



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Βελτιστοποίηση της επικουρικής θεραπείας μετά από τη χειρουργική εκτομή των
ηπατικών μεταστάσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου: Συστηματική ανασκόπηση.**

**Optimizing adjuvant therapy after surgery for colorectal cancer liver metastases: A
systematic review.**

Γεωργιλής Εμμανουήλ, MD

Αρ. Μητρώου: 7450492100007

Επιβλέπων καθηγητής ΜΔΕ

Ντάνασης-Σταθόπουλος Ιωάννης, MD, MSc, PhD.

ΑΘΗΝΑ 2022



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Βελτιστοποίηση της επικουρικής θεραπείας μετά από τη χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου: Συστηματική ανασκόπηση.

Optimizing adjuvant therapy after surgery for colorectal cancer liver metastases: A systematic review.

Γεωργίλης Εμμανουήλ, MD

Αρ. Μητρώου: 7450492100007

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Ντάνας-Σταθόπουλος Ιωάννης, MD, MSc, PhD.

Γαβριατοπούλου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

Θεοδοσόπουλος Θεοδόσιος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

ΑΘΗΝΑ 2022

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το παρόν κείμενο αποτελεί τη διπλωματική εργασία του φοιτητή Γεωργιλή Εμμανουήλ για την απόκτηση του τίτλου μεταπτυχιακών σπουδών «Κλινικές Μελέτες - Σχεδιασμός και Εκτέλεση». Αρχικά, θα επιθυμούσα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Ιωάννη Ντάναση-Σταθόπουλο για την άνογη συνεργασία μας. Η καθοδήγηση, οι καίριες επισημάνσεις, καθώς και η έγκαιρη ανατροφοδότησή του έπαιξαν καταλυτικό ρόλο στην ολοκλήρωση της ΜΔΕ μου, η οποία αποτελεί και την πρώτη μου προσπάθεια για την εκπόνηση μιας συστηματικής ανασκόπησης. Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τους γονείς μου Παναγιώτα και Νίκο και την αδερφή μου Άννα για την υποστήριξη, τη βοήθεια και την κατανόησή τους κατά τη διάρκεια αυτού του εγχειρήματος, όπως άλλωστε και σε κάθε μου βήμα και σε κάθε μου επιλογή, καθώς και τον Κλέαρχο Σμυρναίο για τις ορθογραφικές και υφολογικές του διορθώσεις. Τέλος, αφιερώνω αυτή την εργασία στη μνήμη των αγαπημένων μου Άννας και Χρήστου, που πρόσφατα έφυγαν από τη ζωή. Δηλώνεται πως η παρούσα συστηματική ανασκόπηση δεν έλαβε καμία εξωτερική χρηματοδότηση και πως δεν υπήρξε σύγκρουση συμφερόντων κατά την εκπόνησή της.

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	8
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΕΞΙΜΟΤΗΤΑΣ	9
ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ	10
ΔΙΑΛΟΓΗ (SCREENING) ΚΑΙ ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΛΟΜΕΝΩΝ	10
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	11
ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ	11
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	14
ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ	18
Συστηματική επικουρική χημειοθεραπεία	18
Περιοχική επικουρική χημειοθεραπεία	23
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	26
Συστηματική επικουρική χημειοθεραπεία	26
Περιοχική επικουρική χημειοθεραπεία	28
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ (RISK OF BIAS ASSESSMENT)	29
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	29
Μελλοντικές κατευθύνσεις	32
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	33
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	34
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α΄	48
Αξιολόγηση κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων	48
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β΄	52
Συντομογραφίες	52

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχοι

Το ήπαρ είναι η συνηθέστερη εστία μεταστάσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου. Παρόλο που η χειρουργική εκτομή των εξαιρεσίμων ηπατικών μεταστάσεων αποτελεί τον χρυσό κανόνα για τη θεραπεία των ασθενών που δύνανται να χειρουργηθούν, η μετέπειτα διαχείρισή τους παραμένει αμφιλεγόμενη. Στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι να αντιπαραβάλει τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται ως επικουρική θεραπεία, ούτως ώστε να αποσαφηνιστεί ποια είναι η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση.

Υλικά και Μέθοδοι

Η βιβλιογραφική αναζήτηση έγινε στις βάσεις δεδομένων Pubmed/Medline και Cochrane library. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν εξέταζαν την αποτελεσματικότητα, την ανοχή από τους ασθενείς και το προφίλ ασφαλείας των διάφορων θεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιήθηκαν ως επικουρική θεραπεία μετά την χειρουργική επέμβαση. Τα υπό μελέτη καταληκτικά σημεία ήταν η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής της νόσου (RFS), η επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS), η ολική επιβίωση (OS) και οι σοβαρού βαθμού τοξικότητες.

