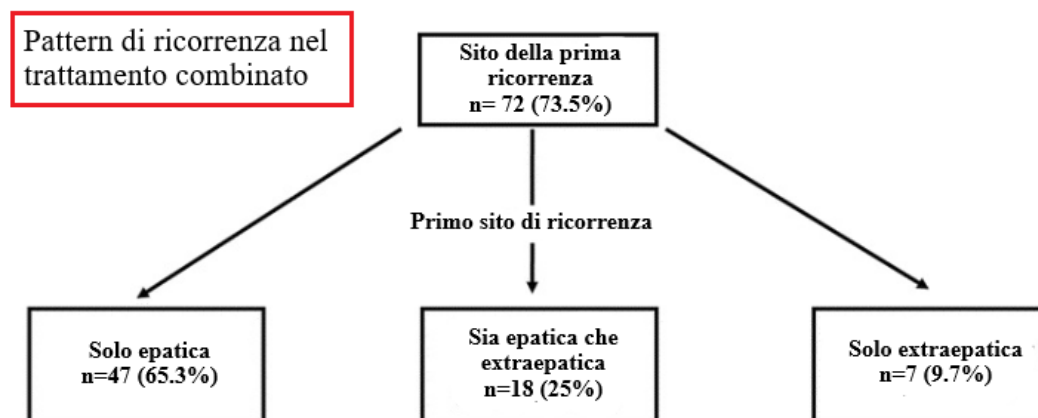
La somministrazione di chemioterapia neoadiuvante è stata maggiore nel gruppo sottoposto a trattamento combinato (27% vs 12%), in quanto il suddetto gruppo presentava uno stadio di malattia avanzato rispetto al gruppo trattato con sola resezione.

Infatti, non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella popolazione presa in esame e nelle caratteristiche del tumore primitivo, ma si sono riscontrate delle differenze nel numero di noduli all'imaging preoperatorio, che erano maggiori nel gruppo sottoposto a trattamento combinato (con una mediana di 4 noduli, vs 1 nodulo nel gruppo delle sole LR, $p < 0.001$). Analizzando tuttavia il numero di noduli trattati, questo ha una mediana di 3.0 nel gruppo LR+MWA, dato che suggerisce come, a causa della terapia neoadiuvante somministrata, si sia verificato il fenomeno delle "vanishing metastases".

Probabilmente a causa di ciò, il trattamento combinato ha avuto un peggiore outcome in termini di Sopravvivenza Libera da Malattia. Nel gruppo sottoposto a trattamento combinato, il 73.5% ha avuto una recidiva, al contrario del gruppo sottoposto a trattamento resettivo puro, nel quale si è verificata una recidiva nel 49.6% ($p < 0.001$).

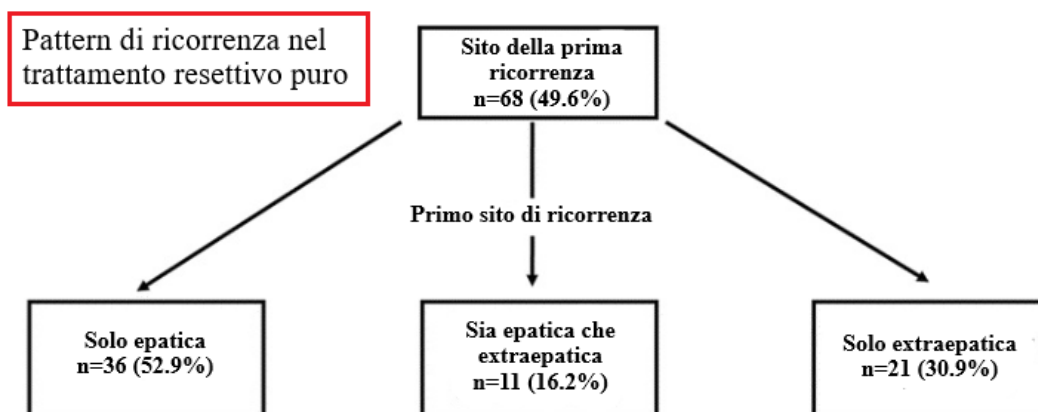
Dei pazienti che recidivano dopo il trattamento combinato, il 65.3% ha avuto una recidiva solamente epatica, il 9.7% ha avuto una recidiva solamente extraepatica e il 25% ha avuto una recidiva in entrambi (Figura 8).

Figura 8: Pattern di ricorrenza nel trattamento combinato



Il 49.6% dei pazienti che sono stati sottoposti a trattamento resettivo puro ha avuto una recidiva. Di questi, il 52.9% ha sviluppato una ricorrenza solamente a livello epatico, il 30.9% solamente a livello extraepatico e il 16.2% in entrambi i siti (Figura 9).

