

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

**Angélica Maria Lucchese**

**Metástases hepáticas não  
colorretais, não neuroendócrinas:  
análise da resposta à quimioterapia  
neoadjuvante e dos preditores de  
sobrevida**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre

2019

**Angélica Maria Lucchese**

**Metástases hepáticas não colorretais,  
não neuroendócrinas: análise da  
resposta à quimioterapia neoadjuvante  
e dos preditores de sobrevida**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientador: Dr. Antônio Nocchi Kalil

Co-orientador: Dr. Rene Adam

**Porto Alegre**

**2019**

Angélica Maria Lucchese

**Metástases hepáticas não colorretais, não neuroendócrinas:  
análise da resposta à quimioterapia neoadjuvante e dos preditores de  
sobrevida**

Orientador: Prof. Dr. Antônio Nocchi Kalil

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor.

Aprovada em \_\_\_ de \_\_\_ de \_\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. (Presidente)

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.

Porto Alegre

2019

## AGRADECIMENTOS

- Ao **Prof. Dr. Antônio Nocchi Kalil**, agradeço por ter aceito ser meu orientador e por ter me proporcionado contato com a medicina internacional. Agradeço pela confiança no meu trabalho e oportunidades que me proporciona. Tenho muito orgulho de poder trabalhar ao seu lado. Ao longo deste período, aprendi muito, muito mais do que medicina. Agradeço por ser um exemplo pessoal e profissional com alto nível de qualificação.
- Ao **Prof. Dr. Rene Adam**, agradeço por ter me recebido No Hôpital Paul Brousse em Paris, o que permitiu um grande crescimento profissional e pessoal. Agradeço por exigir continuamente a excelência. Tenho orgulho de poder ter tido a oportunidade de desenvolver um trabalho científico ao seu lado. Orgulho de ter operado (e aprendido) com aquele que é reconhecido como referência mundial na área.
- Ao **Prof. Dr. Plínio Carlos Baú**, o primeiro a acreditar no meu trabalho e com isso a me ajudar escolher os caminhos a serem percorridos, muito obrigada.
- À **Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre**, que proporciona o Programa de Pós-Graduação em Hepatologia com excelência na formação prestada e nos conhecimentos transmitidos.
- Ao **Corpo Docente** do Programa de Pós-Graduação em Hepatologia, com quem tive o privilégio de conviver, admirar e aprender.
- Aos meus **colegas de Pós-Graduação**, tanto no **Brasil** quanto na **França**, com quem dividi momentos de desafio e aprendizagem.
- Aos meus queridos **irmãos** Iara, Ionara, Inara e Alexandre, pelo carinho, paciência e incentivo.
- Aos meus **pais**, que sempre me incentivaram a alcançar caminhos cada vez mais distantes.
- Aos **pacientes** que participaram desta pesquisa, pois sem eles nenhuma destas páginas poderiam ser escritas, perderiam o sentido.
- A todas as **pessoas que contribuíram** para a concretização desta tese, o meu profundo e sentido agradecimento.

## RESUMO

Indicações para ressecção cirúrgica de metástases hepáticas não colorretal, não neuroendócrina (NCNNE) não são claras. Fatores que predizem quais pacientes serão beneficiados pela ressecção são necessários. Foi analisada a influência da resposta à quimioterapia neoadjuvante e os outros fatores prognósticos conhecidos no resultado após a cirurgia. Foram analisados retrospectivamente 245 pacientes submetidos à ressecção hepática por metástases hepáticas NCNNE que receberam quimioterapia neoadjuvante em um único centro. Realizada análise de sobrevida comparando pacientes com regressão da doença e doença estável àqueles com doença progressiva. Os pacientes foram classificados de acordo com a presença de doença extra-hepática (DEH): sem DEH, DEH "controlada" ou DEH "não controlada". A ressecção hepática foi realizada em 199 pacientes (81,2%) após resposta parcial ou completa à quimioterapia ou estabilização da doença (Grupo 1) e 46 pacientes (18,8%) após a progressão do tumor (Grupo 2). O grupo 2 apresentou pior sobrevida que o grupo 1 (23,4% vs. 50,4% aos 5 anos,  $p = 0,004$ ). A mediana de sobrevida foi de 5,3 anos para pacientes sem DEH, 2,9 anos para pacientes com DEH "controlada" e 0,6 anos para pacientes com DEH "não controlada" ( $p = 0,004$ ). Na análise multivariada, margens de ressecção, resposta à quimioterapia e DEH foram preditores independentes de sobrevida global, independentemente do local primário. O curso das metástases hepáticas NCNNE é influenciado não apenas pela resposta à quimioterapia, mas também pela ressecção completa das lesões hepáticas e pelos focos extra-hepáticos concomitantes. Pacientes que apresentam doença metastática responsiva ou controlada devem ser considerados à ressecção cirúrgica. Para aqueles com metástases hepáticas ou extra-hepáticas não controladas, o papel da cirurgia é questionável.

**Palavras Chave:** Metástases hepáticas, fatores prognósticos, quimioterapia neoadjuvante, doença extra-hepática.

## **ABSTRACT**

Indications for surgical resection of non-colorectal, non-neuroendocrine (NCNNE) liver metastases are unclear. Factors predicting which patients will benefit from resection are necessary. It was analyzed the influence of response to neoadjuvant chemotherapy and the others known prognostic factors on outcome after surgery. It was retrospectively analyzed 245 patients undergoing hepatic resection for NCNNE liver metastases who received neoadjuvant chemotherapy at a single center. It was performed survival analysis comparing patients with disease regression and stable disease to those with progressive disease. The patients were classified according to the presence of extra-hepatic disease (EHD): no EHD, "controlled" EHD, or "non-controlled" EHD. Hepatic resection was performed in 199 patients (81.2%) after partial or complete response to chemotherapy or disease stabilization (Group 1) and 46 patients (18.8%) after tumor progression (Group 2). Group 2 had worse survival than Group 1 (23.4% vs. 50.4% at 5 years,  $p = 0.004$ ). The median survival was 5.3 years for patients without EHD, 2.9 years for patients with "controlled" EHD, and 0.6 years for patients with "non-controlled" EHD ( $p = 0.004$ ). On multivariate analysis, resection margins, chemotherapy response, and EHD were independent predictors of overall survival, regardless of primary site. The course of the NCNNE liver metastases is influenced not only by the response to chemotherapy but also by complete resection of liver lesions and concomitant extrahepatic foci. Patients presenting with responsive or controlled metastatic disease should undergo surgical resection. For those with uncontrolled hepatic or extrahepatic metastases the role of surgery is highly questionable.

**Key words:** Liver metastases, prognostic factors, neoadjuvant chemotherapy, extra hepatic disease.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Características dos pacientes submetidos a ressecção hepática por metástases de origem NCNNE após quimioterapia neoadjuvante.....25

TABELA 2: Tumores Primários e características quimioterápicas dos pacientes submetidos à ressecção hepática por metástases hepáticas não colorretal, não neuroendócrina após quimioterapia neoadjuvante.....26

TABELA 3: Características dos pacientes e dos tumores de acordo com a resposta à quimioterapia pré-operatória em pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas não-colorretal não-neuroendócrina.....28

TABELA 4: Fatores prognósticos da sobrevida global de pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE após quimioterapia neoadjuvante.....31

TABELA 5: Fatores prognósticos da sobrevida livre de doença de pacientes submetidos à ressecção hepática por metástase hepática NCNNE após quimioterapia neoadjuvante.....32

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Sobrevida e mortalidade pós-operatórias de pacientes com metástases hepáticas NCNNE submetidos a ressecção.....14

QUADRO 2: Fatores prognósticos mais frequentes de pacientes com metástases hepáticas NCNNE submetidos a ressecção de acordo com o número de estudos em que foram identificados.....17

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Sobrevida global dos pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE.....29
- FIGURA 2 - Sobrevida livre de doença de todos os pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE.....30
- FIGURA 3 - Sobrevida global dos pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE de acordo com a resposta à quimioterapia.....33
- FIGURA 4 - Sobrevida livre de doença dos pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE de acordo com a resposta à quimioterapia.....34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MCR	Metástase colorretal
NCNNE	Não colorretal, não neuroendócrino
DHE	Doença extra-hepática
EHD	Extra hepatic Disease
SG	Global survival
OS	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
DFS	Disease free survival
R0	Ressecção com margens macroscópicas e microscópicas livres
R1	Ressecção com margens macroscópicas livres e microscópicas comprometidas
R2	Ressecção com margens macroscópicas e microscópicas comprometidas
NS	Não significativo
HR	Hazard ratio

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Racional Biológico.....	12
1.2 Sobrevida.....	13
1.3 Fatores prognósticos.....	16
1.3.1 Resposta à Quimioterapia como fator de risco.....	18
1.3.2 Doença extra-hepática como fator de risco.....	19
2. JUSTIFICATIVA.....	21
3. OBJETIVOS.....	22
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	23
4.1 Análise estatística.....	24
5. RESULTADOS.....	25
5.1 Sobrevida global e sobrevida livre de doença.....	29
5.2 Preditores de sobrevida global e de sobrevida livre de doença.....	30
6. DISCUSSÃO.....	35
7. CONCLUSÕES.....	38
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	39
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
10. ANEXO A – Ficha para coleta de dados.....	45
11. ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e esclarecido.....	48
12. ANEXO C – Artigo final.....	50

## INTRODUÇÃO

Uma das primeiras grandes séries de casos examinando a ressecção hepática por tumores secundários foi publicado em 1978 por James Foster(1). O autor visitou pessoalmente 98 hospitais norte-americanos para coletar os dados dos pacientes. Analisando mais de 400 casos, Foster concluiu que *“a excisão local de tumores metastáticos pode alcançar a cura clínica em alguns pacientes. A razão risco/benefício da ressecção hepática por tumores secundários parece estar mudando em favor do benefício para casos selecionados de sítio primário colorretal. No presente, a ressecção hepática por metástases de tumores de pâncreas, mama, pulmão, estômago, rins, órgãos reprodutores e pele (melanoma) não pode ser recomendada”*(1). Esse estudo foi importante ao demonstrar resultados favoráveis à ressecção hepática por tumores secundários, trilhando um caminho a ser percorrido por diversos pesquisadores no intuito de esclarecer o real benefício da cirurgia nesse contexto clínico.

Se observarmos exclusivamente os estudos com pacientes com metástases hepáticas de origem colorretal (MCR), percebe-se um aumento da sobrevida ao longo dos anos. No ano de 1984 a história natural dos pacientes com metástase hepática solitária não submetidos a ressecção cirúrgica era de uma mediana de sobrevida de vinte meses(2). Em 2015 pacientes submetidos a ressecções completas apresentaram taxas de sobrevida de 40% e 25% em cinco anos e dez anos, respectivamente(3). Atualmente, o tratamento cirúrgico dos implantes hepáticos de origem colorretal apresenta benefício incontestável, sendo discutidas diferentes técnicas para aumentar a ressecabilidade(3). Esse expressivo aumento nas curvas de sobrevida se deve não somente à ressecção das lesões hepáticas como também à melhoria nos métodos diagnósticos e nos tratamentos quimioterápicos(4).

Com o reconhecido benefício da ressecção hepática por metástases de origem colorretal passou-se a estudar separadamente pacientes com metástases de origem não colorretal. Ao longo dos anos, outro grupo se destacou dos demais, o dos pacientes com metástases de tumores neuroendócrinos. Com a ressecção hepática foi demonstrada redução na incidência dos sintomas relacionados à doença e comprovado aumento na sobrevida de 61% para 76% em cinco anos(5, 6). Atualmente existe indicação de cirurgia citorrredutora e de hepatectomia total (transplante hepático) como formas de tratamento para esses pacientes(7, 8).

Com o comprovado benefício da ressecção cirúrgica para metástases de origem colorretal e neuroendócrina, as metástases dos demais sítios primários são estudadas atualmente como metástases de origem não colorretal e não neuroendócrina (NCNNE). A ressecção das lesões hepáticas nesses casos tem sido proposta com resultados animadores, mas ainda com pequenas séries de casos e sem um papel claramente definido(9). O agrupamento de diferentes sítios primários deve-se em grande parte devido à relativa raridade de metástases exclusivas para o fígado oriundas dos demais sítios primários e à necessidade de número de casos maior para efeito de análise de sobrevida. Discute-se a heterogeneidade dos tumores primários, dificuldade em sua seleção e a falta de centralização em centros de grandes volumes(10). Apesar de a doença hepática representar doença avançada e com disseminação hematogênica, os resultados mais recentes sugerem que a combinação de cirurgia com quimioterapia é útil, aumentando a sobrevida(9). É consenso entre os especialistas que nem todos os pacientes metastáticos irão se beneficiar da ressecção e sim apenas um seleto grupo de pacientes com determinadas características. Estudos que analisam fatores que influenciam a sobrevida trazem à luz quais são as características que determinam o prognóstico, permitindo-nos assim selecionar os casos com potencial benefício cirúrgico(9).

### **Racional biológico**

Nos casos de tumores de origem colorretal, acredita-se que a via de disseminação hepática ocorre através do sistema portal ou dos canais linfáticos abdominais, e por esse motivo a doença hepática é considerada por muitos autores como um dos estágios de doença locorregional(11, 12). O racional permissivo para ressecção hepática nesses casos seria de que os pacientes possuiriam doença confinada ao abdômen. Portanto, adequado tratamento do sítio primário combinado com a ressecção hepática poderia prover uma chance de cura. Esse racional exige cuidado ao se analisar as outras metástases, as de origem extra-abdominal. Acredita-se que as metástases de tumores não abdominais chegam ao fígado via circulação sistêmica, implicando que sítios extra-abdominais sejam tratados como doença sistêmica e que sítios extra-hepáticos poderiam ter igual probabilidade de estarem envolvidos. Com base nesse racional, a ressecção hepática dos tumores NCNNE tem sido avaliada com cautela(11).

Em 1889 Stephen Paget introduziu a hipótese conhecida como “*seed and soil hypothesis*”, ou seja, a hipótese da semente e do solo. Após examinar 735 cadáveres de mulheres com câncer de mama Paget concluiu que as metástases não ocorrem por um evento ao acaso, mas que algumas células tumorais (a semente) crescem preferencialmente em um microambiente de órgãos selecionados (o solo), e que as metástases ocorrem apenas quando um semente apropriada é implantada em um solo adequado (apud (13).