Αποτελέσματα

Από τα 543 αποτελέσματα της αρχικής αναζήτησης, τελικά συμπεριλήφθηκαν 29 μελέτες με συνολικά 7028 ασθενείς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, η επικουρική θεραπεία μετά τη μεταστασεκτομή συνέβαλε εν γένει στη βελτίωση της επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής της νόσου και της επιβίωσης ελεύθερης νόσου, χωρίς ωστόσο να σημειωθεί στατιστικά σημαντική επιμήκυνση της ολικής επιβίωσης. Μάλιστα αυτή η παρατήρηση δεν φάνηκε να επηρεάζεται από το αν η επικουρική θεραπεία ήταν συστηματική ή περιοχική ή αν υπήρξε συνδυασμός των δύο αυτών μεθόδων. Εντούτοις, η ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων θα πρέπει να είναι προσεκτική, καθότι οι περισσότερες μελέτες αξιολογήθηκαν ως χαμηλής ή μέτριας ποιότητας.

Συμπεράσματα

Με βάση τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διεξαγωγή άρτια σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών που θα εστιάσουν στις σύγχρονες θεραπείες σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς, ούτως ώστε να περιοριστεί η ετερογένεια εντός και μεταξύ των εκάστοτε μελετών. Με αυτόν τον τρόπο, είναι δυνατόν και να διαλευκανθεί ποιες ομάδες ασθενών πρόκειται να επωφεληθούν από την επικουρική θεραπεία μετά την εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου.

ABSTRACT

Objectives

Liver is the most common site of colorectal cancer metastatic spread. Although metastasectomy is the gold standard for fit patients with resectable colorectal cancer liver metastases (CRLM), their management after surgical treatment remains controversial. The objective of this systematic review was to collate the currently available data of the agents used in the adjuvant setting in order to define the most optimal therapeutic strategy.

Methods and materials

A systematic review of literature was conducted by searching Pubmed/Medline and Cochrane library databases. We included studies that evaluated the efficacy, the tolerability and the safety profile of various chemotherapeutic agents that are used as adjuvant treatment after surgical resection of CRLM. The outcomes of interest were regression-free survival (RFS), disease-free survival (DFS), overall survival (OS) and severe toxicities.

Results

From 543 initial articles, 29 publications with 7028 patients were finally included. In general, the results of the eligible studies indicated that the adjuvant therapy after resection of CRLM led to improved RFS/DFS rates, but this benefit did not contribute to a statistically significant prolongation of OS. Moreover, the choice of the therapeutic strategy, namely systematic or regional chemotherapy or the combination of both, did not seem to have a differential impact on patient outcomes. However, these results should be interpreted with caution since the majority of the chosen studies are of low or moderate quality.

Conclusions

In this context, further high-quality clinical trials conducted on patient sub-populations with modern therapies are required in order to reduce in-study and between-study heterogeneity and determine which patients are expected to derive the maximum benefit from adjuvant therapy after surgery for CRLM.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκινικός τύπος και η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του διεθνούς οργανισμού έρευνας για τον καρκίνο (GLOBOCAN), μόνο εντός του έτους 2020 καταγράφηκαν 1.880.725 νέες περιπτώσεις και 915.880 νέοι θάνατοι (Sung et al., 2021). Περίπου οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς θα εμφανίσουν ηπατικές μεταστάσεις, εκ των οποίων το 25% θα είναι σύγχρονες, καθιστώντας έτσι το ήπαρ ως την πλέον συνήθη εστία μεταστατικής εξάπλωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου (Adam et al., 2012; Cheng & Yip, 2022). Ως το πιθανότερο αίτιο αυτού του μεταστατικού μοτίβου θεωρείται η φλεβική απορροή του παχέος εντέρου δια της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ.