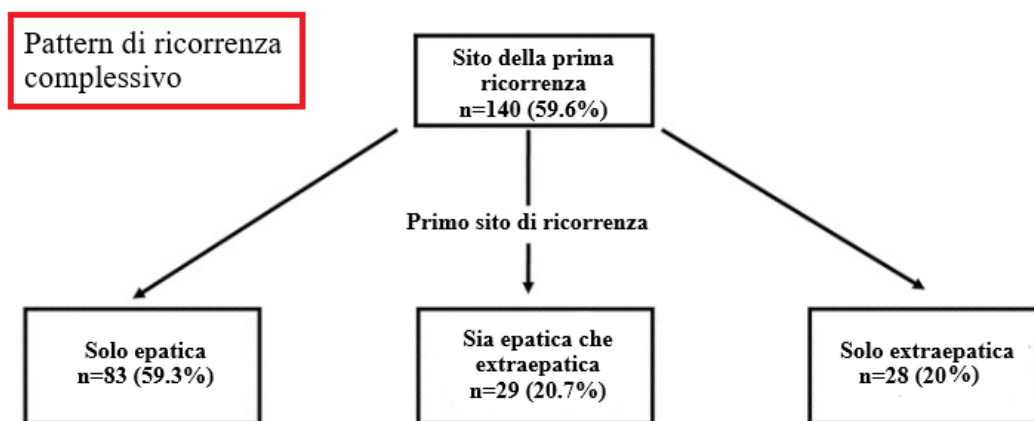
Figura 9: Pattern di ricorrenza nel trattamento resettivo puro



Complessivamente, dunque, analizzando i due gruppi, il 59.6% ha avuto una recidiva unicamente a livello epatico, il 20% solamente a livello extraepatico e il 20.7% ha avuto una ricorrenza in entrambi i siti (Figura 10).

Confrontando i nostri risultati con quelli di Pawlik et. al si evince come nel nostro caso ci sia stata una maggiore percentuale di recidiva a livello epatico (59.3% vs 43.2%), ma non a livello extraepatico (20% vs 35.8%). A livello sia epatico che extraepatico, al contrario, la percentuale è stata simile (20.7% vs 21%). [152]

Figura 10: Pattern di ricorrenza della prima recidiva



Per quanto riguarda il pattern di ricorrenza a livello epatico, il 62% dei pazienti del gruppo LR+MWA è ricorso in un segmento precedentemente trattato: il 25% a livello di un segmento precedentemente resecato e il 37% a livello di un segmento precedentemente ablatato. Nel gruppo sottoposto a sola LR, il 9% è ricorso in un segmento precedentemente resecato.

Complessivamente, a livello extraepatico, i siti in cui si è verificata più frequentemente la ricorrenza sono stati il polmone (63.2%) e i linfonodi (21.1%).

All'analisi univariata si individuano i fattori che impattano sulla DFS: la chemioterapia neoadiuvante, il coinvolgimento linfonodale del tumore primitivo, il numero delle metastasi epatiche, il FONG score, il CEA preoperatorio, il trattamento resettivo puro, la resezione anatomica e non anatomica combinate, le eventuali procedure chirurgiche concomitanti e la chemioterapia adiuvante; nello specifico, oltre a quelli citati, tra i fattori che impattano sulla DFS epatica sono presenti anche la localizzazione destra del tumore primitivo e il trattamento con MWA; la DFS extraepatica è influenzata dalla localizzazione destra o rettale del tumore primitivo, dall'intervento resettivo puro, dalla terapia adiuvante post-operatoria e dalla ricorrenza linfonodale. La DFS sia epatica che extraepatica è influenzata dal numero di noduli al fegato, dalla terapia neoadiuvante e dal trattamento resettivo puro.

All'analisi multivariata, i fattori che influenzano la DFS sono la chemioterapia neoadiuvante, il trattamento chirurgico concomitante e il trattamento resettivo puro; i fattori che hanno influenzato la DSF epatica sono stati la chemioterapia neoadiuvante, il numero di metastasi e il trattamento resettivo puro; questi fattori hanno influenzato anche la DFS extraepatica, così come la localizzazione destra o rettale del tumore primitivo, la presenza di più di un tumore primitivo e la ricorrenza linfonodale. La DFS mista è stata influenzata dal numero di metastasi e dal trattamento resettivo puro.

Non sono state riscontrate delle differenze statisticamente significative in termini di Sopravvivenza Globale (a 12 mesi dall'intervento è del 93% in entrambi i gruppi, a 60 mesi è del 38% nel gruppo sottoposto a trattamento combinato e del 51% nel gruppo sottoposto a trattamento resettivo puro). Analizzando l'univariata si evince come i fattori che hanno influenzato la sopravvivenza globale siano le mutazioni del gene BRAF, un livello di complicanze post-operatorie elevato, > IV nella scala di Clavien-Dindo, la presenza di complicanze extraepatiche, la presenza di linfonodi metastatici, le metastasi peritoneali e la terapia adiuvante post-operatoria. Questo studio, dunque, conferma che la OS nei pazienti sottoposti a trattamento combinato è paragonabile a quella dei pazienti sottoposti a trattamento resettivo puro. Con questo studio confermiamo quanto detto da Tanaka et. al, i quali hanno dimostrato che un trattamento aggressivo di resezione associato ad ablazione può rivelarsi utile nell'aumentare la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti che presentano uno stadio avanzato di malattia e più di quattro CRLM. [147]

Tinguely et al. hanno dimostrato che il trattamento con MWA come trattamento iniziale nel paziente affetto da CRLM è paragonabile in termini di sopravvivenza globale al trattamento di resezione pura, pur essendo associato ad un tasso minore di complicanze [160]. Anche dal nostro studio è emerso che il tasso di complicanze epatiche o biliari è stato inferiore nel gruppo sottoposto a trattamento combinato (3.2% vs 12%).