Há pouco mais de dez anos, o conceito de “nicho pré-metastático” para metástases viscerais foi introduzido por Kaplan et al. (2005)(14), comprovando a hipótese inicial de Paget. O grupo comprovou que fatores secretados pelo tumor primitivo induz mudanças em componentes da matriz extracelular do órgão-alvo via produtos secretados pela medula óssea. Essa mudança gera um ambiente mais receptivo, para que as células do tumor inicial possam então se instalar no órgão-alvo, ou seja, cria-se um microambiente receptivo para os implantes metastáticos. A habilidade das células em se adaptar a um microambiente estrangeiro dramaticamente diferente do tecido de origem exige que o “solo seja cultivado” para que a colonização e o crescimento de metástases produtivas possam ocorrer. Estudos posteriores reforçaram esse conceito, demonstrando diferentes rotas e cascatas envolvidas nesse processo(15, 16).

Apesar do conceito de nicho pré-metastático corroborar o conhecimento de que a neoplasia metastática é uma doença sistêmica, ele valida a possibilidade de um tumor distante apresentar apenas um sítio de manifestação metastática, por ter provocado alterações receptivas em apenas um órgão. Nesse caso, a diminuição da carga tumoral poderia modificar profundamente as defesas do hospedeiro em favor do reconhecimento das células tumorais, justificando a ressecção da doença metastática e o potencial controle da doença por prazo prolongado(12, 17, 18).

### **Sobrevida**

Após o conhecimento de que ressecção hepática traz benefício para o paciente com metástases de origem colorretal e de origem neuroendócrina, diversos estudos analisando apenas metástases de origem NCNNE foram publicados. A Tabela 1 apresenta de forma resumida um histórico das publicações com mais de vinte pacientes de ressecções hepáticas por metástases NCNNE entre os anos 2000 e

2017 e as respectivas sobrevidas encontradas. Observa-se que a sobrevida em cinco anos na década de 2000 variou entre 19% e 38,5%, com mortalidade variando de 0% a 4%. Na década seguinte, 2010 em diante, a sobrevida em cinco anos variou entre 25,6% a 61%, e a mortalidade pós-operatória entre 0,7% e 2%. A progressiva melhora dos resultados, com evidente aumento da sobrevida e paralela diminuição do risco cirúrgico, foi também observada no contexto colorretal e atribuída por diferentes autores a melhores técnicas quimioterápicas, cirúrgicas e diagnósticas, e no caso dos tumores NCNNE a uma melhor seleção dos pacientes candidatos a ressecção(4, 19, 20).

Quadro 1 – Sobrevida e mortalidade pós-operatórias de pacientes com metástases hepáticas NCNNE submetidos a ressecção.

<b>AUTOR</b>	<b>DATA</b>	<b>No</b>	<b>Mort Op*</b>	<b>Sobrevida em 5 anos</b>
Hamy(21)	2000	35	3%	27%
van Ruth(22)	2001	28	0	35%
Ercolani(23)	2005	83	0	34,3%
Yedibela(24)	2005	162	4%	26%
Weitz(25)	2005	141	0	28%
Cordera(26)	2005	64	2%	30%
Adam(11)	2006	1.452	2%	36%
Earle(27)	2006	95	2,1%	35%
Lendoire(28)	2007	106	1,8%	19%
Reddy(29)	2007	82	4%	37%
O'Rourke(30)	2008	102	1%	38,5%
Lehner(31)	2009	242	2%	28%
Schmelzle(32)	2009	44	6,8%	20%
Marudanayagam(33)	2010	65	NR	25,6%
Groeschl(19)	2012	420	2%	31%
Kalil(20)	2013	94	4%	55%
Takemura(34)	2013	145	1,4%	41%
Hoffmann(35)	2015	150	0,7%	42%
Martel(36)	2015	52	0	58%

Schiorgens(37)	2016	167	NR	49% (3a)
Parisi(38)	2016	39	NR	28%
Gandy(39)	2017	48	2%	61%

\*Mort Op: mortalidade pós-operatória. NR: não registrado

A maior série sobre metástases hepáticas de origem NCNNE foi publicada por Adam et al. em 2006(11). Os autores analisaram 1.452 pacientes, operados entre 1983 a 2004 em 41 centros hepatobiliares franceses. Foi reportada uma sobrevida de 36% em cinco anos e de 23% em dez anos. Os próprios autores afirmam que, apesar de esses resultados serem semelhantes aos encontrados para ressecção de metástases de origem colorretal, existem diferenças importantes entre esses dois grupos de pacientes. Primeiro, é provável que os pacientes ressecados com metástases NCNNE são mais selecionados, principalmente devido à maior raridade na ocorrência de metástases hepáticas exclusivas. Segundo, enquanto é quase impossível um paciente com metástases de origem colorretal atingir sobrevida em cinco anos sem a ressecção hepática, o benefício específico na sobrevida do tratamento cirúrgico das metástases NCNNE é difícil de diferenciar do tratamento quimioterápico ou da história natural da doença. Afirmam ainda que, apesar de se tratar de um grande número de pacientes incluídos no estudo, trata-se apenas de uma fração dos pacientes com metástases hepáticas de origem NCNNE. Contudo, pela inclusão de 41 centros cirúrgicos diferentes, esses resultados podem representar bem a prática clínica (11).

Em 2007, Reddy e al.(29), da Universidade de Duke – US, compararam desfechos entre metástases de neoplasia NCNNE (82 pacientes), de neoplasia colorretal (245 pacientes) e de tumores neuroendócrinos (33 pacientes). Apresentaram semelhante morbidade (30%, 42% e 42%, respectivamente) e mortalidade pós-operatórias (4%, 4% e 9%, respectivamente) entre os grupos. A sobrevida observada em três anos foi de 61%, 57% e 75% para NCNNE, MCR e neuroendócrino, respectivamente. Os autores afirmam que, para se atingir semelhantes sobrevidas, os pacientes com metástases de origem NCNNE são altamente selecionados. Eles observaram que os pacientes com metástase NCNNE que foram ressecados com mais de seis meses de intervalo após a descoberta das metástases hepáticas evoluíram com melhores sobrevidas. Afirmam que o atraso na ressecção hepática permite o reconhecimento

da doença mais agressiva. Isso enfatiza a importância do “teste do tempo” na avaliação de pacientes candidatos a ressecção hepática por tumores NCNNE(29).

Mais recentemente, em 2012, Groeschl et al.(19) publicaram a análise de 420 pacientes operados em um único centro norte-americano por metástases de origem NCNNE entre 1990 e 2009. Observaram baixa mortalidade (2%) e uma sobrevida global em cinco anos de 31%. Concluem que, apesar da presença de metástases hepáticas em pacientes com neoplasia NCNNE representar doença avançada, a hepatectomia pode trazer benefícios quando apropriadamente indicada.

Em 2017, um grupo australiano publica a série com maior sobrevida descrita até então(39). Foram 48 pacientes submetidos a hepatectomia por um único cirurgião, entre os anos de 2007 e 2014. Observaram que 61% dos pacientes estavam vivos após cinco anos da ressecção. Os autores recomendam que o número de pacientes considerados para uma cirurgia como adjuvante à quimioterapia *standard* deveria ser aumentado e que uma abordagem menos seletiva deveria ser aplicada. Eles recomendam que são aptos para a cirurgia os pacientes com adequado controle do sítio primário e após o emprego de todos os métodos de imagem disponíveis para excluir doença extra-hepática irressecável(39).

O grande desafio está em estabelecer em quais casos a ressecção trará benefício. A seleção do paciente parece ser a “chave”. Fatores associados a sobrevida foram identificados, na tentativa de melhor estabelecer as indicações cirúrgicas(9). Foram descritos fatores associados: as características do tumor primitivo, as características das lesões hepáticas e sua temporalidade em relação ao primário, as características dos tratamentos propostos e os resultados cirúrgicos(11).

### **Fatores prognósticos**

Em 2017, Takemura et al. revisaram os dez maiores estudos com mais de cem pacientes submetidos a hepatectomia por metástases NCNNE. A Tabela 2 ilustra os fatores prognósticos identificados pelos autores e divididos pela frequência de estudos que foram associados a pior prognóstico. Nessa análise, dentre todos os fatores prognósticos, as margens cirúrgicas comprometidas foram o fator de risco mais comumente associado a pior prognóstico, presente como significativo em seis estudos(9).

Quadro 2 – Fatores prognósticos mais frequentes de pacientes com metástases hepáticas NCNNE submetidos a ressecção de acordo com o número de estudos em que foram identificados

<b>3 – 6 estudos</b>	<b>2 estudos</b>	<b>Apenas 1 estudo</b>
- Margens de ressecção	- Diâmetro da lesão metastática	- > 3 metástases
- Tumor primário	- Histologia (escamosa)	- Sincronicidade
- Doença extra-hepática	- Complicações pós-op.	- Idade
- Intervalo entre a ressecção do primário e da metástase		- Hepatectomia maior
		- Invasão linfovascular
		- Histologia (estromal)

Fonte: Takemura et al.(9).

Com relação ao sítio do tumor primário, Bresadola et al. (2011)(40), em análise multivariada, identificaram os tumores de origem gastrointestinal (GI) vs não gastrointestinal como fator prognóstico independente(40). Ercolani et al. (2005)(23) encontraram resultado semelhante, tumores GI como sendo os de pior prognóstico(23).

No estudo de Adam et al. (2005)(41), os autores subdividem os pacientes em três grupos conforme o prognóstico esperado, não sendo possível alocar no mesmo grupo todos os tumores do trato GI(41):

- Grupo 1, com sobrevida em cinco anos > 30% = ampola de vater, delgado, ovário, rins, mama, adrenal, testículo, útero e indeterminado.
- Grupo 2, com sobrevida em cinco anos de 15-30% = duodeno, estômago, pâncreas, melanoma (coroide e cutâneo).
- Grupo 3, com sobrevida em cinco anos < 15% = canal anal, cardia, esôfago, pulmão e otorrino.

Características objetivas das lesões como tamanho e número foram identificadas como fator prognóstico em um ou dois estudos. Características com relação a biologia tumoral, como tempo de intervalo entre o tratamento do tumor primário e o desenvolvimento da metástase e a histologia tumoral, aparecem mais frequentemente como fator prognóstico.

Adam et al. (2006) desenvolveram um escore de risco baseado em análise multivariada dos fatores prognósticos de sua coorte. Os pacientes foram agrupados em alto, intermediário e baixo risco de acordo com a pontuação de fatores de risco(11).

Em 2007, o grupo argentino de Lendoire et al.(28) avaliaram o escore, apesar de estratificarem os pacientes em grupos parecidos, os resultados prognósticos do grupo intermediário diferiram(28). Em 2015, Hoffmann et al.(35) analisaram a aplicabilidade do escore em 150 pacientes. Os autores encontraram semelhantes sobrevidas de acordo com os grupos, mas não relacionaram o escore com recidiva tumoral. Os autores concluem que o escore é mais útil como preditor de comportamento indolente do tumor do que preditor de potencial de cura(35). A crítica realizada pelo próprio autor do escore é que alguns fatores de risco podem ter tido algum prejuízo na análise por haver muitos dados faltantes, especificamente os dados sobre a resposta à quimioterapia(41).

### **Resposta à quimioterapia como fator de risco**

A importância prognóstica da resposta à quimioterapia neoadjuvante foi estudada em metástases de neoplasia colorretal. Estudos em câncer colorretal indicam que a ressecção de metástases hepáticas quando a doença está em progressão na vigência de quimioterapia está associada a um pior prognóstico(42). Hoffmann et al.(35) e Reddy et al.(29) analisaram a realização de quimioterapia neoadjuvante (sim ou não) como fator prognóstico, mas não a resposta à quimioterapia realizada. Nesses dois estudos não encontraram significância(29, 35).

Em 2001, Van Ruth et al.(22), observaram melhor resultado quando se tinha resposta positiva à quimioterapia antes da ressecção, porém não foi possível a realização de análise de sobrevida comparativa devido ao número de casos (35 pacientes).

Em 2008, O'Rourke et al.(30), afirmaram que com relação a resposta à quimioterapia os dados eram incompletos e foram excluídos(30).

Observa-se que a importância prognóstica da resposta à quimioterapia neoadjuvante no grupo de pacientes candidatos a ressecção hepática por metástases NCNNE ainda não está definida(5). A complexidade dessa situação clínica tem aumentado com o aumento da necessidade de se integrar a resposta à quimioterapia no processo de tomada de decisão. O que muitas vezes ocorre na prática clínica é que a cirurgia hepática para metástases NCNNE é considerada quando a doença metastática estiver controlada pelo teste do tempo ou respondendo a terapia sistêmica(38). Porém, essa prática é realizada por uma extrapolação do conhecimento das metástases de origem colorretal, sem que haja respaldo em evidência científica.

### **Doença Extra-Hepática (DEH) como fator de risco**

Experiências iniciais com ressecção de metástases de origem colorretal identificaram pacientes com DEH como tendo pior prognóstico(43). Por esse motivo a presença de DEH concomitante nesses pacientes tem sido considerada contraindicação à cirurgia hepática por alguns cirurgiões. Em publicação recente, observou-se que o número total de metástases teve um efeito prognóstico, não sua localização(44). Além disso, vários autores relataram taxas de sobrevivência após a ressecção estagiada de metástases colorretais para ambos fígado e pulmão, semelhante ao observado após ressecção hepática em pacientes sem DEH(43). Atualmente, embora reconhecido como fator de pior prognóstico, a presença concomitante de DEH não é mais considerada uma contraindicação absoluta à cirurgia no contexto das metástases hepáticas colorretais(43).

Em 2005, Ercolani et al.(23) descreveram a análise de 142 pacientes operados por metástases hepáticas NCNNE. Nessa coorte, a presença de doença extra-hepática durante a avaliação pré-operatória foi considerada contraindicação absoluta a ressecção. No caso do paciente submetido a cirurgia para ressecção e em que se diagnosticavam outros sítios metastáticos no transoperatório, a cirurgia era abortada(23).

Lang et al.(45) avaliaram a ressecção hepática em pacientes com e sem DEH. Nos pacientes sem doença extra-hepática no momento da ressecção as médias de sobrevida foram 32 e 7 meses para ressecções R0 e R1, respectivamente. Para os pacientes com DEH no momento da ressecção as médias de sobrevida foram 24 e 8 meses para ressecções R0 e R1, respectivamente. Os autores sugerem que não a presença de tumor extra-hepático, mas sim a possibilidade de uma ressecção R0 foi mais decisiva para o prognóstico após a ressecção hepática(45).