Η χειρουργική εκτομή των εξαιρεσίμων ηπατικών μεταστάσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελεί σήμερα τον χρυσό κανόνα για την αντιμετώπιση των ασθενών που δύνανται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση (Adam et al., 2012; Ferretti et al., 2015) και σχετίζεται με μεγαλύτερες πιθανότητες μακροχρόνιας επιβίωσης. Εντός των τελευταίων ετών μάλιστα, σημειώνονται όλο και υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης χάρη στα νεότερα πιο αποτελεσματικά χημειοθεραπευτικά σχήματα, καθώς και στις σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές και στρατηγικές, όπως επί παραδείγματι η ταυτόχρονη εξαίρεση τόσο της πρωτοπαθούς όσο και των δευτεροπαθών νεοπλασματικών εστιών (Chun et al., 2007; Feng et al., 2014; Ferretti et al., 2015; Kopetz et al., 2009; Viganò et al., 2012). Κατά αυτόν τον τρόπο οδηγούμαστε σε ποσοστά πενταετούς επιβίωσης τα οποία κυμαίνονται μεταξύ 46% και 58%, ενώ η δεκαετής επιβίωση φαίνεται να ξεπερνά ακόμη και το 20% σε εξειδικευμένα κέντρα (Andres et al., 2008; Ferretti et al., 2015; House et al., 2010; Pawlik et al., 2005). Στους δε ασθενείς άνευ υποτροπής εντός της δεκαετίας από τη χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να γίνει λόγος ακόμη και για ίαση (Tomlinson et al., 2007). Αναμφίβολα σε αυτή την πρόοδο έχουν συνεισφέρει τα μέγιστα και οι σύγχρονες και πιο ευαίσθητες απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η μαγνητική απεικόνιση ήπατος-χοληφόρων και η PET-CT απεικόνιση, οι οποίες συμβάλλουν στην καλύτερη ανίχνευση των μεταστατικών εστιών και άρα στην πιο δόκιμη αξιολόγηση της εξαιρεσιμότητάς τους (Bipat et al., 2005; For the European EOB-study group et al., 2008; Selzner et al., 2004). Εντούτοις, μέχρι και σήμερα τα ποσοστά υποτροπής της μεταστατικής νόσου του ήπατος παραμένουν υψηλά, ακόμη και αν αρχικά τα χειρουργικά όρια ήταν ελεύθερα νόσου (R0 εκτομή) (de Jong et al., 2009; Fonseca et al., 2018). Σε μία προσπάθεια λοιπόν να αντιμετωπιστεί το φαινόμενο των υποτροπών, πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τον ρόλο και την αποτελεσματικότητα τόσο της συστηματικής, όσο και της περιοχικής χημειοθεραπείας, καθώς και του συνδυασμού των δύο αυτών θεραπευτικών μεθόδων μετά την ηπατική μεταστασεκτομή.

Στη σύγχρονη θεραπευτική, η ενδοφλέβια χορηγούμενη 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) αποτελεί τη βάση μιας τυπικής συστηματικής χημειοθεραπευτικής αγωγής. Πρόκειται για μία φαρμακευτική ουσία η οποία ανήκει στην κατηγορία των φθοριοπυριμιδινών και χρησιμοποιείται σε διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα και δοσολογίες. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός της μαζί με τη λευκοβορίνη (LV) και είτε την οξαλιπλατίνη (oxaliplatin) είτε την ιρινοτεκάνη (irinotecan), απαρτίζει τα χημειοθεραπευτικά σχήματα FOLFOX και FOLFIRI αντίστοιχα. Αυτοί οι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί συμβάλλουν σε υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών, καθώς και σε υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης προόδου της νόσου ή ολικής επιβίωσης, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με μια φθοριοπυριμιδίνη (de Gramont et al., 2000; J. Y. Douillard & V-303 Study Group, 2000). Στη σύγχρονη θεραπευτική φαρέτρα συμπεριλαμβάνονται επίσης και από του στόματος

χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως λόγω χάριν ο συνδυασμός του tegafur, προφάρμακου της 5-φθοριοουρακίλης το οποίο μεταβολίζεται στο ήπαρ, και της ουρακίλης (uracil), που δρα ως συναγωνιστικός αναστολέας της δεϋδρογενάσης της διυδροπυριμιδίνης (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD), του κυριότερου ενζύμου το οποίο μεταβολίζει ενδοκυττάρια την 5-φθοριοουρακίλη (σχήμα UTF). Με αυτόν λοιπόν τον τρόπο επιτυγχάνεται μεγαλύτερη συγκέντρωση 5-φθοριοουρακίλης στον ορό. Το θεραπευτικό σχήμα UTF σε συνδυασμό με ένα ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολισμού του φυλλικού οξέος, όπως η λευκοβορίνη (LV), έχει εξάλλου χρησιμοποιηθεί ως επικουρική θεραπεία έναντι του καρκίνου του παχέος εντέρου σταδίου III (Lembersky et al., 2006; Shimada et al., 2014), ενώ τα πλεονεκτήματα της από του στόματος χορήγησής του και της καλής συμμόρφωσης των ασθενών με αυτή τη θεραπεία έχουν περιγραφεί σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές (Borner et al., 2002; J.-Y. Douillard et al., 2002). Μία άλλη εναλλακτική από του στόματος θεραπεία είναι η καπεσιταβίνη (capecitabine), η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί του συνδυασμού 5-FU/LV είτε ως μονοθεραπεία (Cutsem et al., 2004) είτε συνδυαστικά με την οξαλιπλατίνη (χημειοθεραπευτικό σχήμα CAPOX) (Cassidy et al., 2008), αλλά λιγότερο συχνά μαζί με την ιρινοτεκάνη λόγω πρώιμων ενδείξεων πως ο συγκεκριμένος συνδυασμός συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά τοξικότητας από ό,τι το σχήμα FOLFIRI (Fuchs et al., 2007).