È interessante notare come, nel primo gruppo, nonostante un maggior tasso di ricorrenza, non ci siano differenze statisticamente significative nella OS a 5 anni dal trattamento. Questo aspetto è verosimilmente legato alla chirurgia iterativa come modalità di trattamento e, in ultima istanza, di cura nel paziente affetto da CRLM in stadio avanzato.

Il nostro studio presenta dei limiti; poiché si tratta di uno studio retrospettivo, potrebbero esserci stati dei bias riguardo la selezione dei pazienti da candidare ai due diversi tipi di trattamento; nello specifico, la popolazione sottoposta a trattamento combinato di LR + MWA sembra essere in uno stadio più avanzato della patologia, con un maggiore numero di CRLM all'imaging preoperatorio e una maggiore incidenza di mutazioni del gene BRAF, dunque si tratta di tumori primitivi più aggressivi e in stadio più avanzato. Inoltre, una limitazione è data dall'esiguo numero di pazienti inclusi nello studio e dall'assenza di un Propensity Score Matching che individui esattamente quali pazienti possano trarre più beneficio dal trattamento combinato.

7. CONCLUSIONI

Il risultato di questo studio retrospettivo monocentrico suggerisce che il trattamento combinato di resezione ed ablazione è maggiormente associato alla recidiva (73% vs 49.6%); questa avviene più frequentemente a livello intraepatico (65.3% vs 52.9%), ma meno frequentemente a livello extraepatico (9.7% vs 30.9%), nonostante non ci siano poi differenze nella DFS ($p=0.52$). Nonostante i tassi di recidiva più elevati, i due trattamenti sono paragonabili in termini di OS, a dimostrazione dell'importanza della chirurgia iterativa come strumento terapeutico nel trattamento delle neoplasie epatiche.

Di conseguenza, questo tipo di trattamento combinato può estendere le indicazioni al trattamento chirurgico a tutti quei pazienti che presentano uno stadio di malattia avanzato.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi multicentrici e con una casistica maggiore per la conferma di questi risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med.* novembre 2019;7(21):609.
2. Cancer Facts & Figures 2022. 1930;
3. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol.* 1 ottobre 2021;14(10):101174.
4. Salute M della. Il tumore del colon retto [Internet]. [citato 1 maggio 2023]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5537&area=tumori&menu=vuoto>
5. Katsaounou K, Nicolaou E, Vogazianos P, Brown C, Stavrou M, Teloni S, Hatzis P, Agapiou A, Fragkou E, Tsiaoussis G, Potamitis G, Zaravinos A, Andreou C, Antoniadis A, Shiammas C, Apidianakis Y. Colon Cancer: From Epidemiology to Prevention. *Metabolites* [Internet]. 2022;12(6). Disponibile su: <https://www.mdpi.com/2218-1989/12/6/499>
6. Helwick C. Changes in the NCCN Guidelines on Colorectal Cancer Screening - The ASCO Post [Internet]. [citato 7 maggio 2023]. Disponibile su: <https://ascopost.com/news/april-2022/changes-in-the-nccn-guidelines-on-colorectal-cancer-screening/>
7. Guidelines N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colorectal Cancer Screening Version 2.2023— April 25, 2023.
8. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. 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.* marzo 2017;67(2):93–9.
9. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y, Niu PP, Xu XT. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol.* 10 novembre 2018;9(7):148–61.
10. Cancer Staging Systems [Internet]. ACS. [citato 7 maggio 2023]. Disponibile su: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/>
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. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer.* 1 aprile 2000;88(7):1739–57.

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 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. 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, Mlecnik B, Kirilovsky A, Nilsson M, Damotte D, Meatchi T, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Galon J. 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, Passalacqua R, Sgroi G, Barni S. 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. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouché O, Tabernero J, Mini E, Goldberg RM, Folprecht G, Luc Van Laethem J, Sargent DJ, Alberts SR, Emile JF, Laurent Puig P, Sinicrope FA. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst.* maggio 2017;109(5).
19. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med.* 13 gennaio 2000;342(2):69–77.
20. 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.
21. 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.
22. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 1 marzo 1997;4(2):125–30.
23. Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol.* settembre 1976;2(3):285–8.

24. METASTASI EPATICHE DA CARCINOMA DEL COLON RETTO [Internet]. 2015 [citato 1 maggio 2023]. Disponibile su: <http://www.fegatochirurgia.com/index.php/event/meta-colon/item/302-metastasi-epatiche-da-carcinoma-del-colon-retto>
25. 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.
26. van Gestel YRBM, de Hingh IHJT, van Herk-Sukel MPP, van Erning FN, Beerepoot LV, Wijsman JH, Slooter GD, Rutten HJT, Creemers GJM, Lemmens VEPP. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol*. agosto 2014;38(4):448–54.
27. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D’Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 ottobre 2007;25(29):4575–80.
28. 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.
29. Chandy ETJ, Saxby HJ, Pang JW, Sharma RA. The multidisciplinary management of oligometastases from colorectal cancer: a narrative review. *Ann Palliat Med*. maggio 2021;10(5):5988–6001.
30. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D’Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJG, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Rieke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. agosto 2016;27(8):1386–422.
31. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. settembre 1999;230(3):309–18; discussion 318-321.
32. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. 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.