Hoffmann et al (35), Reddy et al (29) e Weitz et al (25) avaliaram a presença de doença extra-hepática (sim vs não) sem explicitar se foi concomitante a lesão hepática nem se houve tratamento proposto. Nesses estudos a presença de DEH não teve efeito prognóstico em análise de sobrevida(25, 29, 35). Marudanayagam et al. (2011)(33) incluíram pacientes com doença extra-hepática ressecável (sim vs não) que tiveram suas metástases extra-hepáticas ressecadas no transoperatório da Hepatectomia. Os autores não observaram relação entre a sobrevida e a presença de DEH.

Por outro lado, os autores Schiergens et al. (2016)(37) identificaram a presença de DEH como fator prognóstico independente para reduzir tanto a sobrevida livre de doença (SLD) quanto a sobrevida global (SG). Os autores sugerem investigação pré-operatória detalhada a fim de excluir doença extra-hepática antes da cirurgia(37). Adam et al. (2006)(11) também detectaram a presença de DEH como fator de pior prognóstico. O que se observa nesses diferentes autores é que a doença extra-hepática foi considerada como presente vs ausente, sem especificar se se trata de doença previamente controlada ou ativa extra-hepática.

## **JUSTIFICATIVA**

As indicações de hepatectomia para tratamento de metástases de origem NCNNE ainda não estão claras. Diferentes fatores preditores de sobrevida auxiliam na seleção do candidato a ressecção cirúrgica. A importância prognóstica da resposta à quimioterapia neoadjuvante como preditor de sobrevida ainda não foi estudada nesse contexto.

Outro fator prognóstico com relevância clínica é a presença de doença extra-hepática. Muitas vezes a doença extra-hepática é analisada em estudos como presente vs ausente. Porém, sabe-se que em alguns casos a doença tem potencial de ser controlada, e em outros, não. Faltam estudos que analisem subgrupos separando os pacientes com doença extra-hepática controlada e não controlada.

## **OBJETIVOS**

### Primário:

1. Analisar a resposta à quimioterapia neoadjuvante como fator preditor de sobrevida nos pacientes com metástases de origem NCNNE submetidos a ressecção hepática.

### Secundários:

1. Analisar a presença de doença extra-hepática dividida em subgrupos (doença controlada/não controlada/em progressão);
2. Analisar os demais fatores prognósticos;
3. Analisar a morbidade e a mortalidade cirúrgica.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram analisados os pacientes operados no Hospital Paul Brousse em Villejuif – França, entre os anos de 1982 e 2016. O período de inclusão foi encerrado em julho de 2016 para permitir pelo menos um ano de seguimento. Dos 342 pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas NCNNE, 245 (71,6%) receberam quimioterapia pré-operatória. A fim de avaliar a resposta à quimioterapia, analisamos apenas o subgrupo de pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante, em um contexto multidisciplinar. Os pacientes foram revisados em reunião multidisciplinar a cada quatro a seis ciclos de quimioterapia para avaliar a resposta. Se a ressecção do tumor fosse possível, o paciente era submetido a cirurgia. Se houvesse progressão ou se as metástases hepáticas ainda eram irressecáveis, outra linha de quimioterapia era considerada. Dados relacionados ao tumor primário, metástases hepáticas e extra-hepáticas e acompanhamento do paciente foram coletados (Anexo A). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento da instituição, habilitando a instituição para realização de pesquisas com as informações do paciente, desde que resguardado o sigilo completo (Anexo B).

Na análise dos fatores de risco, todas as variáveis descritas na literatura revisada associadas a sobrevida foram avaliadas: idade, sexo, sítio do tumor primário, histologia, sincronicidade, intervalo de tempo entre a ressecção do tumor primário e o diagnóstico da metástase, número de lesões, tamanho da maior lesão, distribuição hepática das lesões (unilobular/bilobular), doença extra-hepática, resposta à quimioterapia neoadjuvante, número de linhas de quimioterapia, tipo de hepatectomia (menor/maior), complicações pós-operatórias e margens de ressecção.

Os sítios dos tumores primários foram classificados em gastrointestinais, pancreatobiliar, mama, ginecológico, urológico e outros. A resposta à quimioterapia foi avaliada por exames de imagem (tomografia abdominal e/ou ressonância magnética abdominal) e classificados de acordo com os critérios do RECIST 1.1.(46) em resposta completa (tumor desaparece), resposta parcial (diminuição de 30% ou mais), progressão da doença (aumento em 20% ou mais) ou doença estável (não diminuiu >30% nem aumentou > 20%). Os pacientes foram agrupados de acordo com os critérios RECIST 1.1 em: Grupo 1 = resposta completa ou parcial e doença estável; e Grupo 2 = doença progressiva. A justificativa para essa subdivisão foi baseada no

objetivo de diferenciar pacientes com doença progressiva daqueles que responderam à quimioterapia ou permaneceram estáveis.

As complicações cirúrgicas foram avaliadas de acordo com a classificação de Dindo-Clavien(47).

A presença de doença extra-hepática foi classificada em três categorias diferentes:

1. “Sem DEH”, pacientes sem doença extra-hepática;
2. “DEH controlado”, pacientes com doença extra-hepática conhecida considerada controlada por quimioterapia ou radioterapia até seis meses antes da cirurgia ou doença extra-hepática descoberta e ressecada durante a cirurgia para metástase hepática;
3. “DEH não controlado”, pacientes com doença extra-hepática descobertos no momento da cirurgia ou nos últimos trinta dias antes da cirurgia e não ressecados ou não previamente tratados.

Com relação a sincronicidade, se a metástase hepática ocorreu simultaneamente ao tumor primário foi considerada sincrônica, caso não tenha sido simultâneo foi considerada metacrônica. A ressecção de quatro segmentos ou mais foi considerada como hepatectomia maior (48). A idade foi categorizada em  $\leq 30$  anos, 30-60 anos e  $> 60$  anos.

### **Análise estatística**

Os resultados são expressos como média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana e variação (mínimo e máximo). Para comparação de frequências, teste qui-quadrado ou exato de Fischer foi usado quando apropriado. Sobrevida global (SG) foi definida como o tempo entre a ressecção de metástase e morte por qualquer causa. A sobrevida livre de doença (SLD) foi definida como o tempo entre a ressecção da metástase e a recorrência da doença, intra ou extra-hepática. Para análise SLD, pacientes com remanescentes neoplásicos macroscópicos não foram considerados (ressecção R2). As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e o teste de log-rank para comparação foram utilizados para análise univariada dos fatores prognósticos. Fatores com significância univariada  $\leq 0,25$  foram selecionados para análise multivariada usando modelos de riscos proporcionais de Cox. Um valor de  $p < 0,05$  foi definido como significativo. A análise estatística foi realizada com o IBM SPSS Statistics para Macintosh, versão 23.0.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, 245 pacientes com metástases hepáticas NCNNE foram submetidos a hepatectomia com intenção curativa após receberem quimioterapia neoadjuvante. As características básicas dos pacientes são apresentadas na Tabela 3. A idade mediana ao diagnóstico de metástase hepática foi de 51 anos (17-80 anos). Os locais mais frequentes dos tumores primários foram gastrointestinais e mama. A histologia do tumor indicou que 82,9% eram adenocarcinomas. Complicações maiores, definidas como classe III de Dindo-Clavien e superiores, ocorreram em 11,8% dos pacientes. A taxa de mortalidade em 90 dias foi de 2%, e o tempo médio de seguimento foi de 36,1 meses.

Tabela 1 – Características dos pacientes submetidos à ressecção hepática por metástases de origem NCNNE após quimioterapia neoadjuvante.

<b>Total de Pacientes, N</b>	<b>245</b>
<b>Idade, mediana (mín-máx), anos</b>	51 (17-80)
<b>Feminino : Masculino</b>	185 : 60
<b>Sítio Primário, n (%)</b>	
Mama	142 (58%)
Gastrointestinal	33 (13,5%)
Urológico	20 (8,2%)
Pancreatobiliar	13 (5,3%)
Ginecológico	12 (4,9%)
Outro	25 (10,2%)
<b>Histologia, n (%)</b>	
Adenocarcinoma	203 (82,9%)
Estromal	10 (4,1%)
Sarcoma	8 (3,3%)
Epidermoide	7 (2,9%)
Melanoma	4 (1,6%)
Outros	13 (5,3%)
<b>Margens*, n (%)</b>	
R0	161 (65,7%)
R1	50 (20,4%)
R2	32 (13,1%)
<b>Resposta à Quimioterapia</b>	
Diminuição/Estável	199 (81,2%)
Progressão	46 (18,8%)

\*R0: ressecção cirúrgica completa com margens histológicas negativas; R1: margens microscópicas comprometidas de acordo com o patologista; R2: tumor macroscópico remanescente intraoperatório.

O intervalo mediano entre o diagnóstico da metástase hepática e a ressecção hepática foi de 9 (1–68) meses.

A Tabela 4 ilustra a distribuição dos tumores entre os grupos propostos e as características das quimioterapias por sítio primário dos pacientes. Observa-se que a maioria dos pacientes recebeu entre uma e duas linhas de quimioterapia antes da ressecção.

Tabela 2 – Tumores primários e características quimioterápicas dos pacientes submetidos à ressecção hepática por metástases hepáticas NCNNE após quimioterapia neoadjuvante.

<b>Tumor Primário</b>	<b>N (%)</b>	<b>Mediana do Número de Linhas de Quimioterapia (Intervalo)</b>
<b>Total</b>	<b>245 (100)</b>	<b>1,4 (1–6)</b>
<b>Mama</b>	<b>142 (58)</b>	<b>1 (1–6)</b>
<b>Gastrointestinal</b>	<b>33 (13,5)</b>	<b>1 (1–2)</b>
Câncer Anal	2 (0,8)	1,5 (1–2)
Junção Gastroesofágica	4 (1,6)	1
Duodenal	1 (0,4)	1
Estômago	18 (7,3)	1 (1–2)
Intestino delgado	3 (1,2)	1
Esôfago	2 (0,8)	1
Sarcoma de cólon	3 (1,2)	1 (1–2)
<b>Urogenital</b>	<b>20 (8,2)</b>	<b>1 (1–3)</b>
Adrenal	2 (0,8)	1
Testículo	7 (2,9)	2 (1–3)
Bexiga	3 (1,2)	1
Rins	7 (2,8)	1 (1–2)
Próstata	1 (0,4)	1
<b>Pancreatobiliar</b>	<b>13 (5,3)</b>	<b>1 (1–4)</b>
Ampola de Vater	1 (0,4)	1
Vesícula biliar	3 (1,2)	1
Pâncreas	8 (3,3)	1,5 (1–4)
Colédoco	1 (0,4)	2
<b>Ginecológico</b>	<b>12 (4,9)</b>	<b>1 (1–3)</b>
Útero	7 (2,9)	1 (1–3)
Ovários	5 (2)	1 (1–3)
<b>Outros</b>	<b>25 (10,2)</b>	<b>1 (1–3)</b>
Tireoide / Cabeça e Pescoço	5 (2)	1,5 (1–2)
Membros / Melanoma	5 (2)	1 (1–3)
Linfoma B / Baço / Retroperitoneal	5 (2)	2 (1–3)
Pulmões	6 (2,4)	1 (1–2)
Indeterminado	4 (1,6)	1,5 (1–2)

A ressecção hepática foi realizada em 199 pacientes após resposta parcial ou completa à quimioterapia ou estabilização da doença (Grupo 1). Outros 46 pacientes foram submetidos à ressecção hepática após a progressão do tumor (Grupo 2). Não houve diferença entre os grupos em relação às características basais dos pacientes, local do tumor primário, número de linhas de quimioterapia ou complicações pós-operatórias. No momento do diagnóstico, o tamanho e o número de lesões hepáticas foram semelhantes entre os grupos. As duas únicas variáveis que foram diferentes entre os dois grupos foram mantidas na equação final na análise multivariada para preditores de sobrevivência. Foram elas: a histologia, onde havia menos pacientes com tumores estromais no Grupo 1 do que no Grupo 2 (1,5% vs 15,2%,  $p = 0,003$ ); e as margens de ressecção, onde houve mais pacientes com ressecção cirúrgica completa no Grupo 1 do que no Grupo 2 ( $p = 0,01$ ) (Tabela 5).

Tabela 3 – Características dos pacientes e dos tumores de acordo com a resposta à quimioterapia pré-operatória em pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE.

	Resposta Parcial/Estável	Progressão	<i>p</i>
<b>Nº (%) de pacientes</b>	199 (81,2%)	46 (18,8%)	
<b>Idade, mediana (min-max) anos</b>	52 (17–80)	48 (30–71)	0,35
<b>Feminino : Masculino</b>	154 : 45	31 : 15	0,15
<b>Sítio Primário, n (%)</b>			0,42
Mama	121 (60,8%)	21 (45,7%)	
Gastrointestinal	24 (12,1%)	9 (19,6%)	
Urológico	14 (7%)	6 (13%)	
Pancreatobiliar	10 (5%)	3 (6,5%)	
Ginecológico	10 (5%)	2 (4,3%)	
Outro	20 (10,1%)	5 (10,9%)	
<b>Histologia, n (%)</b>			0,003
Adenocarcinoma	171 (85,9%)	32 (69,6%)	
Estromal	3 (1,5%)	7 (15,2%)	
Sarcoma	6 (3%)	2 (4,3%)	
Epidermoide	7 (3,5%)	0	
Melanoma	3 (1,5%)	1 (2,2%)	
Outros	9 (4,5%)	4 (8,7%)	
<b>Quimioterapia Neoadjuvante</b>			0,72
1ª linha	127 (66,1%)	30 (66,7%)	
2ª linha	46 (24%)	9 (20%)	
3ª linha	16 (8%)	5 (10,9%)	
<b>Intervalo entre o primário e a metástase ≤ 12m<sup>§</sup></b>	49 (24,9%)	16 (34,8%)	0,17
<b>Número de metástases</b>	2,58 ± 2,0	2,36 ± 1,9	0,50
<b>Metástases &lt; 3cm, n (%)</b>	69 (38,3%)	11 (25%)	0,09
<b>Metástases Extra-Hepáticas, n (%)</b>	130 (65,3%)	28 (60,9%)	0,56
<b>Estratégia de Ressecção, n (%)</b>			0,30
Antes do primário	15 (7,5%)	1 (2,2%)	
Sincrônica ao tumor primário	10 (5%)	3 (6,5%)	
Após o tumor primário	174(87,4%)	42 (91,3%)	
<b>Hepatectomia Maior (3 segmentos), n (%)</b>	90 (45,9%)	28 (60,9%)	0,06
<b>Tipo de Ressecção, n (%)</b>			0,07
Anatômica	76 (38,2%)	17 (37%)	
Não anatômica	75 (37,7%)	11 (23,9%)	
Anatômica + não anatômica	48(24,1%)	18 (39,1%)	
<b>Margens de Ressecção*</b>			0,01
R0	138 (70,1%)	23 (50%)	
R1	38 (19,3%)	12 (26,1%)	
R2	21 (10,7%)	11 (23,9%)	

<sup>§</sup>Intervalo entre o diagnóstico do tumor primário e o diagnóstico da metástase.