Μία εναλλακτική προσέγγιση στο κομμάτι της εν λόγω επικουρικής θεραπείας είναι η επονομαζόμενη ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία (hepatic arterial infusion, HAI). Το βιολογικό υπόβαθρο πίσω από αυτή τη θεραπευτική προσέγγιση είναι το γεγονός πως οι ηπατικές μεταστάσεις αρδεύονται αποκλειστικά από την ηπατική αρτηρία, ενώ το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα αρδεύεται κατά κύριο λόγο από την πυλαία φλέβα (Breedis & Young, 1954). Στο πλαίσιο αυτής της θεραπείας λαμβάνει χώρα η συνεχής έγχυση χημειοθεραπευτικών παραγόντων εντός του ήπατος δια της ηπατικής αρτηρίας με τη χρήση μιας υποδόρια τοποθετημένης ανλίας έγχυσης ή ενός ενδαρτηριακού καθετήρα. Η μέθοδος αυτή πλεονεκτεί συγκριτικά με τη συστηματική χημειοθεραπεία στο ότι επιτρέπει τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων χημειοθεραπευτικών, τα οποία πρόκειται να μεταβολιστούν στο ήπαρ. Έτσι, μειώνεται σημαντικά η συστηματική έκθεση του ασθενούς σε αυτά και συνεπώς περιορίζεται σημαντικά ο κίνδυνος συστηματικών παρενεργειών (Ensminger & Gyves, 1983). Για παράδειγμα, η φαρμακευτική ουσία φλοξουριδίνη (floxuridine, FUDR), ένας μεταβολίτης της 5-φθοριοουρακίλης και η πλέον μελετημένη φαρμακευτική ουσία σε αυτό το θεραπευτικό πλαίσιο, αποβάλλεται δια του ήπατος κατά τον μεταβολισμό πρώτης δόδου σε ποσοστό άνω του 95%, οδηγώντας έτσι σε μία έως και 400 φορές αύξηση της ηπατικής έκθεσης σε αυτή (Dizon et al., 2008). Σήμερα, η τεχνική αυτή θεωρείται εν γένει μία ασφαλής και εφικτή θεραπεία σε εξειδικευμένα κέντρα (Xing et al., 2014).

Ωστόσο, παρά την πληθώρα θεραπευτικών επιλογών για τις οποίες έγινε λόγος, δεν υπάρχει ομοφωνία στην παγκόσμια επιστημονική κοινότητα αναφορικά με το ποια είναι εν τέλει η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών μετά τη χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου και η επικουρική θεραπεία τους αποτελεί ακόμη πεδίο έρευνας και διαφωνιών, καθώς δεν έχει οριστικοποιηθεί. Επομένως, ο στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν να συλλεχθούν τα διαθέσιμα δεδομένα εστιάζοντας στην αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφαλείας των εκάστοτε θεραπειών, καθώς επίσης και στο κατά πόσο αυτές έγιναν καλά ανεκτές από τους ασθενείς, ούτως ώστε να καταδειχθεί ποια είναι η πλέον δόκιμη θεραπευτική προσέγγιση.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Προκειμένου να επιτευχθεί η αναπαραγωγιμότητά της και να διατυπωθούν σαφώς οι μέθοδοι αναζήτησης και επιλογής των δημοσιευμένων μελετών σχετικά με το θέμα της, η παρούσα ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με το πρωτόκολλο που συντάχθηκε κατά τον

σχεδιασμό της σε εναρμόνιση με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA του 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) (Page et al., 2021).

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΕΞΙΜΟΤΗΤΑΣ

Τόσο η αναζήτηση δεδομένων όσο και η τελική επιλογή μελετών βασίστηκαν στα ακόλουθα PICOS (population, interventions, comparison, outcomes, study design) κριτήρια:

P (Πληθυσμός): Ο πληθυσμός των ασθενών της ανασκόπησης απαρτιζόταν αποκλειστικά από ενήλικες με ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση σύγχρονων ή μετάχρονων ηπατικών μεταστάσεων προερχόμενων από πρωτοπαθή καρκίνο του παχέος εντέρου, χωρίς να υπάρχουν ταυτόχρονα εξωηπατικές μεταστατικές εστίες. Οι εν λόγω βλάβες θα έπρεπε να έχουν εξαιρεθεί χειρουργικά με μακροσκοπικά θεραπευτική ηπατεκτομή πριν από την έναρξη της επικουρικής θεραπείας. Συμπεριλήφθηκαν επιπρόσθετα και οι ασθενείς με χειρουργικά όρια μικροσκοπικά διηθημένα από κακοήγη κύτταρα (R1 εκτομή), καθώς και αυτοί που είχαν υποβληθεί σε συνδυαστική θεραπεία με χειρουργική εξαίρεση των μεταστατικών βλαβών μαζί με καυτηριασμό με ραδιοκύματα (radio frequency ablation, RFA) ή μικροκύματα (microwave ablation, MWA). Ως υποψήφιοι για ηπατική μεταστασεκτομή θεωρήθηκαν εκείνοι οι ασθενείς για τους οποίους η χειρουργική αφαίρεση όλων των ηπατικών μεταστατικών βλαβών επί υγιών ορίων ήταν εφικτή, υπό την προϋπόθεση ότι ο όγκος του εναπομείναντος ηπατικού παρεγχύματος ήταν επαρκής.