33. 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.
34. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, Kulisch E, Saeger HD. 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.
35. Sivesgaard K, Larsen LP, Sørensen M, Kramer S, Schlander S, Amanavicius N, Bharadwaz A, Tønner Nielsen D, Viborg Mortensen F, Morre Pedersen E. Diagnostic accuracy of CE-CT, MRI and FDG PET/CT for detecting colorectal cancer liver metastases in patients considered eligible for hepatic resection and/or local ablation. *Eur Radiol*. novembre 2018;28(11):4735–47.
36. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, Kumamoto T, Iacono C, Andreatos N, Guglielmi A, Endo I, Pawlik TM. The Tumor Burden Score: A New «Metro-ticket» Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Ann Surg*. gennaio 2018;267(1):132–41.
37. Chen Y, Xu Y, Xu L, Han F, Huang Y, Jiang H, Wu J, Zhang Y. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radiofrequency Ablation Prolongs Survival for Ablatable Colorectal Liver Metastasis: A Propensity Score Matching Comparative Study. *Front Oncol*. 2021;11:758552.
38. Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Lévi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg*. agosto 2003;90(8):963–9.
39. Tumore del colon/retto - Istituto Oncologico Veneto [Internet]. 2023 [citato 16 maggio 2023]. Disponibile su: <https://www.ioveneto.it/pathology/tumore-del-colonretto/>
40. Yu IS, Advani S, Kopetz S. Initial Systemic Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. In: Vauthey JN, Kawaguchi Y, Adam R, curatori. *Colorectal Liver Metastasis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 279–86. Disponibile su: https://doi.org/10.1007/978-3-031-09323-4_31
41. Bertram G. *Katzung. Farmacologia generale e clinica*. XI. Padova: Piccin;
42. Poon MA, O’Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Mailliard JA, Laurie JA, Tschetter LK. 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.
43. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, François E, Bedenne L. 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.
44. Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, Maus MKH, Antoniotti C, Langer C, Scherer SJ, Müller T, Hurwitz HI, Saltz L, Falcone A, Lenz HJ. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. marzo 2015;107(3):dju427.
 45. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Rittweger K, Gilberg F, Saltz L. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*. 28 giugno 2011;105(1):58–64.
 46. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretzschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 settembre 2007;25(27):4217–23.
 47. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, Abad A, Carrato A, Queralt B, Reina JJ, Maurel J, González-Flores E, Aparicio J, Rivera F, Losa F, Aranda E. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 settembre 2007;25(27):4224–30.
 48. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 28 settembre 2000;343(13):905–14.
 49. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 ottobre 2007;25(30):4779–86.
 50. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, Waterkamp D, Tabernero J. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *The oncologist*. 2013;18(9):1004–12.
 51. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 3 giugno 2004;350(23):2335–42.

52. Sveen A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nat Rev Clin Oncol*. gennaio 2020;17(1):11–32.
53. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D’Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2 aprile 2009;360(14):1408–17.
54. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zube A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011–9.
55. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 novembre 2010;28(31):4697–705.
56. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wizek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 12 settembre 2013;369(11):1023–34.
57. Alan P Venook. Nonsurgical local treatment strategies for colorectal cancer liver metastases. UpToDate. 13 dicembre 2022;
58. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;30(5):969–77.
59. Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. maggio 1984;2(5):498–504.
60. House MG, Kemeny NE, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, Paty PB, DeMatteo RP, Blumgart LH, Jarnagin WR, D’Angelica MI. Comparison of adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusional chemotherapy after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. dicembre 2011;254(6):851–6.
61. Zhang Y, Wang K, Yang T, Cao Y, Liang W, Yang X, Xiao T. Meta-Analysis of Hepatic Arterial Infusion for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:628558.