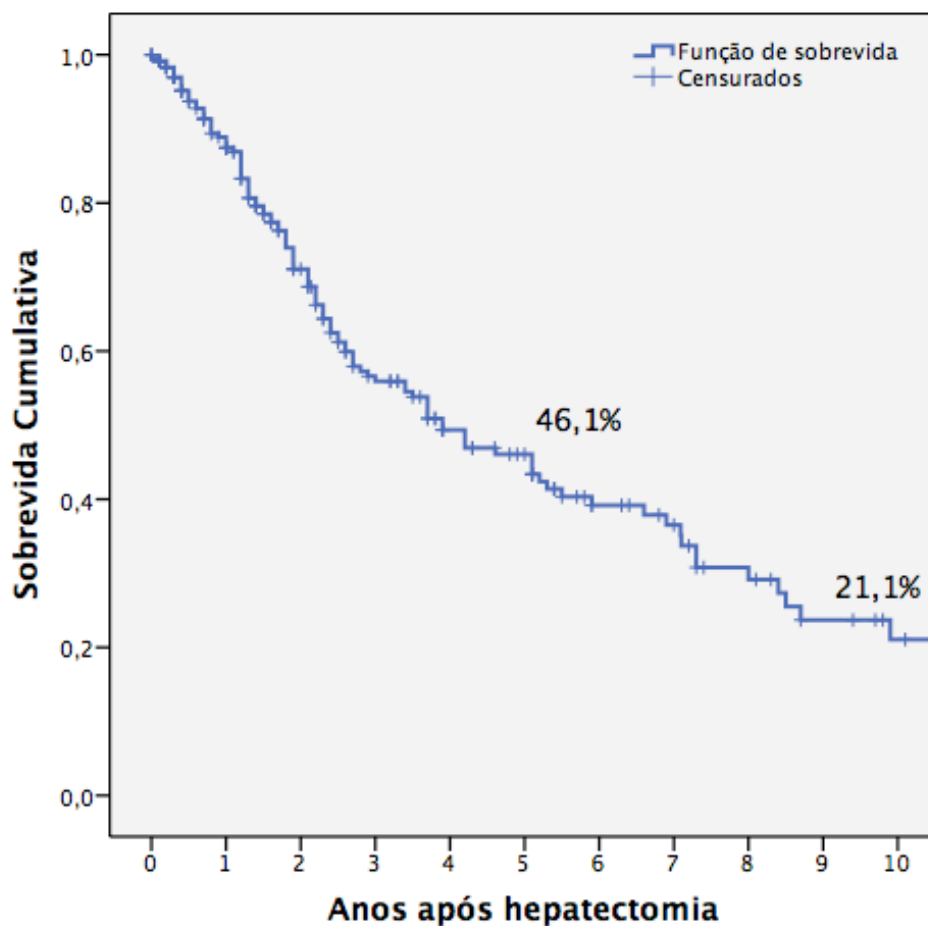
\*R0: ressecção cirúrgica completa com margens histológicas negativas; R1: margens microscópicas comprometidas de acordo com o patologista; R2: tumor macroscópico remanescente intraoperatório.

### Sobrevida global e sobrevida livre de doença

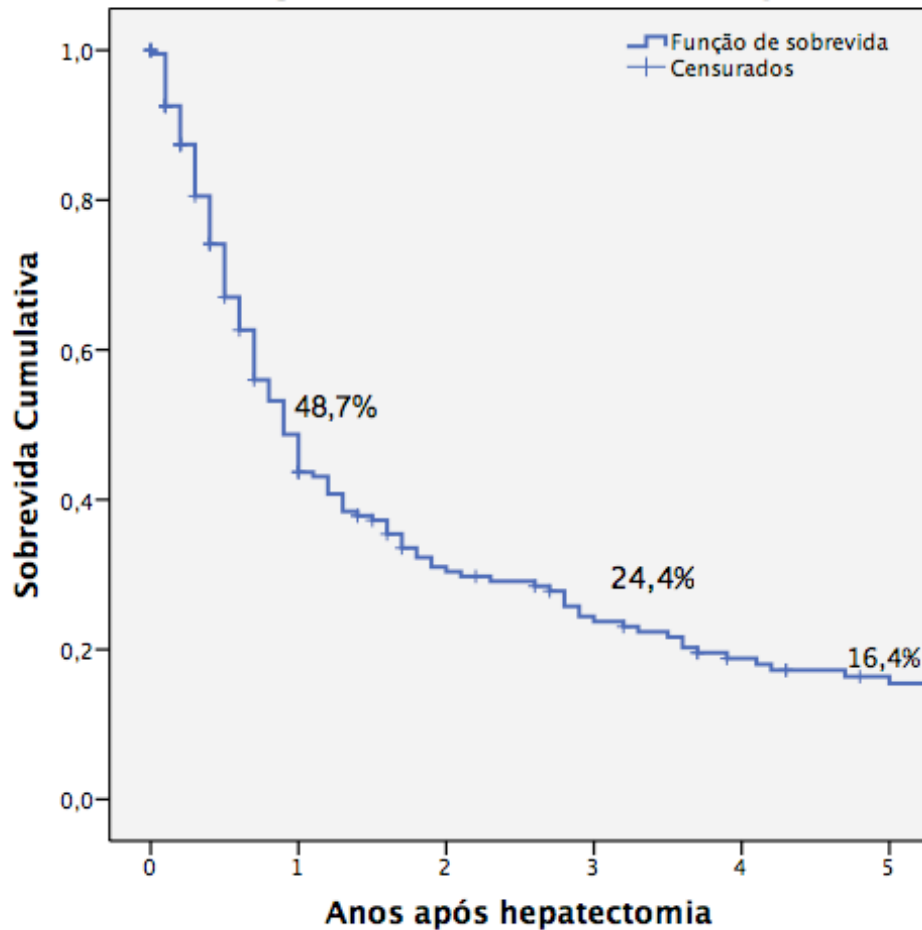
A taxa de SG de todos os pacientes foi de 46,1% em cinco anos e 21,1% em dez anos, com uma sobrevida mediana de 46,4 meses (Figura 1).

A sobrevida livre de doença dessa coorte foi de 24,4% aos três anos e 16,4% aos cinco anos, com mediana de 11,1 meses (Figura 2).

**Figura 1.** Sobrevida global dos pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE



**Figura 2.** Sobrevida livre de doença de todos os pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE



### **Preditores de sobrevida global e de sobrevida livre de doença**

Dos fatores prognósticos avaliados, a Tabela 6 ilustra a análise univariada e multivariada dos fatores com significância univariada  $\leq 0,25$ , incluindo sítio primário. A localização do tumor primário e a histologia não foram observados como preditores significativos de SG, mesmo na análise univariada. Em análise multivariada, margens macroscópicas positivas após ressecção, doença progressiva durante quimioterapia neoadjuvante e DEH não controlada permaneceram como preditores de pior SG.

Tabela 4 – Fatores prognósticos da sobrevida global de pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE após quimioterapia neoadjuvante.

<b>Fatores</b>	<b>Univariada</b>	<b>Multivariada</b>	<b>HR (CI 95%)</b>
	<b><i>p</i></b>	<b><i>p</i></b>	
<b>Sítio Primário, n (%)</b>	0,58	–	–
Mama			
Gastrointestinal			
Urológico			
Pancreatobiliar			
Ginecológico			
Outro			
<b>Histologia, n (%)</b>	0,25	0,41	
Adenocarcinoma			1,94 (0,45-8,39)
Estromal			0,69 (0,11-4,22)
Sarcoma			2,5 (0,39-16,43)
Epidermoide			2,92 (0,48-17,5)
Melanoma			Referência
Outros			1,18 (0,23-6,11)
<b>Doença Extra-Hepática</b>	< 0,001	0,004	
Não (Sem DEH)			0,21 (0,08-0,54)
Sim (Controlada)			0,28 (0,11-0,73)
Sim (Não controlada)			Referência
<b>Resposta à Quimioterapia</b>	0,003	0,004	
Diminuição/Estável			0,47 (0,28-0,78)
Progressão			2,1 (1,26-3,49)
<b>Tamanho da maior metástase</b>	0,14	NS	–
< 3cm			
≥ 3cm			
<b>Número de metástases</b>	0,25	NS	–
< 3 lesões			
≥ 3 lesões			
<b>Fígado Multinodular</b>	0,05	NS	–
Não			
Sim			
<b>Estratégia de Ressecção</b>	0,25	NS	–
Antes do primário			
Sincrônica ao tumor primário			
Após o tumor primário			–
<b>Margens*, n (%)</b>	< 0,001	0,002	–
R0			0,35 (0,19-0,63)
R1			0,35 (0,17-0,71)
R2			Referência

\*R0: ressecção cirúrgica completa com margens histológicas negativas; R1: margens microscópicas comprometidas de acordo com o patologista; R2: tumor macroscópico remanescente intraoperatório; HR: hazard ratio; CI: intervalo de confiança; NS: não significativo. DEH: doença extra-hepática.

Os preditores de sobrevida livre de doença com significância univariada  $\leq 0,25$  são apresentados na Tabela 7. O local da origem do tumor primário, a resposta à quimioterapia e o número de metástases no diagnóstico influenciaram a SLD.

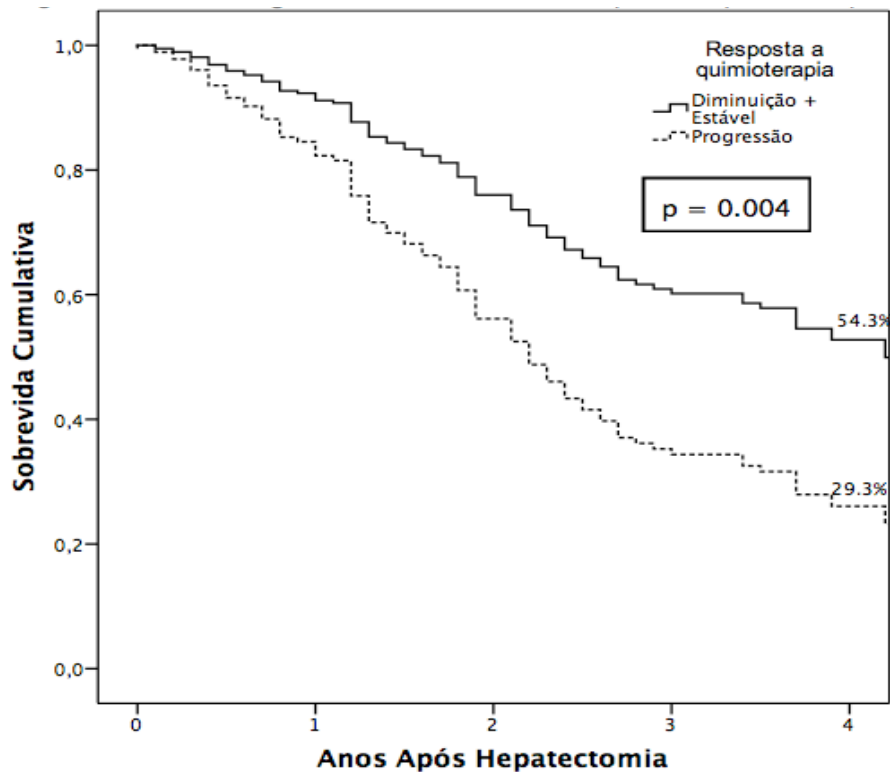
Tabela 5 – Fatores prognósticos da sobrevida livre de doença de pacientes submetidos à ressecção hepática por metástase hepática NCNNE após quimioterapia neoadjuvante.

<b>Fatores</b>	<b>Univariada</b>	<b>Multivariada</b>	<b>HR (CI 95%)</b>
	<b><i>p</i></b>	<b><i>p</i></b>	
<b>Sítio Primário, n (%)</b>	0,002	0.003	
Mama		< 0.0001	0,27 (0,14-0,52)
Gastrointestinal		0.001	0,25 (0,11-0,56)
Urológico		0.07	0,47 (0,21-1,07)
Pancreatobiliar		0.05	0,40 (0,15-1,02)
Ginecológico		0.003	0,22 (0,08-0,60)
Outro			Referência
<b>Histologia, n (%)</b>	0,13	0.22	
Adenocarcinoma			2,51 (0,68-9,25)
Estromal			3,15 (0,62-15,89)
Sarcoma			3,09 (0,64-14,70)
Epidermoide			2,90 (0,62-13,4)
Outros			0,90 (0,21-3,86)
Melanoma			Referência
<b>Doença Extra-Hepática</b>	0,10	0.16	0,76 (0,52-1,11)
Não (Sem DEH)			Referência
Sim (Controlada)			
<b>Resposta à Quimioterapia</b>	0,04	0.04	
Diminuição/ Estável			0,62 (0,39-0,98)
Progressão			Referência
<b>Distribuição (unilateral x bilateral)</b>	0,01	NS	–
Unilateral			
Bilateral			
<b>Número de metástases</b>	0,05	0.07	
< 3 lesões			0,72 (0,50-1,03)
≥ 3 lesões			Referência
<b>Sexo</b>	0,12	NS	–
F			
M			
<b>Tipo de Hepatectomia</b>	0,20	NS	–
Maior (> 3 segmentos)			
Menor ( $\leq$ 3 segmentos)			
<b>Sincronicidade</b>	0,01	NS	–
Sincrônico			
Metacrônico			

HR: hazard ratio; CI: intervalo de confiança; NS: não significativo.