I (Θεραπευτικές παρεμβάσεις): Η θεραπεία των εν λόγω ασθενών, εκτός από την χειρουργική εξαίρεση τόσο της πρωτοπαθούς νεοπλασματικής εστίας όσο και της μεταστατικής νόσου, περιελάμβανε, είτε την συστηματική χημειοθεραπεία με χημειοθεραπευτικά σχήματα βασισμένα στην οξαλιπλατίνη, την ιρινοτεκάνη, τις φθοριοπυριμιδίνες, καθώς επίσης και με ανοσοθεραπεία ή βιολογικούς παράγοντες, είτε την ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία (HAI) είτε τον συνδυασμό και των δυο αυτών μεθόδων.

C (Σύγκριση): Οι ανωτέρω θεραπευτικές μέθοδοι συγκρίθηκαν είτε με τη χειρουργική επέμβαση ως μονοθεραπεία είτε μεταξύ τους.

O (Καταληκτικά σημεία): Τα υπό μελέτη προκαθορισμένα καταληκτικά σημεία ήταν τα ακόλουθα:

- Η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής της νόσου (*recurrence-free survival, RFS*), που ορίστηκε ως το μεσοδιάστημα μεταξύ της χειρουργικής επέμβασης ή της τυχαιοποίησης ενός ασθενούς σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (TKΔ) και της χρονικής στιγμής της διάγνωσης της υποτροπής της νόσου ή του θανάτου εξαιτίας της νόσου ή την ημερομηνία του τελευταίου επανελέγχου του ασθενούς.
- Η επιβίωση ελεύθερη νόσου (*disease-free survival, DFS*), που ορίστηκε ως το μεσοδιάστημα από τη χειρουργική επέμβαση ή την τυχαιοποίηση ενός ασθενούς σε μία TKΔ έως τη χρονική στιγμή που διαγνώστηκε η υποτροπή ή η πρόοδος της νόσου ή ο θάνατος εξαιτίας της νόσου.
- Η ολική επιβίωση (*overall survival, OS*), που ορίστηκε ως το χρονικό μεσοδιάστημα από τη χειρουργική επέμβαση ή την τυχαιοποίηση ενός ασθενούς σε μία TKΔ έως τον θάνατο του ασθενούς από οποιοδήποτε αίτιο.
- Οι σοβαρού βαθμού ανεπιθύμητες ενέργειες. Υπό αυτόν τον όρο γίνεται αναφορά σε οποιαδήποτε τοξικότητα 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του Π.Ο.Υ. ή του National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

S (Σχεδιασμός μελετών): Τα αποτελέσματα της αναζήτησης περιελάμβαναν TKΔ, μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, κλινικές δοκιμές με ένα μόνο θεραπευτικό σκέλος, καθώς και προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες κοόρτης και μελέτες ασθενών-μαρτύρων.

Η αναζήτηση δεδομένων αφορούσε αποκλειστικά ανθρώπινα υποκείμενα που είχαν υπερβεί το 18^ο έτος ηλικίας τους και δημοσιεύσεις στην αγγλική βιβλιογραφία, ενώ δεν τέθηκε εξαρχής κάποιος χρονικός περιορισμός ως προς το έτος δημοσίευσης. Επιπρόσθετα, αποκλείστηκαν δημοσιεύσεις που δεν περιείχαν πρωτογενή δεδομένα (π.χ. editorials, σχολιασμοί, συστηματικές ανασκοπήσεις, κοκ.), όπως επίσης και οι συγκεντρωτικές αναλύσεις (pooled analyses) και οι αναφορές περιστατικών (case reports). Τέλος, δεν λήφθηκαν υπόψη δημοσιεύσεις που δεν είχαν ως καταληκτικά σημεία τα προεπιλεγθέντα RFS, DFS ή OS ή αναφέρονταν σε νεοεπικουρικές ή περιεγχειρητικές θεραπείες ή σε ασθενείς με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις.