62. Steele GJ, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg.* agosto 1989;210(2):127–38.
63. Dupré A, Gagnière J, Chen Y, Rivoire M. [Management of synchronous colorectal liver metastases]. *Bull Cancer (Paris)*. 1 aprile 2013;100(4):363–71.
64. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, Curley SA, Vauthey JN. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg.* ottobre 2009;250(4):540–8.
65. D'Amico Davide F. *Manuale di Chirurgia Generale*. Seconda. Piccin; 2018.
66. COUINAUD C. [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver]. *Presse Med.* 5 maggio 1954;62(33):709–12.
67. Giuseppe Anastasi et al. *Trattato di Anatomia Umana*. Vol. Secondo. Milano: Edi.Ernes; 2013.
68. Segmenti epatici [Internet]. *Chirurgia del Fegato*. [citato 14 giugno 2023]. Disponibile su: <https://www.chirurgiadelfegato.it/il-fegato/anatomia-del-fegato/segmenti-epatici/>
69. Nösser M, Feldbrügge L, Pratschke J. Minimally invasive liver surgery: the Charité experience. *Turk J Surg.* 28 settembre 2021;37(3):199–206.
70. Pearce NW, Di Fabio F, Teng MJ, Syed S, Primrose JN, Abu Hilal M. Laparoscopic right hepatectomy: a challenging, but feasible, safe and efficient procedure. *Am J Surg.* novembre 2011;202(5):e52-58.
71. Tranchart H, O'Rourke N, Van Dam R, Gaillard M, Lainas P, Sugioka A, Wakabayashi G, Dagher I. Bleeding control during laparoscopic liver resection: a review of literature. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* maggio 2015;22(5):371–8.
72. Scatton O, Brustia R, Belli G, Pekolj J, Wakabayashi G, Gayet B. What kind of energy devices should be used for laparoscopic liver resection? Recommendations from a systematic review. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* maggio 2015;22(5):327–34.
73. Otsuka Y, Kaneko H, Cleary SP, Buell JF, Cai X, Wakabayashi G. What is the best technique in parenchymal transection in laparoscopic liver resection? Comprehensive review for the clinical question on the 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* maggio 2015;22(5):363–70.
74. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg.* 1 gennaio 1982;6(1):3–9.
75. Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival

- in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol.* febbraio 2009;16(2):379–84.
76. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnama-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C, Pawlik TM. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* giugno 2017;21(6):1076–85.
 77. Deng G, Li H, Jia G, Fang D, Tang Y, Xie J, Chen K, Chen Z. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 28 agosto 2019;8(14):6165–75.
 78. Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey JN, Conrad C. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. *Ann Surg.* gennaio 2016;263(1):146–52.
 79. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Abu Hilal M, Berardi G, Ciria R, Abe Y, Aoki T, Asbun HJ, Chan ACY, Chanwat R, Chen KH, Chen Y, Cheung TT, Fuks D, Gotohda N, Han HS, Hasegawa K, Hatano E, Honda G, Itano O, Iwashita Y, Kaneko H, Kato Y, Kim JH, Liu R, López-Ben S, Morimoto M, Monden K, Rotellar F, Sakamoto Y, Sugioka A, Yoshiizumi T, Akahoshi K, Alconchel F, Ariizumi S, Benedetti Cacciaguerra A, Durán M, Garcia Vazquez A, Golse N, Miyasaka Y, Mori Y, Ogiso S, Shirata C, Tomassini F, Urade T, Wakabayashi T, Nishino H, Hibi T, Kokudo N, Ohtsuka M, Ban D, Nagakawa Y, Ohtsuka T, Tanabe M, Nakamura M, Tsuchida A, Yamamoto M. The Tokyo 2020 terminology of liver anatomy and resections: Updates of the Brisbane 2000 system. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2022;29(1):6–15.
 80. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY, Makuuchi M, Strong RW. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB.* 2000;2(3):333–9.
 81. Nagino M, DeMatteo R, Lang H, Cherqui D, Malago M, Kawakatsu S, DeOliveira ML, Adam R, Aldrighetti L, Boudjema K, Chapman W, Clary B, de Santibañes E, Dong J, Ebata T, Endo I, Geller D, Guglielmi A, Kato T, Lee SG, Lodge P, Nadalin S, Pinna A, Polak W, Soubrane O, Clavien PA. Proposal of a New Comprehensive Notation for Hepatectomy: The “New World” Terminology. *Ann Surg [Internet].* 2021;274(1). Disponibile su: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2021/07000/Proposal_of_a_New_Comprehensive_Notation_for.1.aspx
 82. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1 ottobre 2005;12(5):351–5.
 83. Bengtsson G, Carlsson G, Hafström L, Jönsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg.* maggio 1981;141(5):586–9.
 84. Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* aprile 2018;27(2):377–99.

85. Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakih MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small WJ, Sofocleous CT, Venook AP, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA. Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1 febbraio 2013;11(2):141–52; quiz 152.
86. House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, Brennan MF, Blumgart LH, Jarnagin WR, D'Angelica MI. 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.
87. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*. maggio 2006;13(5):668–76.
88. Wu Y, Liu F, Cai G, Wang M, Zheng H, Wang L, Li X, Cai S, Xu Y. Surgical management of colorectal cancer: the Fudan University Shanghai Cancer Center experience. 2017. 2017;6(6):1351–7.
89. Misiakos EP, Karidis NP, Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 28 settembre 2011;17(36):4067–75.
90. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida TUMORI DEL COLON [Internet]. 2021. Disponibile su: https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG-146_Colon_agg2021
91. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. giugno 2004;239(6):818–25; discussion 825-827.
92. Imai K, Adam R, Baba H. How to increase the resectability of initially unresectable colorectal liver metastases: A surgical perspective. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3(5):476–86.
93. Wu ZB, Si ZM, Qian S, Liu LX, Qu XD, Zhou B, Zhang W, Wang GZ, Liu R, Wang JH. Percutaneous microwave ablation combined with synchronous transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of colorectal liver metastases: results from a follow-up cohort. *OncoTargets Ther*. 2016;9:3783–9.
94. Siperstein A, Garland A, Engle K, Rogers S, Berber E, String A, Foroutani A, Ryan T. Laparoscopic radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors. Technical considerations. *Surg Endosc*. aprile 2000;14(4):400–5.
95. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, Chen MH, Choi BI, de Baere T, Dupuy D, Gangi A, Gervais D, Helmberger T, Jung EM, Lee F, Lencioni R, Liang P, Livraghi T, Lu D, Meloni F, Pereira P, Piscaglia F, Rhim H, Salem R, Sofocleous C, Solomon SB, Soulen M, Tanaka