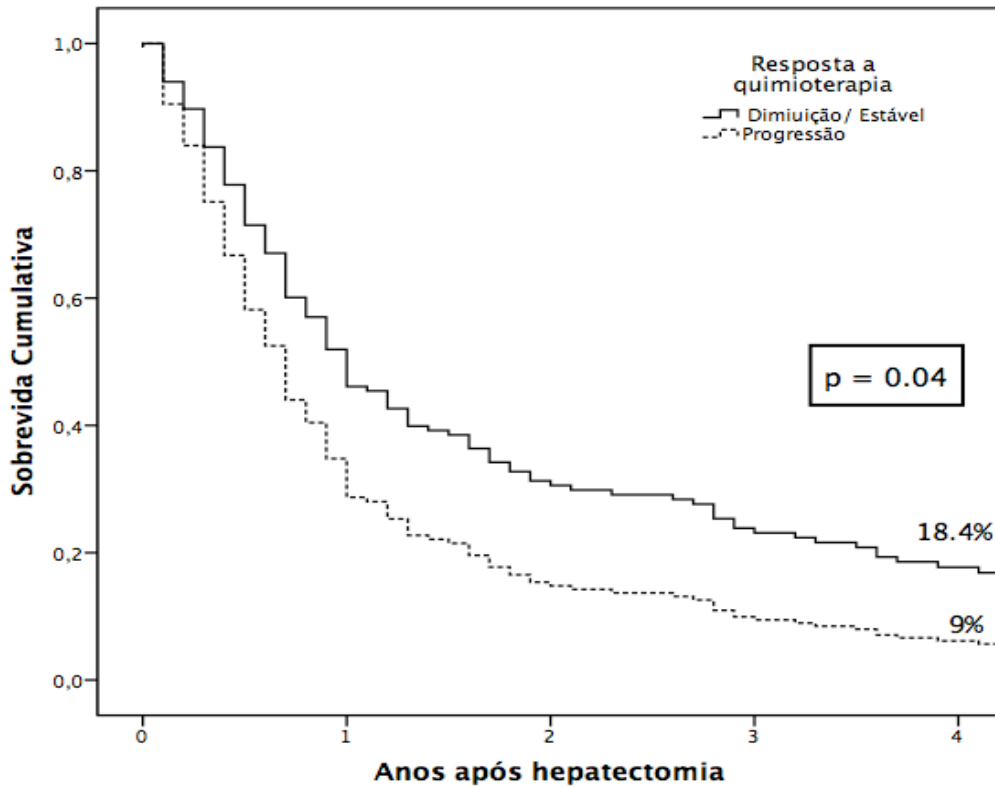
Com relação a resposta à quimioterapia, a sobrevida dos pacientes do Grupo 2, com doença progressiva após a quimioterapia, foi significativamente pior do que a sobrevida dos pacientes do Grupo 1 (23,4% vs 50,4% aos cinco anos,  $p = 0,004$ ) (Figura 3). A sobrevida livre de doença em três anos dos pacientes do Grupo 2 foi significativamente pior do que dos pacientes do Grupo 1 (25,7% vs 11,2%,  $p = 0,04$ ) (Figura 4).

Figura 3. Sobrevida global dos pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE de acordo com a resposta à quimioterapia



	N° Pts em Risco	1a	2a	3a	4a	5a
Diminuição + estabilização	199	150	104	73	56	46
Progressão	46	28	14	9	4	3

Figura 4. Sobrevida livre de doença dos pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas NCNNE de acordo com a resposta à quimioterapia



	N° Pts em Risco	1a	2a	3a	4a	5a
Diminuição + estabilização	176	77	45	32	22	16
Progressão	35	8	3	2	1	0

Com relação a doença extra-hepática, 87 apresentavam DEH e, destes, 79 tinham doença controlada por cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. A mediana da sobrevida global dos pacientes que não apresentaram DEH foi de 5,3 anos. A mediana da SG de pacientes com metástase extra-hepática controlada foi de 2,9 anos e, entre os pacientes com DEH não controlada, foi de 0,6 anos ( $p = 0,004$ ). Pacientes sem DEH tiveram um SLD de 12,1 meses, e aqueles com DEH controlada tiveram um SLD de 8,8 meses ( $p = 0,16$ ).

## DISCUSSÃO

Esse estudo examinou a ressecção hepática por metástases de origem NCNNE com o objetivo de agregar informações na tomada de decisão quanto à ressecabilidade dessas lesões. Os resultados confirmam que a ressecção hepática nesses pacientes pode ser realizada de forma segura, com morbidade (11,8%) e mortalidade (2%) comparáveis às de metástases hepáticas de origem colorretal(49).

A sobrevida observada em cinco anos de 46,1% após a ressecção corrobora estudos recentes demonstrando uma taxa de sobrevida em cinco anos após a cirurgia superior a 40%(9). A progressiva melhora dos resultados ao longo dos anos observada em diversos estudos (Tabela 1), com evidente aumento da sobrevida e paralela diminuição do risco cirúrgico, tem sido atribuída a melhores técnicas quimioterápicas, cirúrgicas e diagnósticas, e, especificamente no caso dos tumores NCNNE, a uma melhor seleção dos pacientes candidatos a ressecção. O mesmo foi observado no presente estudo, em que ao longo de 34 anos foram ressecados 342 pacientes por metástases NCNNE em um centro hepatobiliar de referência na França, onde foram realizadas 243 hepatectomias apenas no ano de 2013(50), ilustrando o quão bem selecionados são esses pacientes. A correta seleção dos pacientes é crucial e se tornou um desafio para equipes multidisciplinares. Fatores que possam influenciar o prognóstico auxiliam nessa tomada de decisão. Nesse sentido, há uma busca crescente por fatores preditores de sobrevida(4, 19).

Semelhante a estudos anteriores sobre tumores colorretais, hipotetizamos que a resposta à quimioterapia neoadjuvante de metástases hepáticas pode auxiliar na seleção de pacientes candidatos à ressecção cirúrgica(42). Até o presente momento, estudos como o de Hoffmann et al. e Reddy et al. analisaram a realização de quimioterapia neoadjuvante (sim vs não) como fator prognóstico, mas não a resposta à quimioterapia realizada(29, 35). É verdade que a falta de homogeneidade na origem das metástases hepáticas em pacientes com metástases hepáticas NCNNE dificulta a avaliação do papel da quimioterapia pré-operatória. Como nosso objetivo foi determinar a influência da resposta à quimioterapia na sobrevida, selecionamos apenas os pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante, indicados em um contexto multidisciplinar, assumindo que tinham tumores quimiossensíveis. Ao comparar os dois grupos após a quimioterapia (diminuição e doença estável vs doença progressiva), observou-se dois grupos muito semelhantes, diferindo em

aspectos que foram controlados na análise multivariada. Neste contexto, observou-se uma associação positiva entre a resposta à quimioterapia e a sobrevida, demonstrando uma taxa de sobrevida de cinco anos de 50,4% entre os pacientes que tiveram uma resposta positiva à quimioterapia, ou doença estável *versus* 23,4% entre os pacientes que apresentaram progressão tumoral. Isso significa que, na presente coorte, a ressecção hepática realizada em pacientes com progressão tumoral durante a quimioterapia foi associada a pior prognóstico, o mesmo que foi observado no contexto do carcinoma colorretal(42).

A questão que permanece é que, se a resposta à quimioterapia seleciona pacientes com um perfil biologicamente favorável, será que a ressecção nesse contexto altera a sobrevida? Os autores do presente trabalho acreditam que o curso da doença pode ser alterado por uma estratégia agressiva, mas que a resposta para essa pergunta ainda precisa ser melhor avaliada, especificamente individualizando tumores com mesmos sítios primários.

Embora os tipos histológicos de tumores incluídos neste estudo tenham tido, historicamente(9), resultados diferentes, curiosamente, o tipo histológico de tumor primário não foi associado à sobrevida dos pacientes desse estudo, possivelmente devido ao número de pacientes em cada grupo.

Alguns estudos têm demonstrado que o número de lesões hepáticas ou o tamanho da maior lesão no momento do diagnóstico altera a sobrevida(9). A presente coorte não encontrou associação entre tamanho e número de lesões com a sobrevida global, ou com a sobrevida livre de doença. Na presente análise, aspectos técnicos como o tipo de hepatectomia (maior *versus* menor), a estratégia de ressecção (abordagem reversa, ressecção sincrônica ou clássica – após a ressecção do tumor primário) e o tipo de ressecção (anatômica ou não) não apresentaram associação com sobrevida global ou com sobrevida livre de doença. Tem se confirmado que o fator mais importante no contexto técnico é a margem de ressecção cirúrgica. Esse fator é determinante da sobrevida em pelo menos seis estudos de coorte diferentes e foi confirmado no presente estudo como um forte fator prognóstico(9). Apesar de ser uma variável apenas confirmada no pós-operatório, parece que a ressecção completa macroscópica e microscópica é uma meta que deve ser perseguida.

A presença de doença extra-hepática já foi considerada contraindicação para ressecção hepática por doença colorretal, porém, evidências recentes apontam que a ressecção de doença extra-hepática limitada concomitante a ressecção hepática é associada com aceitáveis sobrevidas médias em pacientes selecionados, particularmente quando o cirurgião se depara com uma não esperada pequena quantidade de DEH ou quando outros sítios de doença extra-hepática foram controlados previamente e tratados com ressecção, quimioterapia ou radioterapia(51). Com relação às metástases de origem NCNNE, em um artigo recente Schiergens et al. encontraram a presença de DEH como um fator de pior prognóstico(37). No entanto, Weitz et al. e Hoffmann et al. não encontraram associação entre DEH e sobrevida global(25, 35). No presente estudo, optou-se por analisar os pacientes que tiveram DEH em grupos separados (controlados e não controlados) para esclarecer se não somente a presença de DEH afeta a sobrevida, mas se o tratamento oferecido poderia influenciar e permitir ou impedir a ressecção. Os pacientes com metástases hepáticas NCNNE ressecadas que não tinham DEH tiveram uma sobrevida mais longa do que os pacientes com DEH concomitante. No entanto, entre os pacientes com DEH, aqueles considerados como tendo controlado DEH tiveram melhor sobrevida em comparação com aqueles que não tiveram essa oportunidade. Esses resultados podem explicar as diferenças encontradas em estudos anteriores que analisaram apenas presença vs ausência de DEH. Além disso, esses achados dão suporte à afirmação de que pacientes com DEH localizada e ressecável ainda podem se beneficiar da ressecção hepática concomitante. A menor sobrevida observada em pacientes com DEH não controlada indica que a ressecção em pacientes com disseminação extra-hepática não tratada deve ser considerada com cautela.

Existem algumas limitações no presente estudo retrospectivo. Essa coorte foi composta por pacientes com metástases de vários tipos diferentes de tumores primários. Idealmente, os tipos de tumor primário deveriam ser divididos com base em sua origem e histologia, mas o pequeno número de pacientes em cada grupo não permitiu esse tipo de análise. Na ausência de um grupo de controle, não se pode tirar conclusões sobre a eficácia da cirurgia em comparação com outros tratamentos. Apesar das limitações, este estudo acrescenta aspectos relevantes que devem ser analisados quando se considera a cirurgia nesse grupo de pacientes.

## CONCLUSÕES

1. A resposta à quimioterapia neoadjuvante é fator prognóstico de acordo com esta coorte e deve ser considerada na avaliação da ressecabilidade das metástases hepáticas de origem NCNNE.
2. Pacientes com doença extra-hepática localizada e ressecável ainda podem se beneficiar da ressecção hepática concomitante. A menor sobrevida observada em pacientes com doença extra-hepática não controlada indica que a ressecção em pacientes com disseminação extra-hepática não tratada é questionável.
3. Margem cirúrgica livre (ressecção R0) demonstrou ser importante fator prognóstico. A possibilidade de oferecer ressecção completa macroscópica e microscópica deve fazer parte da decisão quanto à ressecabilidade da lesão.
4. O tipo histológico do tumor primário não foi associado à sobrevida dos pacientes desse estudo, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo.
5. A análise de outros fatores prognósticos não se associou a sobrevida nesta coorte.
6. A ressecção hepática dos pacientes com metástases NCNNE pode ser realizada de forma segura, com morbidade (11,8%) e mortalidade (2%) comparáveis às de metástases hepáticas de origem colorretal.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Acreditamos que o manejo dos pacientes com metástases hepáticas de origem NCNNE deve envolver uma combinação de quimioterapia pré-operatória (para tumores considerados quimiossensíveis) e ressecção cirúrgica em casos de doença confinada ao fígado ou com potencial curativo. Para se oferecer a melhor combinação entre quimioterapia e cirurgia, esses pacientes devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar.

Observamos que o curso da doença é influenciado não apenas pela resposta à quimioterapia, mas também pela ressecção completa das lesões hepáticas e pela ressecção de focos extra-hepáticos concomitantes.

Entendemos que pacientes com doença em progressão na vigência de quimioterapia devem ser considerados para uma segunda linha de quimioterapia antes de se propor a ressecção.

Novos estudos com grupos estratificados por tipo de tumor primário precisam ser realizados para validar nossos achados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg.* 1978;135(3):389-94.
2. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg.* 1984;199(5):502-8.
3. Frankel TL, D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol.* 2014;109(1):2-7.
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
5. Tan MC, Jarnagin WR. Surgical management of non-colorectal hepatic metastasis. *J Surg Oncol.* 2014;109(1):8-13.
6. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, Schad A, Weber MM, Otto G, et al. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(3):349-58.
7. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol.* 2007;47(4):460-6.
8. McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery.* 1990;108(6):1091-6.
9. Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol.* 2017;9(5):242-51.
10. Uggeri F, Ronchi PA, Goffredo P, Garancini M, Degrate L, Nespola L, et al. Metastatic liver disease from non-colorectal, non-neuroendocrine, non-sarcoma cancers: a systematic review. *World J Surg Oncol.* 2015;13:191.
11. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg.* 2006;244(4):524-35.
12. Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, Eggenspieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M, et al. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg.* 1998;187(5):487-93.

13. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited--the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer*. 2011;128(11):2527-35.
14. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*. 2005;438(7069):820-7.
15. Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(2):139-46.
16. Ursini-Siegel J, Siegel PM. The influence of the pre-metastatic niche on breast cancer metastasis. *Cancer Lett*. 2016;380(1):281-8.
17. Fidler IJ. Macrophages and metastasis--a biological approach to cancer therapy. *Cancer Res*. 1985;45(10):4714-26.
18. Leather AJ, Gallegos NC, Kocjan G, Savage F, Smales CS, Hu W, et al. Detection and enumeration of circulating tumour cells in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1993;80(6):777-80.
19. Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, Reddy SK, Glazer ES, de Jong MC, et al. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg*. 2012;214(5):769-77.
20. Kalil AN, Trindade EN, Torres SL, Kalil F, Coltro D, Remonti T. Liver resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: a single-center experience. *Am Surg*. 2013;79(3):323-4.
21. Hamy AP, Paineau JR, Mirallie EC, Bizouarn P, Visset JP. Hepatic resections for non-colorectal metastases: forty resections in 35 patients. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(34):1090-4.
22. van Ruth S, Mutsaerts E, Zoetmulder FA, van Coevorden F. Metastasectomy for liver metastases of non-colorectal primaries. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(7):662-7.
23. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Ramacciato G, Cescon M, Varotti G, et al. The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):459-66.
24. Yedibela S, Gohl J, Graz V, Pfaffenberger MK, Merkel S, Hohenberger W, et al. Changes in indication and results after resection of hepatic metastases from

- noncolorectal primary tumors: a single-institutional review. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(10):778-85.
25. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg*. 2005;241(2):269-76.
26. Cordera F, Rea DJ, Rodriguez-Davalos M, Hoskin TL, Nagorney DM, Que FG. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(9):1361-70.
27. Earle SA, Perez EA, Gutierrez JC, Sleeman D, Livingstone AS, Franceschi D, et al. Hepatectomy enables prolonged survival in select patients with isolated noncolorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2006;203(4):436-46.
28. Lendoire J, Moro M, Andriani O, Grondona J, Gil O, Raffin G, et al. Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases: analysis of a multicenter study from Argentina. *HPB (Oxford)*. 2007;9(6):435-9.
29. Reddy SK, Barbas AS, Marroquin CE, Morse MA, Kuo PC, Clary BM. Resection of noncolorectal nonneuroendocrine liver metastases: a comparative analysis. *J Am Coll Surg*. 2007;204(3):372-82.
30. O'Rourke TR, Tekkis P, Yeung S, Fawcett J, Lynch S, Strong R, et al. Long-term results of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):207-18.
31. Lehner F, Ramackers W, Bektas H, Becker T, Klempnauer J. [Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases--is hepatic resection justified as part of the oncosurgical treatment?]. *Zentralbl Chir*. 2009;134(5):430-6.
32. Schmelzle M, Eisenberger CF, am Esch JS, 2nd, Matthaei H, Krausch M, Knoefel WT. Non-colorectal, non-neuroendocrine, and non-sarcoma metastases of the liver: resection as a promising tool in the palliative management. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(3):227-34.
33. Marudanayagam R, Sandhu B, Perera MT, Taniere P, Coldham C, Bramhall S, et al. Hepatic resection for non-colorectal, non-neuroendocrine, non-sarcoma metastasis: a single-centre experience. *HPB (Oxford)*. 2011;13(4):286-92.
34. Takemura N, Saiura A, Koga R, Arita J, Yoshioka R, Ono Y, et al. Long-term results of hepatic resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastasis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(127):1705-12.

35. Hoffmann K, Bulut S, Tekbas A, Hinz U, Buchler MW, Schemmer P. Is Hepatic Resection for Non-colorectal, Non-neuroendocrine Liver Metastases Justified? *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1083-92.
36. Martel G, Hawel J, Rekman J, Croome KP, Bertens K, Balaa FK, et al. Liver resection for non-colorectal, non-carcinoid, non-sarcoma metastases: a multicenter study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120569.
37. Schiergens TS, Luning J, Renz BW, Thomas M, Pratschke S, Feng H, et al. Liver Resection for Non-colorectal Non-neuroendocrine Metastases: Where Do We Stand Today Compared to Colorectal Cancer? *J Gastrointest Surg*. 2016;20(6):1163-72.
38. Parisi A, Trastulli S, Ricci F, Regina R, Cirocchi R, Grassi V, et al. Analysis of long-term results after liver surgery for metastases from colorectal and non-colorectal tumors: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2016;30:25-30.
39. Gandy RC, Bergamin PA, Haghghi KS. Hepatic resection of non-colorectal non-endocrine liver metastases. *ANZ J Surg*. 2017;87(10):810-4.
40. Bresadola V, Rossetto A, Adani GL, Baccarani U, Lorenzin D, Favero A, et al. Liver resection for noncolorectal and nonneuroendocrine metastases: results of a study on 56 patients at a single institution. *Tumori*. 2011;97(3):316-22.
41. Adam R, Chiche L. Chirurgie des Métastases Hépatiques de Cancers Non Colo-Rectaux Non Endocrines. Monographie. 107 Congrès Français de Chirurgie; 2005 2005.
42. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004;240(6):1052-61; discussion 61-4.
43. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg*. 2011;253(2):349-59.
44. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(11):900-9.
45. Lang H, Nussbaum KT, Weimann A, Raab R. [Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine hepatic metastases]. *Chirurg*. 1999;70(4):439-46.

46. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
47. 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*. 2004;240(2):205-13.
48. Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, et al. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. *HPB (Oxford)*. 2011;13(7):494-502.
49. Smith JJ, D'Angelica MI. Surgical management of hepatic metastases of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(1):61-84.
50. Brousse CH-BP. [Centre Hepato Biliaire - Hôpital Paul Brousse]. Available from: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/chb/chiffres.html>.
51. Leung U, Gonen M, Allen PJ, Kingham TP, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Colorectal Cancer Liver Metastases and Concurrent Extrahepatic Disease Treated With Resection. *Ann Surg*. 2017;265(1):158-65.

## ANEXO A – FICHA PARA COLETA DE DADOS

## Métastases Hépatiques d'origine autre que colorectale ou neuroendocrine AFC 1/3

<b>IDENTIFICATION</b>		Service <input style="width: 150px;" type="text"/>		Nom référent <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Nom (3 lettres) <input style="width: 100px;" type="text"/>		Date naissance <input style="width: 100px;" type="text"/>		DOSSIER <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Prénom (3 lettres) <input style="width: 100px;" type="text"/>		Sexe <input type="radio"/> F <input type="radio"/> M			

<b>CANCER INITIAL</b>						
Date diagnostic <input style="width: 100px;" type="text"/>		<b>fichier</b>				
Siège		<input type="radio"/> Estomac <input type="radio"/> Canal Anal <input type="radio"/> Vessie <input type="radio"/> Indéterminé <input type="radio"/> Oesophage <input type="radio"/> Testicule <input type="radio"/> Autre <input type="radio"/> Cardia <input type="radio"/> Sein <input type="radio"/> Pancréas exocrine <input type="radio"/> Ovaire <input type="radio"/> Mélanome <input type="radio"/> Duodenum <input type="radio"/> Utérus <input type="radio"/> Poumon <input type="radio"/> Intestin grêle <input type="radio"/> Rein cellules claires <input type="radio"/> ORL <input type="radio"/> Vésicule biliaire <input type="radio"/> Néphroblastome <input type="radio"/> Thyroïde <input type="radio"/> Ampoule de Vater <input type="radio"/> Surrénale			Si autre, précisez <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Type histologique		<input type="radio"/> Epidermoïde <input type="radio"/> Adénocarcinome <input type="radio"/> Sarcome <input type="radio"/> Tumeur stromale <input type="radio"/> Autre			Si autre, précisez <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Stade de Fuhrman <input style="width: 50px;" type="text"/>		Récepteurs hormonaux + <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		Clark <input style="width: 50px;" type="text"/>	Index mitotique <input style="width: 50px;" type="text"/>	
C Kit + <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		Différenciation <input type="radio"/> Indifférencié <input type="radio"/> Moyennement différencié <input type="radio"/> Bien différencié <input type="radio"/> Peu différencié				
Classification TNM		Tumeur		Ganglions		
		<input type="radio"/> Tx <input type="radio"/> T0 <input type="radio"/> T1 <input type="radio"/> T2 <input type="radio"/> T3 <input type="radio"/> T4		<input type="radio"/> NX <input type="radio"/> N0 <input type="radio"/> N1 <input type="radio"/> N2 <input type="radio"/> N3		
		Métastases <input type="radio"/> MX <input type="radio"/> M0 : 0 métastase à distance <input type="radio"/> M1 : présence de métastases à distance				
Taille max K initial (mm) <input style="width: 100px;" type="text"/>		Chimio pre op K initial <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui				
CEA pre Tt <input style="width: 50px;" type="text"/>		CA 125 pre Tt <input style="width: 50px;" type="text"/>		CA 19 9 pre Tt <input style="width: 50px;" type="text"/>	CA 15 3 pre Tt <input style="width: 50px;" type="text"/>	
AFP pre Tt <input style="width: 50px;" type="text"/>		Chirurgie du K initial <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <b>Si oui,</b> Type chirurgie <input style="width: 150px;" type="text"/>				
		Date <input style="width: 50px;" type="text"/>				
		Curatif <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui				
Chimio post op K initial <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <b>Si oui,</b> nombre de cures <input style="width: 50px;" type="text"/>		nombre de lignes <input style="width: 50px;" type="text"/>		date de fin <input style="width: 50px;" type="text"/>		
Autre Tt du K initial <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <b>Si oui,</b> Type de Tt <input style="width: 150px;" type="text"/>		Date <input style="width: 50px;" type="text"/>				

<b>METASTASES HEPATIQUES</b>				Date Dg <input style="width: 100px;" type="text"/>	
<b>• Diagnostique</b>					
Circonstances de découverte <input type="radio"/> surveillance <input type="radio"/> symptômes		Pet scan <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		Foie multinodulaire (Dg) <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <small>&gt;10 nodules</small>	
Nombre de méta hep (Dg) <input style="width: 50px;" type="text"/>		Taille max des méta hep (mm) (Dg) <input style="width: 100px;" type="text"/>			
Localisation <input type="radio"/> Unilatérale <input type="radio"/> Bilatérale					
CEA (Dg) <input style="width: 50px;" type="text"/>		CA 125 (Dg) <input style="width: 50px;" type="text"/>		CA 19 9 (Dg) <input style="width: 50px;" type="text"/>	CA 15 3 (Dg) <input style="width: 50px;" type="text"/>
AFP (Dg) <input style="width: 50px;" type="text"/>		Méta hepa (Dg) <input type="radio"/> 1 - Réséqués <input type="radio"/> 2 - Opérés mais non réséqués <input type="radio"/> 3 - Non opérés			
<b>Si réséqué:</b> <input type="radio"/> 1 - Opérés après le primitive <input type="radio"/> 2 - Opérés ensemble le primitive <input type="radio"/> 3 - Opérés avant le primitive (réverse)					

<b>METASTASES OPÉRÉS (RÉSÉQUÉS OU PAS)</b>		Date chirurgie	<input type="text"/>
CEA pré-op	<input type="text"/>	CA 125 pré-op	<input type="text"/>
CA 19 9 pré-op	<input type="text"/>	CA 15 3 pré-op	<input type="text"/>
AFP pré-op	<input type="text"/>		
<b>• Traitement(s) PRÉ-OP :</b>			
Chimio pré chirurgie	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<b>Si oui,</b> Nombre total de cures	<input type="text"/>
		Nombre total de lignes	<input type="text"/>
		Réponse dernière ligne	<input type="radio"/> Diminution <input type="radio"/> Stabilisation <input type="radio"/> Progression
<b>Autres Tt pré-op</b> <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui			
<b>Si oui,</b> Radiofréquence	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Cryothérapie	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Laser	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Embolisation portale	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Catheter artériel	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Chimioembolisation	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
<b>1 - METASTASES RÉSÉQUÉS</b>		Nom (3 lettres)	<input type="text"/>
		Prénom (3 lettres)	<input type="text"/>
<b>• Résection</b>			
Accès	<input type="radio"/> Coelio complet <input type="radio"/> Coelio + laparo <input type="radio"/> Laparo complet	Two stage	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
		<b>Si oui,</b> 2ème temps	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Type de résection	<input type="radio"/> Anatomique <input type="radio"/> Anatomique+non Anatomique <input type="radio"/> Non Anatomique <input type="radio"/> Transplantation		
Curatif hépatique	<input type="radio"/> R0 <input type="radio"/> R1 <input type="radio"/> R2	Nombre segments réséqués	<input type="text"/>
Nombre histologique	<input type="text"/>	Taille histologique max mm	<input type="text"/>
Histologie nécrose complète	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Embol vasculaire/lymphatique	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Curage Ganglionnaire	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<b>Si oui:</b> Histologique ganglionnaire positif	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
<b>Autres Tt per-op</b> <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui			
<b>Si oui,</b> Radiofréquence	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Cryothérapie	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Laser	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Embolisation portale	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Catheter artériel	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		
<b>2 - METASTASES OPÉRÉS MAIS NON RÉSÉQUÉS</b>			
		Accès	<input type="radio"/> Coelio complet <input type="radio"/> Coelio + laparo <input type="radio"/> Laparo complet
Cause(s) de non résécabilité :	nombre <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	localisation	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
	taille <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	maladie extrahep	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Choisissez une cause principale :	<input type="radio"/> Nombre <input type="radio"/> Taille <input type="radio"/> Localisation <input type="radio"/> Maladie extrahepatique		
Biopsie trans op :	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		
<b>Autres Tt per-op :</b> <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui			
<b>Si oui,</b> Radiofréquence	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Cryothérapie	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Laser	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Embolisation portale	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Catheter artériel	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Drainage Biliaire	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
<b>3 - METASTASES NON OPÉRÉS</b>			
Cause(s) de non opérabilité :	nombre <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	localisation	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
	taille <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	maladie extrahep	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
		Progression pendant Chimio	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Choisissez une cause principale :	<input type="radio"/> Nombre <input type="radio"/> Taille <input type="radio"/> Localisation <input type="radio"/> Maladie extrahepatique <input type="radio"/> Progression pendant la chimio		
Biopsie :	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		
<b>• Traitement palliatif</b>			
Chimiothérapie	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<b>Si oui,</b> Nombre total de cures	<input type="text"/>
		Nombre total de lignes	<input type="text"/>
		Réponse dernière ligne	<input type="radio"/> Diminution <input type="radio"/> Stabilisation <input type="radio"/> Progression
<b>Autres Tt palliatif</b> <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui			
<b>Si oui,</b> Radiofréquence	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Cryothérapie	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Laser	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Embolisation portale	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Catheter artériel	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Chimioembolisation	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Drainage biliaire	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	Autre	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
<b>Si autre, précisez</b>	<input type="text"/>		

<b>METASTASES EXTRA-HEPATIQUES</b>					
<b>Apparition :</b>	<b>EXTRA-HEP1</b>	<b>EXTRA-HEP2</b>	<b>EXTRA-HEP3</b>	<b>EXTRA-HEP4</b>	<b>EXTRA-HEP5</b>
Synchrone K initial	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Synchrone méta hep	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Post chirurgie méta hep	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
diagnostic date	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
siège	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
résection chir	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
date de résection chir	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
curatif	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui

<b>SUIVI</b>	
<b>Post chirurgie/ hépatectomie</b>	
Durée hospitalisation jours	<input type="text"/>
Complications générales	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <b>Si oui, précisez</b> <input type="text"/>
Complications hépatiques	<input type="text"/> <b>Si oui, précisez</b> <input type="text"/>
Fistule biliaire	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Hémorragie	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Réintervention	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Si oui, cause de réintervention	<input type="text"/>
Collection infectée	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Collection non infectée	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Récidive foie post hépatectomie1	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <b>Si oui, date</b> <input type="text"/> <b>réséquée</b> <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <b>Date hépatectomie 2</b> <input type="text"/>
Récidive extra hep post hep1	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <b>Si oui, date</b> <input type="text"/> <b>réséquée</b> <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
<b>Dernières nouvelles (DN)</b>	<b>Nom (3 lettres)</b> <input type="text"/> <b>Prénom (3 lettres)</b> <input type="text"/> <b>Commentaire chb recidive foie post hep</b> <input type="text"/>
Nombre total d'hépatectomies	<input type="text"/>
Date hépatectomie 3	<input type="text"/>
Date hépatectomie 4	<input type="text"/>
diagnostic kc in	<input type="text"/>
Dg meta	<input type="text"/>
Chirurgie/ hépatectomie	<input type="text"/>
Nombre total de résections extra hep	<input type="text"/>
Vivant	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Date (DN)	<input type="text"/>
Présence de tumeur (DN)	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <b>Si oui, Foie</b> <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <b>Extra hep</b> <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Décès	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui <b>Si oui, date:</b> <input type="text"/>
Date de la 1ère récidive non traitée curativement	<input type="text"/>
Surveillance autre Hopital	<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui

## ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**Consentement pour l'utilisation et la conservation de ressources biologiques à des fins de recherche médicale et scientifique**

Je soussigné(e) (Nom)..... (Prénom).....