Αναλυτικά τα κριτήρια επιλεξιμότητας παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κριτήρια επιλεξιμότητας.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ
Ενήλικες ασθενείς. Βιβλιογραφία στην αγγλική γλώσσα. Σύγχρονες/ Μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις καρκίνου παχέως εντέρου (Ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένες).	In vitro μελέτες, μελέτες σε πειραματόζωα. Δημοσιεύσεις οι οποίες δεν περιείχαν πρωτογενή δεδομένα (π.χ. editorials, σχολιασμοί, συστηματικές ανασκοπήσεις, κοκ.), συγκεντρωτικές αναλύσεις (pooled analyses) και αναφορές περιστατικών (case reports). Εξωηπατικές μεταστατικές εστίες.
Ηπατική μεταστασεκτομή επί μακροσκοπικά υγιών ορίων/ Συνδυασμός χ/κης επέμβασης με RFA/MWA.	Ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις.
Συστηματική/περιοχική επικουρική θεραπεία.	Αναφορά σε νεοεπικουρική/περιεγχειρητική θεραπεία.
Καταληκτικά σημεία: RFS, DFS, OS, 3 ^ο ή 4 ^ο βαθμού τοξικότητας.	Δημοσιεύσεις χωρίς τα προεπιλεγθέντα καταληκτικά σημεία RFS, DFS ή OS.

ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Η αναζήτηση μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας έγινε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline/Pubmed και Cochrane library με καταληκτική ημερομηνία αναζήτησης την 27^η Ιουλίου του έτους 2022. Ακόμη, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική “Snowballing”, δηλαδή η περαιτέρω αναζήτηση δημοσιεύσεων στις βιβλιογραφικές αναφορές των μελετών οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, ούτως ώστε η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας να είναι κατά το δυνατόν πλήρης. Ο αλγόριθμος αναζήτησης δομήθηκε ως εξής: (“Colorectal cancer liver metastases” OR “colorectal liver metastases” OR “metastatic colorectal cancer”) AND (hepatectomy OR metastasectomy OR “curative liver resection”) AND (“adjuvant therapy” OR “adjuvant chemotherapy” OR “systemic chemotherapy” OR “postoperative chemotherapy” OR “regional chemotherapy” OR “Hepatic artery infusion”).

ΔΙΑΛΟΓΗ (SCREENING) ΚΑΙ ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας έγινε σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια επιλεξιμότητας και ακολούθως έλαβε χώρα η διαλογή (screening) των εκάστοτε δημοσιεύσεων βάσει του τίτλου τους και της περίληψης (abstract) τους, όταν αυτό κρίθηκε πως ήταν απαραίτητο. Για τα άρθρα που δεν απορρίφθηκαν ακολούθησε η αξιολόγηση του πλήρους κειμένου τους.

Τα δεδομένα τα οποία εξήχθησαν από τις μελέτες που εν τέλει συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση ήταν τα εξής: Το έτος της δημοσίευσης, ο σχεδιασμός τους, το μέγεθος δείγματος, η μέση ηλικία των ασθενών, ο αριθμός των ασθενών με ταυτόχρονη εξαίρεση της πρωτοπαθούς και των μεταστατικών νεοπλασματικών εστιών, ο αριθμός των R0 και R1 χειρουργικών εκτομών, ο αριθμός των ασθενών με σύγχρονες ή μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις, ο αριθμός των ασθενών με λεμφαδενικές μεταστάσεις σχετιζόμενες με τον πρωτοπαθή όγκο, ο μέσος αριθμός ηπατικών μεταστάσεων και η μέση διάμετρός τους, το ποσοστό των KRAS/BRAF μεταλλάξεων, τα επίπεδα καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) στον ορό, η μέση χρονική περίοδος παρακολούθησης των ασθενών, το θεραπευτικό σχήμα το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τη συστηματική ή την περιοχική επικουρική θεραπεία, καθώς και τα καταληκτικά σημεία RFS, DFS, OS και οι 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού τοξικότητες που αποδόθηκαν στην επικουρική θεραπεία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Από την αναζήτηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας προέκυψαν 551 αποτελέσματα έως και την καταληκτική ημερομηνία της 27^{ης} Ιουλίου 2022. Τα 513 προήλθαν από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Medline/Pubmed και 38 από την Cochrane library. Από αυτά παρέμειναν 400 δημοσιεύσεις προς διαλογή μετά τη διαδικασία αφαίρεσης των διπλών εγγραφών και τον αποκλεισμό των αναφορών που δεν περιείχαν πρωτογενή δεδομένα, όπως και των αναφορών περιστατικών. Με το πέρας της διαλογής αποκλείστηκαν συνολικά 370 αναφορές ως μη σχετικές με το θέμα της ανασκόπησης βάσει του τίτλου ή και της περίληψής τους, όταν αυτό κρίθηκε αναγκαίο, ενώ δύο άρθρα δεν κατέστη εφικτό να ανακτηθούν ηλεκτρονικά. Ακολούθως δώδεκα εκ των τριάντα άρθρων για τα οποία έγινε αξιολόγηση του πλήρους κειμένου τους, απορρίφθηκαν βάσει των κριτηρίων αποκλεισμού. Επομένως, από την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, προέκυψαν δεκαοκτώ δημοσιεύσεις οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Οι λόγοι αποκλεισμού των προαναφερθέντων μελετών αναλυτικά ήταν οι εξής:

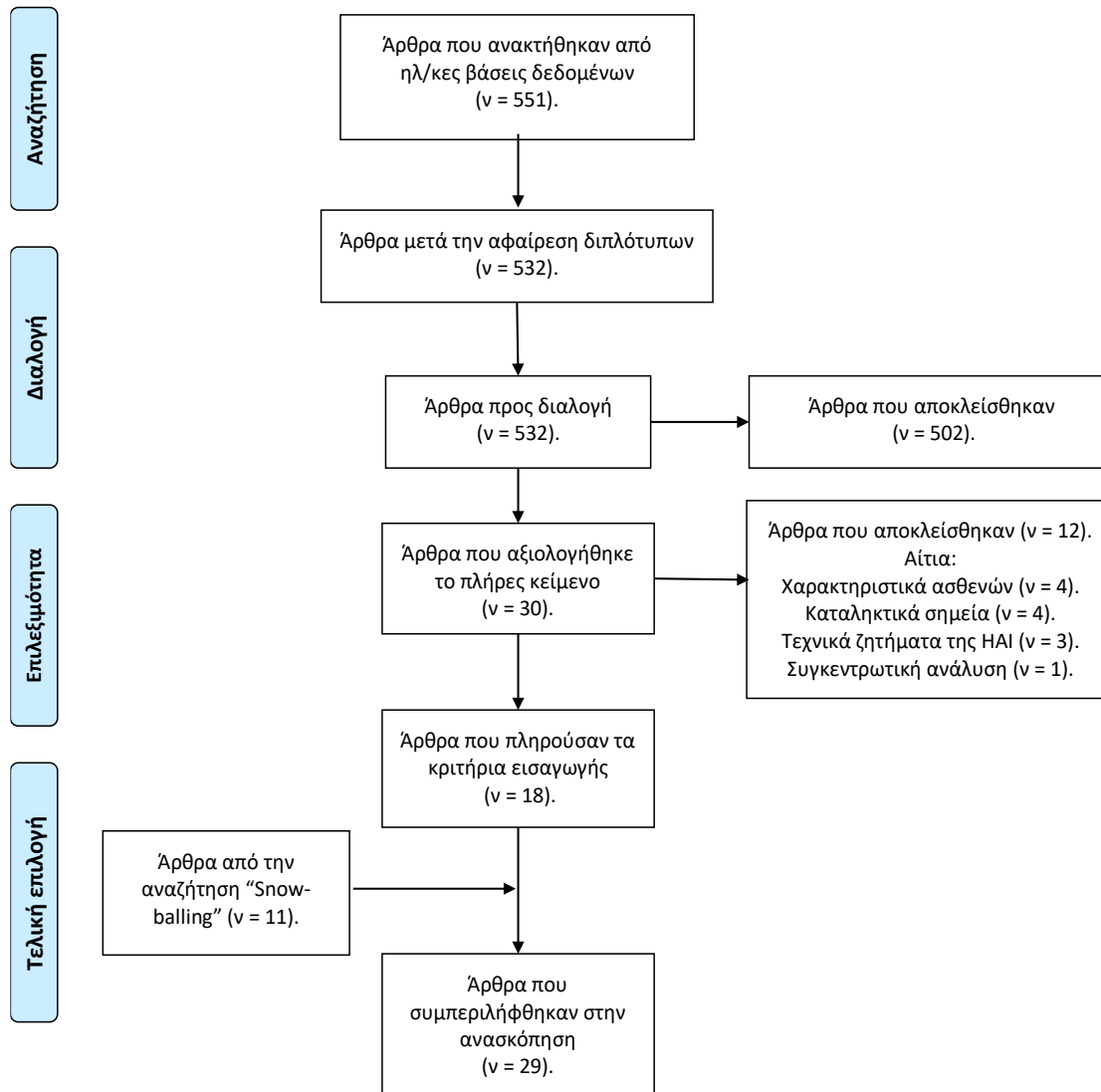
- Τα χαρακτηριστικά των υπό μελέτη ασθενών δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής (n = 4). Συγκεκριμένα, μία μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με μη εξαιρεσιμες ηπατικές μεταστάσεις, μία ασθενείς με εξωηπατικές μεταστατικές εστίες και δύο μελέτες έκαναν αναφορά σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν περιεγχειρητική θεραπεία.
- Καταληκτικά σημεία διαφορετικά από τα προκαθορισμένα (n = 4).
- Δημοσιεύσεις οι οποίες επικεντρώνονταν αποκλειστικά σε τεχνικά ζητήματα της ενδαρτηριακής έγχυσης χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία (n = 3).
- Συγκεντρωτική ανάλυση (n = 1).