- M, Vogl T, Wood B, Solbiati L. 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.* dicembre 2015;25(12):3438–54.
96. Stättner S, Jones RP, Yip VS, Buchanan K, Poston GJ, Malik HZ, Fenwick SW. Microwave ablation with or without resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* agosto 2013;39(8):844–9.
 97. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Kingham TP. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol.* dicembre 2014;21(13):4278–83.
 98. Pathak S, Jones R, Tang JMF, Parmar C, Fenwick S, Malik H, Poston G. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* settembre 2011;13(9):e252-265.
 99. Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol.* gennaio 2010;17(1):171–8.
 100. Meloni MF, Chiang J, Laeseke PF, Dietrich CF, Sannino A, Solbiati M, Nocerino E, Brace CL, Lee FTJ. Microwave ablation in primary and secondary liver tumours: technical and clinical approaches. *Int J Hypertherm Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hypertherm Group.* febbraio 2017;33(1):15–24.
 101. Wertenbroek MWJLAE, Schepers M, Kamminga-Rasker HJ, Bottema JT, Muller Kobold AC, Roelofsen H, de Jong KP. Clinical outcome, proteome kinetics and angiogenic factors in serum after thermoablation of colorectal liver metastases. *BMC Cancer.* 30 maggio 2013;13:266.
 102. Velez E, Goldberg SN, Kumar G, Wang Y, Gourevitch S, Sosna J, Moon T, Brace CL, Ahmed M. Hepatic Thermal Ablation: Effect of Device and Heating Parameters on Local Tissue Reactions and Distant Tumor Growth. *Radiology.* dicembre 2016;281(3):782–92.
 103. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. gennaio 2009;45(2):228–47.
 104. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* febbraio 2010;30(1):52–60.
 105. Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, Petre EN, Gonen M, Do KG, Brown KT, Covey AM, Brody LA, Alago W, Thornton RH, Kemeny NE, Solomon SB. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after

- ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. febbraio 2013;36(1):166–75.
106. Kaye EA, Cornelis FH, Petre EN, Tyagi N, Shady W, Shi W, Zhang Z, Solomon SB, Sofocleous CT, Durack JC. Volumetric 3D assessment of ablation zones after thermal ablation of colorectal liver metastases to improve prediction of local tumor progression. *Eur Radiol*. maggio 2019;29(5):2698–705.
 107. Dromain C, de Baere T, Elias D, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, Petrow P, Roche A, Sigal R. Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology*. aprile 2002;223(1):255–62.
 108. Beermann M, Lindeberg J, Engstrand J, Galmén K, Karlgren S, Stillström D, Nilsson H, Harbut P, Freedman J. 1000 consecutive ablation sessions in the era of computer assisted image guidance - Lessons learned. *Eur J Radiol Open*. 2019;6:1–8.
 109. Kurilova I, Bendet A, Petre EN, Boas FE, Kaye E, Gonen M, Covey A, Brody LA, Brown KT, Kemeny NE, Yarmohammadi H, Ziv E, D'Angelica MI, Kingham TP, Cercek A, Solomon SB, Beets-Tan RGH, Sofocleous CT. Factors Associated With Local Tumor Control and Complications After Thermal Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: A 15-year Retrospective Cohort Study. *Clin Colorectal Cancer*. giugno 2021;20(2):e82–95.
 110. Shady W, Petre EN, Gonen M, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, Alago W, Durack JC, Maybody M, Brody LA, Siegelbaum RH, D'Angelica MI, Jarnagin WR, Solomon SB, Kemeny NE, Sofocleous CT. 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.
 111. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, Bechstein W, Lentz MA, Mauer M, Van Cutsem E, Lutz MP, Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. ottobre 2012;23(10):2619–26.
 112. 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*. luglio 2011;18(7):1947–54.
 113. Wada Y, Takami Y, Tateishi M, Ryu T, Mikagi K, Saitsu H. Efficacy of surgical treatment using microwave coagulo-necrotic therapy for unresectable multiple colorectal liver metastases. *OncoTargets Ther*. 2016;9:937–43.
 114. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Tabernero J, Teh