Confirme avoir été informé(e) que des échantillons biologiques me concernant (et les informations cliniques qui s'y rapportent) sont prélevés au Centre Hépatobiliaire puis stockés et gérés par le Centre de Ressources Biologiques Paris Sud.

J'ai compris qu'une partie des prélèvements de tissus, sang, urines et selles qui ne seront pas utilisés en totalité dans le cadre du diagnostic et du soin de ma maladie seront stockés et utilisés à des fins de recherche sans que l'on ait à me recontacter.

J'ai été informé qu'un prélèvement supplémentaire de deux tubes de sang, d'un échantillon de selles et d'urines seront effectués lors d'une visite médicale et utilisés à des fins de recherche.

Ces prélèvements et les données associées :

- serviront à des recherches dans le domaine des maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas.
- pourront inclure des recherches de marqueurs génétiques en lien avec ma maladie à l'exclusion de tout lien de filiation et sans que les résultats de ces études génétiques ne permettent de m'identifier.

Je pourrais avoir accès à des informations et aux résultats globaux de ces recherches.

J'ai bien compris que ma participation était volontaire et que j'étais libre de refuser ou de révoquer mon consentement à tout moment sans aucune justification et sans que cela n'ait de conséquence sur mon suivi médical.

J'ai bien conscience que je ne pourrai prétendre à aucun bénéfice financier découlant de ma participation.

Je peux demander à tout moment la destruction de mes échantillons conservés en le demandant à mon médecin (Tel : 01 45 59 34 26) ou au Centre de Ressources Biologiques Paris Sud.

**J'autorise que :**

- J'autorise que des prélèvements de tissus, sang et urines effectués dans le cadre du diagnostic et du soin de ma maladie soient utilisés à des fins de recherche.
- J'autorise qu'un prélèvement de deux tubes de sang supplémentaires, d'un échantillon de fèces soit prélevés lors d'une visite médicale uniquement à des fins de recherche tous les 6 mois.
- J'autorise que des recherches sur les caractéristiques génétiques en lien avec ma maladie soient réalisées.

Fait à..... le.....

Signature du patient

**Je m'oppose à ce que :**

- Je m'oppose à ce que des prélèvements de tissus, sang, urines effectués dans le cadre du diagnostic et du soin de ma maladie soient utilisés à des fins de recherche.
- Je m'oppose à ce qu'un prélèvement de deux tubes de sang supplémentaires, d'un échantillon de fèces soit prélevés lors d'une visite médicale uniquement à des fins de recherche tous les 6 mois.
- Je m'oppose à ce que des recherches sur les caractéristiques génétiques en lien avec ma maladie soient réalisées.

Fait à..... le.....

Signature du médecin ayant recueilli le consentement

- Conformément à la loi (art.16-6 du Code Civil), ces prélèvements ne pourront être cédés à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice.
- Les données médicales associées aux prélèvements seront réunies sur un fichier informatique soumis à l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, (CNIL N°1856085) permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches.
- Les informations portées sur ce document sont confidentielles et couvertes par le secret médical. A aucun moment, les données personnelles qui y figurent n'apparaîtront lors de la publication des résultats des travaux de recherche. L'ensemble de la procédure est conforme à la loi de Bioéthique du 6 Août 2004.
- Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique
- Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales
- La mise en collection de ces prélèvements et leur utilisation pour la recherche ont obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes CPP Ile de France 7 Bicêtre (CO 16-006).

**Biobanking of biological samples for medical and scientific research purposes**  
**Consent Form**

I, (Last name)..... (First name).....,

Confirm that I have been informed that my biological samples (and the corresponding clinical data) are collected at the Centre Hépatobiliaire then stored and managed by the Paris-Sud Biological Resource Centre.

I understand that the leftovers of tissue, blood, urine and faeces samples collected that are not entirely used for the diagnosis of my condition and health care provided will be stored and used for research purposes without further notice to myself.

I have been informed that an additional sample of 2 blood tubes, of faeces and urine will be collected during my medical appointment and used for research.

These samples and associated data:

- Will be used for research in the field of liver, bile duct and pancreas diseases.
- Could include research on genetic markers linked to my disease, without any identification or filiations being made.

I could access information and global results of the research projects in question.

I understand that my involvement is voluntary and that I am free to refuse to participate or to revoke my consent at any time without any justification on my part and without it having any consequence on my treatment or the care provided to me.

I am aware that I will not incur any expense as a result of donating samples and that I will not financially profit from my donation.

I can ask at any time that my samples be destroyed by contacting my doctor (Phone : 01 45 59 34 26) or the Paris Sud Biological Resource Centre.

**I agree :**

- I agree that the leftovers of my tissue, blood and urine samples collected for diagnosis and care of my disease will be used for research purposes.
- I agree to an additional collection of 2 blood tubes and faeces be taken at the time of my medical appointment for research purposes only.
- I agree to research projects on genetic traits be carried out on my samples.

In..... on the .....

Patient's signature

**I do not agree :**

- I do not agree to the leftovers of tissue, blood and urine samples, collected for diagnosis and care of my disease, being used for research purposes.
- I do not agree to an additional collection of 2 blood tubes and faeces to be taken at the time of my medical appointment for research purposes.
- I do not agree to research projects on genetic traits being carried out on my samples.

In..... on the.....

Signature of doctor asking for consent

- ✓ In compliance with the law (art.16-6 du Code Civil), these samples cannot be used for commerce or given as a way of benefit or payment.
- ✓ All medical data associated with the collected samples are gathered on an informatics database authorized by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL N°1856085) allowing their processing for research purposes.
- ✓ All information on this document are confidential and under protection of medical secrecy. The personal data appearing here can never be revealed when research results are published. This entire process is in compliance with the Laws of Bioethics of the 6<sup>th</sup> of August 2004.
- ✓ The collection and biobanking of these samples and their use for research obtained a favorable review from the Comité pour la Protection des Personnes Ile de France 7 Bicêtre (CO 16-006).
- ✓ Law n° 2011-814 of July 7<sup>th</sup> 2011 regarding bioethics.
- ✓ Decree of May 27<sup>th</sup> 2013 drawing up the good practices applying to the analysis of a patient's genetic traits for medical purposes.



# Neoadjuvant chemotherapy response influences outcomes in non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases

A. M. Lucchese<sup>1,2</sup> , A. N. Kalil<sup>2</sup>, A. Ruiz<sup>1</sup>, V. Karam<sup>1</sup>, O. Ciacio<sup>1</sup>, G. Pittau<sup>1</sup>, D. Castaing<sup>1</sup>, D. Cherqui<sup>1</sup>, A. Sa Cunha<sup>1</sup>, E. Vibert<sup>1</sup> and R. Adam<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre Hépatobiliaire, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Paul Brousse, Université Paris Sud, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U935 and U1193, Villejuif, France, and <sup>2</sup>Department of Surgical Oncology, Santa Rita Hospital/Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Correspondence to: Professor R. Adam, Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, 12–14 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, France (e-mail: rene.adam@aphp.fr;  @santacasapoa, @CHBPaulBrousse, @Angelica\_luc)

**Background:** Indications for surgical resection of non-colorectal, non-neuroendocrine (NCNNE) liver metastases are unclear. This study analysed the influence of response to neoadjuvant chemotherapy and the presence of extrahepatic disease (EHD) on outcomes.

**Methods:** Patients who underwent hepatic resection for NCNNE liver metastases and who received neoadjuvant chemotherapy at a single centre between 1982 and 2016 were analysed retrospectively. Patients were classified as having no EHD, controlled EHD or non-controlled EHD.

**Results:** Hepatic resection was performed in 199 patients (81.2 per cent) after partial or complete response to chemotherapy or disease stabilization, and 46 patients (18.8 per cent) after tumour progression. Patients with progressive disease after chemotherapy had worse overall survival than those without (23 versus 50.4 per cent at 5 years;  $P = 0.004$ ). Median survival was 63.6 (range 31.1–94.8) months for patients without EHD, 34.8 (19.2–49.2) months for those with controlled EHD and 7.2 (1.2–13.2) months for patients with non-controlled EHD ( $P = 0.004$ ). In multivariable analysis, EHD ( $P = 0.004$ ), response to chemotherapy ( $P = 0.004$ ) and resection margins ( $P = 0.002$ ) were all independent predictors of overall survival, regardless of primary tumour site.

**Conclusion:** The prognosis of patients with NCNNE liver metastases is influenced by preoperative chemotherapy and resectability.

Paper accepted 4 April 2018

Published online in Wiley Online Library (www.bjs.co.uk). DOI: 10.1002/bjs.10884

## Introduction

The role of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine (NCNNE) metastases remains ill defined, although survival rates reaching 42 per cent have been reported<sup>1–3</sup>. The great challenge is to establish which patients do well with resection. Several factors have been identified to better define surgical indications, including those associated with the primary tumour, the liver metastases and institutional surgical results<sup>2–4</sup>. The prognostic importance of response to neoadjuvant chemotherapy is not clear in this setting, although it is known that tumour progression during chemotherapy is associated with poor outcome among patients in whom hepatectomy would be feasible for colorectal liver metastases<sup>5,6</sup>. Extrahepatic metastases are common in patients with NCNNE liver metastases, and limited extrahepatic disease (EHD) is not considered a contraindication to resection<sup>7</sup>.

This study aimed to evaluate the impact of response to neoadjuvant chemotherapy, controlled (by resection, chemotherapy or radiotherapy) or non-controlled EHD, and resection results on prognosis following hepatic resection for NCNNE liver metastases.

## Methods

Patients with NCNNE liver metastases who underwent hepatectomy with curative intent after receiving neoadjuvant chemotherapy were selected from a prospectively maintained institutional database. Each medical record was reviewed to update clinical and pathological data. New variables were added in accordance with current literature. All patients were informed that their data may be used for research purposes and signed an informed consent form at the first consultation with regard to the

**Table 1** Baseline characteristics of patients undergoing liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases after neoadjuvant chemotherapy

	No. of patients* (n = 245)
Age (years)†	51 (17–80)
Sex ratio (F: M)	185 : 60
Primary tumour site	
Breast	142 (58.0)
Gastrointestinal	33 (13.5)
Urological	20 (8.2)
Pancreatobiliary	13 (5.3)
Gynaecological	12 (4.9)
Other	25 (10.2)
Histology	
Adenocarcinoma	203 (82.9)
Stromal	10 (4.1)
Sarcoma	8 (3.3)
Squamous cell	7 (2.9)
Melanoma	4 (1.6)
Other	13 (5.3)
Surgical margins‡	
R0	161 (65.7)
R1	50 (20.4)
R2	32 (13.1)
Missing	2 (0.8)
Response to chemotherapy	
Partial response/stabilization	199 (81.2)
Progression	46 (18.8)

\*With percentages in parentheses unless indicated otherwise; †values are median (range). ‡R0, complete surgical resection with a negative surgical margin on histopathology; R1, invaded surgical margins according to the pathologist; R2, macroscopic tumour remnant evident at surgery.

use of any tissue provided by tumour biopsy or tumour resection.

Data relating to the primary tumour, hepatic and extrahepatic metastases, and patient follow-up were collected. All treatment decisions were taken during multidisciplinary meetings including surgeons, medical oncologists and radiologists.

The response to chemotherapy was evaluated by imaging (abdominopelvic and chest CT and/or abdominopelvic MRI) and classified according to the Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1<sup>8</sup>.

In the analysis of risk factors, patients were grouped according to the presence of EHD, which was considered to include any extrahepatic foci of disease other than the primary tumour. The first group had no EHD; the controlled EHD group included patients with known EHD considered to be controlled by chemotherapy or radiotherapy up to 6 months before surgery, or EHD discovered and resected during surgery for liver metastasis; and the non-controlled EHD group comprised patients with EHD discovered at the time of surgery or in the 30 days before surgery that had not been resected or treated previously.

**Table 2** Primary sites and chemotherapy characteristics of patients undergoing liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases after neoadjuvant chemotherapy

	No. of patients* (n = 245)	No. of chemotherapy lines†
Overall	245 (100)	1.4 (1–6)
Primary tumour location		
Breast	142 (58.0)	1 (1–6)
Gastrointestinal	33 (13.5)	1 (1–2)
Anal	2 (0.8)	1.5 (1–2)
Gastro-oesophageal junction	4 (1.6)	1
Duodenal	1 (0.4)	1
Gastric	18 (7.3)	1 (1–2)
Small bowel	3 (1.2)	1
Oesophageal	2 (0.8)	1
Colonic sarcoma	3 (1.2)	1 (1–2)
Urological	20 (8.2)	1 (1–3)
Adrenal	2 (0.8)	1
Testicular	7 (2.9)	2 (1–3)
Bladder	3 (1.2)	1
Kidney	7 (2.9)	1 (1–2)
Prostate	1 (0.4)	1
Pancreatobiliary	13 (5.3)	1 (1–4)
Ampullary	1 (0.4)	1
Gallbladder	3 (1.2)	1
Pancreatic	8 (3.3)	1.5 (1–4)
Choledochal	1 (0.4)	2
Gynaecological	12 (4.9)	1 (1–3)
Uterine	7 (2.9)	1 (1–3)
Ovarian	5 (2.0)	1 (1–3)
Other	25 (10.2)	1 (1–3)
Thyroid, head and neck	5 (2.0)	1.5 (1–2)
Limb, melanoma	5 (2.0)	1 (1–3)
Lymphatic, splenic	5 (2.0)	2 (1–3)
Lung	6 (2.4)	1 (1–2)
Unknown primary	4 (1.6)	1.5 (1–2)

\*Values in parentheses are percentages; †values are median (range).