- C, Van Cutsem E. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The oncologist*. 2012;17(10):1225–39.
115. Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Honda G, Tanaka K, Kotera Y, Nitta H, Yoshidome H, Hatano E, Ueno M, Takamura H, Baba H, Kosuge T, Kokudo N, Takahashi K, Endo I, Wakabayashi G, Miyazaki M, Uemoto S, Ohta T, Kikuchi K, Yamaue H, Yamamoto M, Takada T. A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a Project Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. gennaio 2012;19(1):72–84.
 116. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, Sobrero A, Ychou M. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. giugno 2009;20(6):985–92.
 117. Marchal F, Elias D, Rauch P, Leroux A, Stinès J, Verhaeghe JL, Guillemin F, Villemot JP. Biliary lesions during radiofrequency ablation in liver. Study on the pig. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur*. aprile 2004;36(2):88–94.
 118. van Tilborg AAJM, Scheffer HJ, de Jong MC, Vroomen LGPH, Nielsen K, van Kuijk C, van den Tol PMP, Meijerink MR. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1 ottobre 2016;39(10):1438–46.
 119. Halls MC, Berardi G, Cipriani F, Barkhatov L, Lainas P, Harris S, D'Hondt M, Rotellar F, Dagher I, Aldrighetti L, Troisi RI, Edwin B, Abu Hilal M. Development and validation of a difficulty score to predict intraoperative complications during laparoscopic liver resection. *Br J Surg*. agosto 2018;105(9):1182–91.
 120. Tanaka S, Kubo S, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, Nitta H, Nakajima T, Kaizu T, Kaneko H, Wakabayashi G. Validation of a Difficulty Scoring System for Laparoscopic Liver Resection: A Multicenter Analysis by the Endoscopic Liver Surgery Study Group in Japan. *J Am Coll Surg*. agosto 2017;225(2):249-258.e1.
 121. Huang HW, Liauh CT, Horng TL, Shih TC, Chiang CF, Lin WL. Effective heating for tumors with thermally significant blood vessels during hyperthermia treatment. *Appl Therm Eng*. 2013;50(1):837–47.
 122. Crezee J, Lagendijk JJ. Temperature uniformity during hyperthermia: the impact of large vessels. *Phys Med Biol*. giugno 1992;37(6):1321–37.
 123. Sheiman RG, Mullan C, Ahmed M. In vivo determination of a modified heat capacity of small hepatocellular carcinomas prior to radiofrequency ablation: correlation with adjacent vasculature and tumour recurrence. *Int J Hypertherm*

- Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group. 2012;28(2):122–31.
124. Kolios MC, Sherar MD, Hunt JW. Large blood vessel cooling in heated tissues: a numerical study. *Phys Med Biol.* aprile 1995;40(4):477–94.
 125. Nan Q, Zheng W, Fan Z, Liu Y, Zeng Y. Analysis to a critical state of thermal field in microwave ablation of liver cancer influenced by large vessels. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* febbraio 2010;26(1):34–8.
 126. Yue K, Yu C, Lei Q, Luo Y, Zhang X. Numerical simulation of effect of vessel bifurcation on heat transfer in the magnetic fluid hyperthermia. *Appl Therm Eng.* 2014;69(1):11–8.
 127. Rhaiem R, Kianmanesh R, Minon M, Tashkandi A, Aghaei A, Ledoux G, Hoeffel C, Bouche O, Sommacale D, Piardi T. Microwave Thermoablation of Colorectal Liver Metastases Close to Large Hepatic Vessels Under Pringle Maneuver Minimizes the «Heat Sink Effect». *World J Surg.* maggio 2020;44(5):1595–603.
 128. Sotirchos VS, Petrovic LM, Gönen M, Klimstra DS, Do RKG, Petre EN, Garcia AR, Barlas A, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, Alago W, Brody LA, DeMatteo RP, Kemeny NE, Solomon SB, Manova-Todorova KO, Sofocleous CT. Colorectal Cancer Liver Metastases: Biopsy of the Ablation Zone and Margins Can Be Used to Predict Oncologic Outcome. *Radiology.* settembre 2016;280(3):949–59.
 129. Yu NC, Raman SS, Kim YJ, Lassman C, Chang X, Lu DSK. Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* luglio 2008;19(7):1087–92.
 130. Ruitter SJS, Tinguely P, Paolucci I, Engstrand J, Candinas D, Weber S, de Haas RJ, de Jong KP, Freedman J. 3D Quantitative Ablation Margins for Prediction of Ablation Site Recurrence After Stereotactic Image-Guided Microwave Ablation of Colorectal Liver Metastases: A Multicenter Study. *Front Oncol.* 2021;11:757167.
 131. Izaaryene J, Draï M, Deniel C, Bridge P, Rico G, Daidj N, Gilabert M, Ewald J, Turrini O, Piana G. Computed tomography-guided microwave ablation of perivascular liver metastases from colorectal cancer: a study of the ablation zone, feasibility, and safety. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2021;38(1):887–99.
 132. Urbonas T, Anderson EM, Gordon-Weeks AN, Kabir SI, Soonawalla Z, Silva MA, Gleeson FV, Reddy S. Factors predicting ablation site recurrence following percutaneous microwave ablation of colorectal hepatic metastases. *HPB.* settembre 2019;21(9):1175–84.
 133. Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg.* gennaio 2015;102(1):85–91.

134. Diaz-Nieto R, Fenwick S, Malik H, Poston G. Defining the Optimal Use of Ablation for Metastatic Colorectal Cancer to the Liver Without High-Level Evidence. *Curr Treat Options Oncol*. febbraio 2017;18(2):8.
135. 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.
136. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M, Heymans J, Frankema JS, de Jong KP, Richel DJ, Prevoo W, Vlayen J. 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.
137. Ardito F, Panettieri E, Vellone M, Ferrucci M, Coppola A, Silvestrini N, Arena V, Adducci E, Capelli G, Vecchio FM, Giovannini I, Nuzzo G, Giulianti F. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. 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.
141. Vietti Violi N, Duran R, Demartines N, Sempoux C, Guiu B, Bize PE, Sala N, Halkic N, Knebel JF, Denys A. 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.
142. 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.
143. Veltri A, Sacchetto P, Tosetti I, Pagano E, Fava C, Gandini G. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(5):948–56.

144. Eltawil KM, Boame N, Mimeault R, Shabana W, Balaa FK, Jonker DJ, Asmis TR, Martel G. Patterns of recurrence following selective intraoperative radiofrequency ablation as an adjunct to hepatic resection for colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* novembre 2014;110(6):734–8.
145. Wang LJ, Zhang ZY, Yan XL, Yang W, Yan K, Xing BC. Radiofrequency ablation versus resection for technically resectable colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J Surg Oncol.* 15 ottobre 2018;16(1):207.
146. Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, Berber E. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *HPB.* dicembre 2018;20(12):1157–62.
147. Tanaka K, Shimada H, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after hepatic resection versus combined resection and microwave ablation for multiple bilobar colorectal metastases to the liver. *Surgery.* febbraio 2006;139(2):263–73.
148. Philips P, Groeschl RT, Hanna EM, Swan RZ, Turaga KK, Martinie JB, Iannitti DA, Schmidt C, Gamblin TC, Martin RCG. Single-stage resection and microwave ablation for bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg.* luglio 2016;103(8):1048–54.
149. Okuno M, Kawaguchi Y, De Bellis M, Vega EA, Huang SY, Ahrar K, Gupta S, Vauthey JN, Odisio BC. A new sequential treatment strategy for multiple colorectal liver metastases: Planned incomplete resection and postoperative completion ablation for intentionally-untreated tumors under guidance of cross-sectional imaging. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* febbraio 2021;47(2):311–6.
150. Xourafas D, Pawlik TM, Ejaz A, Dillhoff M, Abdel-Misih S, Tsung A, Cloyd JM. Impact of concomitant ablation on the perioperative outcomes of patients with colorectal liver metastases undergoing hepatectomy: a propensity score matched nationwide analysis. *HPB.* agosto 2019;21(8):1079–86.
151. Hellingman T, de Swart ME, Heymans MW, Jansma EP, van der Vliet HJ, Kazemier G. Repeat hepatectomy justified in patients with early recurrence of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* ottobre 2021;74:101977.
152. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, Choti MA, Aldrighetti L, Capussotti L, Pawlik TM. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg.* settembre 2009;250(3):440–8.
153. Tabchouri N, Gayet B, Okumura S, Donatelli G, Beaussier M, Bennamoun M, Louvet C, Fuks D. Recurrence patterns after laparoscopic resection of colorectal liver metastases. *Surg Endosc.* dicembre 2018;32(12):4788–97.
154. D'Amico FE, Finotti M, Vitale A, Bassi D, Alessandris R, Boetto R, Gringeri E, Cillo U. Laparoscopic and percutaneous microwave ablation to treat liver

- metastasis from colon cancer. A tool for long-term iterative strategy: results from a high volume center. *HPB*. 1 gennaio 2021;23:S803–4.
155. Odet J, Pellegrinelli J, Varbedian O, Truntzer C, Midulla M, Ghiringhelli F, Orry D. Predictive Factors of Local Recurrence after Colorectal Cancer Liver Metastases Thermal Ablation. *J Imaging* [Internet]. 2023;9(3). Disponibile su: <https://www.mdpi.com/2313-433X/9/3/66>
 156. Newhook TE, Tzeng CWD. Exposure for Hepatectomy. In: Vauthey JN, Kawaguchi Y, Adam R, curatori. *Colorectal Liver Metastasis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 23–8. Disponibile su: https://doi.org/10.1007/978-3-031-09323-4_3
 157. Mehrabi A, Abbasi Dezfouli S, Schlösser F, Ramouz A, Khajeh E, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Loos M, Strobel O, Müller-Stich B, Berchtold C, Mieth M, Klauss M, Chang DH, Wielpütz MO, Büchler MW, Hackert T. Validation of the ISGLS classification of bile leakage after pancreatic surgery: A rare but severe complication. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. dicembre 2022;48(12):2440–7.
 158. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. agosto 2004;240(2):205–13.
 159. Kelly ME, Fahy M, Bolger JC, Boland PA, Neary C, McEntee GP, Conneely JB. Correction to: Open versus laparoscopic liver resection of colorectal metastases: a meta-analysis of matched patient populations. *Ir J Med Sci*. giugno 2023;192(3):1543.
 160. Tinguely P, Dal G, Bottai M, Nilsson H, Freedman J, Engstrand J. Microwave ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases - A propensity score analysis from a population-based nationwide registry. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. marzo 2020;46(3):476–85.