## Statistical analysis

Continuous data are expressed as mean(s.d.) or median (range). Continuous data were compared using the independent-samples *t* test. For comparison of frequencies,  $\chi^2$  test or Fisher's exact test was used, as appropriate. Overall survival (OS) was defined as the interval between resection of metastasis and death from any cause. Disease-free survival (DFS) was defined as the interval between resection of the metastasis and disease recurrence, either intrahepatic or extrahepatic. Patients with macroscopic disease left *in situ* (R2 resection) were excluded from analysis of DFS.

Univariable analysis of prognostic factors was carried out using Kaplan–Meier survival curves and the log rank test for comparison. Factors with univariable significance ( $P \leq 0.255$ ) were selected for multivariable analysis using Cox proportional hazards models.  $P < 0.050$  was

**Table 3** Patient and tumour characteristics according to response to preoperative chemotherapy in patients undergoing liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases

	Partial response/stabilization (n = 199)	Progression (n = 46)	P§
Age (years)*	52 (17–80)	48 (30–71)	0.350¶
Sex ratio (F: M)	154 : 45	31 : 15	0.155
Primary tumour location			0.427#
Breast	121 (60.8)	21 (46)	
Gastrointestinal	24 (12.1)	9 (20)	
Urological	14 (7.0)	6 (13)	
Pancreatobiliary	10 (5.0)	3 (7)	
Gynaecological	10 (5.0)	2 (4)	
Other	20 (10.1)	5 (11)	
Histology			0.003#
Adenocarcinoma	171 (85.9)	32 (70)	
Stromal	3 (1.5)	7 (15)	
Sarcoma	6 (3.0)	2 (4)	
Squamous cell	7 (3.5)	0 (0)	
Melanoma	3 (1.5)	1 (2)	
Other	9 (4.5)	4 (9)	
Neoadjuvant chemotherapy (no. of lines)			0.720
1	127 of 192 (66.1)	30 of 45 (67)	
2	46 of 192 (24.0)	9 of 45 (20)	
≥ 3‡	19 of 192 (9.9)	6 of 45 (13)	
≤ 12 months between diagnosis of primary tumour and metastasis	49 of 197 (24.9)	16 (35)	0.172
No. of metastases†	2.6(2.0)	2.4(1.9)	0.532¶
Metastases < 3 cm	69 of 180 (38.3)	11 of 44 (25)	0.098
Bilateral liver distribution	86 of 195 (44.1)	16 of 44 (36)	0.349

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; values are \*median (range) and †mean(s.d.). ‡A total of four patients had more than three lines (3 in the partial response/stabilization group and 1 in the progression group). § $\chi^2$  test, except. ¶independent-samples *t* test and. #Fisher's exact test.

considered significant. Statistical analysis was performed with SPSS® for Mac version 23.0 (IBM, Armonk, New York, USA).

## Results

Between 1982 and 2016, 245 patients with NCNNE liver metastases underwent hepatectomy with curative intent after receiving neoadjuvant chemotherapy. The inclusion period ended in July 2016 to allow at least 1 year's follow-up. Patients were reviewed routinely at the tumour board meeting every four to six courses to evaluate the response to chemotherapy. If tumour resection was possible, the patient underwent surgery. If there was progression or the liver metastases were still unresectable, another line of chemotherapy was considered. Baseline characteristics of the patients are shown in *Table 1*. The primary tumours were mostly gastrointestinal or breast lesions (*Table 2*). The median interval between the diagnosis of liver metastases and hepatic resection was 9 (range 1–68) months in this cohort. Histology indicated that 82.9 per cent of the tumours were adenocarcinomas. Major complications occurred in 11.8 per cent of patients, and the 90-day mortality rate was 2.0 per cent.

## Response to chemotherapy

Hepatic resection was performed in 199 patients after a partial response to chemotherapy or disease stabilization, with the remainder undergoing surgery after tumour progression. There was no difference between groups regarding the baseline characteristics of the patients, primary tumour site, number of chemotherapy agents administered or postoperative complications. At the time of diagnosis, the size and number of liver lesions were similar in the two groups (*Table 3*). There were, however, significant differences in resection margin status and tumour histology (*Tables 3 and 4*).

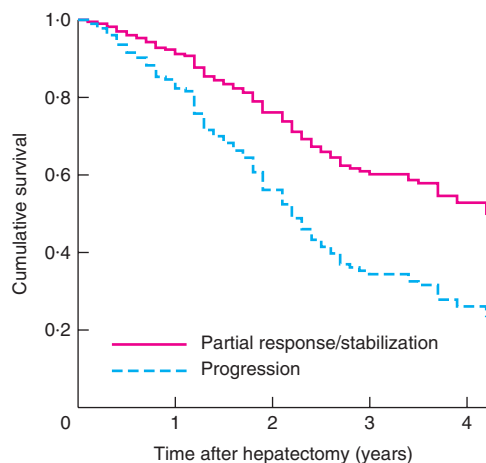
## Extrahepatic disease

Among the 245 patients who underwent resection, 87 had EHD and, of these, 79 had controlled disease. The median OS of patients who did not present with EHD was 63.6 (range 31.1–94.8) months, compared with 34.8 (19.2–49.2) months for patients with controlled EHD and 7.2 (1.2–13.2) months among those with non-controlled EHD ( $P=0.004$ ). Patients without EHD had a DFS time of 12.1 months compared

**Table 4** Surgical data according to the response to preoperative chemotherapy in patients undergoing liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases

	Partial response/stabilization (n = 199)	Progression (n = 46)	P†
No extrahepatic liver metastases	130 (65.3)	28 (61)	0.569
Resection strategy			0.301‡
Before primary tumour	15 (7.5)	1 (2)	
Synchronous with primary tumour	10 (5.0)	3 (7)	
After primary tumour	174 (87.4)	42 (91)	
Major hepatectomy (> 3 segments)	90 of 196 (45.9)	28 (61)	0.068
Type of resection			0.076
Anatomical	76 (38.2)	17 (37)	
Non-anatomical	75 (37.7)	11 (24)	
Anatomical + non-anatomical	48 (24.1)	18 (39)	
Resection margins*			0.017
R0	138 of 197 (70.1)	23 (50)	
R1	38 of 197 (19.3)	12 (26)	
R2	21 of 197 (10.7)	11 (24)	

Values in parentheses are percentages. \*R0, complete surgical resection with a negative surgical margin on histopathology; R1, invaded surgical margins according to the pathologist; R2, macroscopic tumour remnant evident at surgery. † $\chi^2$  test, except ‡Fisher's exact test.



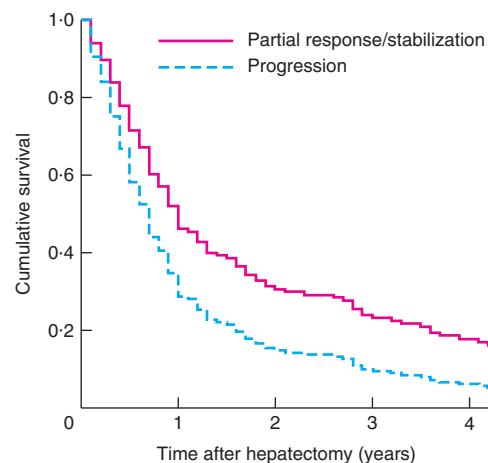
No. at risk	0	1	2	3	4
Partial response/stabilization	199	150	104	73	56
Progression	46	28	14	9	4

**Fig. 1** Overall survival according to response to chemotherapy.  $P = 0.004$  (Cox regression analysis)

with 8.8 months among those with controlled EHD ( $P = 0.160$ ).

### Overall and disease-free survival

Median OS for all patients was 46.4 (range 0.2–272.7) months. Patients with progressive disease after chemotherapy had worse survival than those without (23 versus 50.4 per cent at 5 years;  $P = 0.004$ ) (Fig. 1). Median DFS was 11.1 (range 0.2–272.7) months. Patients with progressive disease had worse 3-year DFS than those without (11 versus 25.7 per cent;  $P = 0.042$ ) (Fig. 2).



No. at risk	0	1	2	3	4
Partial response/stabilization	176	77	45	32	22
Progression	35	8	3	2	1

**Fig. 2** Disease-free survival according to response to chemotherapy.  $P = 0.042$  (Cox regression analysis)

### Predictors of overall and disease-free survival

The results of univariable and multivariable analyses of predictors of OS are summarized in Table 5. Primary tumour site and histology were not found to be significant predictors of OS. In the multivariable analysis, progressive disease during neoadjuvant chemotherapy, non-resected EHD and R2 margins were predictors of poor OS. Site of the primary tumour ( $P = 0.003$ ) and the response to chemotherapy ( $P = 0.042$ ) influenced DFS; no other factors had any impact in multivariable analysis.

**Table 5** Prognostic factors for overall survival of patients undergoing liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases

	Univariable <i>P</i> †	Multivariable analysis‡	
		Hazard ratio	<i>P</i>
Primary tumour site	0.589	–	0.323
Breast			
Gastrointestinal			
Urological			
Pancreatobiliary			
Gynaecological			
Other			
Histology	0.254		0.417
Adenocarcinoma		1.94 (0.45, 8.39)	
Stromal		0.69 (0.11, 4.22)	
Sarcoma		2.55 (0.39, 16.43)	
Squamous cell		2.92 (0.48, 17.50)	
Melanoma		1.00 (reference)	
Other		1.18 (0.23, 6.11)	
EHD	< 0.001		0.004
No EHD		0.21 (0.08, 0.54)	
Controlled EHD		0.28 (0.11, 0.73)	
Non-controlled EHD		1.00 (reference)	
Response to chemotherapy	0.003		0.004
Partial response/ stabilization		1.00 (reference)	
Progression		2.15 (1.26, 3.49)	
Size of metastases at diagnosis (cm)	0.143	–	0.143
< 3			
≥ 3			
No. of metastases at diagnosis	0.254	–	0.903
< 3			
≥ 3			
Multinodular liver (> 10 nodules)	0.054	–	0.984
No			
Yes			
Resection strategy	0.253	–	0.707
Before primary tumour			
Synchronous with primary tumour			
After primary tumour			
Type of hepatectomy	0.320		
Major (> 3 segments)		–	–
Minor (≤ 3 segments)			
Type of resection	0.489		
Anatomical		–	–
Non-anatomical			
Anatomical + non-anatomical			
Surgical margins*	< 0.001		0.002
R0		0.35 (0.19, 0.63)	
R1		0.35 (0.17, 0.71)	
R2		1.00 (reference)	

Values in parentheses are 95 per cent confidence intervals. \*R0, complete surgical resection with a negative surgical margin on histopathology; R1, invaded surgical margins according to the pathologist; R2, macroscopic tumour remnant evident at surgery. EHD, extrahepatic disease. †Log rank test; ‡Cox proportional hazards model.

## Discussion

Hepatic resection in the presence of non-controlled EHD or in patients experiencing tumour progression during chemotherapy was associated with a worse outcome in the present study. However, those considered to have controlled EHD did quite well. These results might explain the differences found in previous studies that analysed only EHD *versus* no EHD. Moreover, these results support previous findings that patients with localized and resectable EHD may still benefit from concomitant hepatic resection. The poorer survival observed among patients with non-controlled EHD indicates that resection in patients with extensive extrahepatic dissemination should be considered with caution. In the present study, technical aspects, such as type of hepatectomy (major *versus* minor), resection strategy (before, synchronous with, or after primary tumour resection) and type of resection (anatomical or not), were not associated with OS or DFS. Perhaps the most important factor in the technical context is a clear surgical resection margin<sup>1,4,9</sup>.

There are some limitations to this study, including the retrospective investigation of patients with metastases from several different primary tumour types. Ideally, primary tumours should be divided based on their origin as well as their histology, but this was not possible owing to the small number of patients in each group. Moreover, this study lacked a control group, and therefore conclusions about the effectiveness of surgery in comparison with other treatments cannot be drawn. However, a randomized study would be challenging because of the poor outcome observed in case-matched patients treated by systemic therapy alone<sup>10</sup>. Specific data on the duration of each line of chemotherapy were not available as patients often received chemotherapy in another centre. Despite these drawbacks, the present study showed that resection with selective preoperative chemotherapy led to good outcomes in this patient group.

## Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

## References

- Hoffmann K, Bulut S, Tekbas A, Hinz U, Büchler MW, Schemmer P. Is hepatic resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases justified? *Ann Surg Oncol* 2015; **22**(Suppl 3): S1083–S1092.
- Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol* 2017; **9**: 242–251.

- 3 Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, Reddy SK, Glazer ES, de Jong MC *et al.* Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2012; **214**: 769–777.
- 4 Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M *et al.* Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; **244**: 524–535.
- 5 Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN; Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association; Society of Surgical Oncology; Society for Surgery of the Alimentary Tract. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013; **15**: 91–103.
- 6 Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B *et al.* Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; **240**: 1052–1064.
- 7 Uggeri F, Ronchi PA, Goffredo P, Garancini M, Degrate L, Nespoli L *et al.* Metastatic liver disease from non-colorectal, non-neuroendocrine, non-sarcoma cancers: a systematic review. *World J Surg Oncol* 2015; **13**: 191.
- 8 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**: 228–247.
- 9 Yedibela S, Gohl J, Graz V, Pfaffenberger MK, Merkel S, Hohenberger W *et al.* Changes in indication and results after resection of hepatic metastases from noncolorectal primary tumors: a single-institutional review. *Ann Surg Oncol* 2005; **12**: 778–785.
- 10 Lenre J, Moro M, Andriani O, Grondona J, Gil O, Raffin G *et al.* Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases: analysis of a multicenter study from Argentina. *HPB (Oxford)* 2007; **9**: 435–439.