Συνοπτικά τα αίτια αποκλεισμού παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Επιπρόσθετα, συμπεριλήφθηκαν 11 ακόμη άρθρα χάρη στην περαιτέρω αναζήτηση για σχετικές δημοσιεύσεις στις βιβλιογραφικές αναφορές των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής (“snowball”). Τελικά, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση επιλέχθηκαν συνολικά 29 μελέτες με τον εξής σχεδιασμό:

- Εννέα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (TKΔ) φάσης III.
- Μία μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.
- Πέντε κλινικές δοκιμές φάσης II.
- Δύο μελέτες με ένα θεραπευτικό σκέλος, εκ των οποίων η μία συγκρίνει τους υπό μελέτη ασθενείς με ιστορικές ομάδες ελέγχου (historical controls).
- Δώδεκα αναδρομικές μελέτες κούρτης.

Αναλυτικά η διαδικασία επιλογής των μελετών που εν τέλει συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζεται στο κάτωθι κατά PRISMA διάγραμμα ροής (βλ. εικόνα 1).



Εικόνα 1. PRISMA διάγραμμα ροής.

Πίνακας 2. Μελέτες οι οποίες αποκλείστηκαν μετά την αξιολόγηση του πλήρους κειμένου τους.

Τίτλος	Συγγραφείς	Αιτιολογία
Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy.	Kemeny et al. 2016	Συγκεντρωτική ανάλυση.
Adjuvant Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy After Resection of Colorectal Liver Metastases: Results of a Safety	Buisman et. 2019	Τεχνικά ζητήματα σχετικά με την ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία.

and Feasibility Study in The Netherlands.		
Placement of an arterial hepatic catheter after a major hepatectomy for colorectal liver metastases: Is this safe?	Goere et al. 2013	
Adjuvant Hepatic Arterial Infusion After Curative Resection of Colorectal Liver Metastases Using Removable Intra-Arterial Catheters With Shape-Memory Alloy.	Tono et al. 2004	
Type of adjuvant chemotherapy and treatment frequency in survival outcome of patients with colorectal liver metastases who underwent liver metastasectomy: an 8-year cohort study in Taiwan.	Huang et al. 2018	Καταληκτικά σημεία διαφορετικά από τα προκαθορισμένα.
Phase 1 study on S-1 and oxaliplatin therapy as an adjuvant after hepatectomy for colorectal liver metastases.	Takashi et al. 2016	
Longterm Effects of Hepatic Arterial Interleukin-2–Based Immunochemotherapy After Potentially Curative Resection of Colorectal Liver Metastases.	Okuno et al. 1998	
Adjuvant Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy After Curative Resection of Colorectal Liver Metastases.	Curley et al. 1993	
A Randomized Phase II Study of Immunization With Dendritic Cells Modified With Poxvectors Encoding CEA and MUC1 Compared With the Same Poxvectors Plus GM-CSF for Resected Metastatic Colorectal Cancer.	Morse et al. 2021	Τα χαρακτηριστικά των υπό μελέτη ασθενών δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής.
Prognostic impact of additive chemotherapy after curative resection of metachronous colorectal liver metastasis: a single-centre retrospective study.	Kelm et al. 2021	
Timing of Multimodality Therapy for Resectable Synchronous Colorectal Liver Metastases: A Retrospective Multi-Institutional Analysis.	Reddy et al. 2009	
Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy.	Kopetz et al. 2009	

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στις μελέτες οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για συνολικά 7028 ασθενείς. Πρόκειται για ενήλικες με ιστολογικά επιβεβαιωμένες ηπατικές μεταστάσεις, οι οποίες προήλθαν από καρκίνο του παχέος εντέρου, χωρίς εξωηπατικές μεταστατικές εστίες και εξαιρέθηκαν χειρουργικά. Στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συμμετείχαν 1541 ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν επιπροσθέτως τα ακόλουθα κριτήρια εισαγωγής:

Καλή λειτουργική κατάσταση (ECOG performance status: 0-2), επαρκή νεφρική και ηπατική λειτουργία και επαρκή λειτουργικότητα του μυελού των οστών. Σύγχρονες μεταστάσεις καταγράφηκαν σε 2334 περιστατικά, εκ των οποίων στα 266 πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονη χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς και των μεταστατικών νεοπλασματικών εστιών. Ακόμη, οι καταγεγραμμένες R0 εκτομές ήταν 4026, ενώ σε 3477 περιπτώσεις υπήρχαν λεμφαδενικές μεταστατικές εστίες οι οποίες σχετιζόνταν με τον πρωτοπαθή όγκο. Αναφορικά με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου, τα επίπεδα CEA στον ορό ήταν διαθέσιμα για 5693 περιστατικά και έλεγχος για μεταλλάξεις του KRAS γονιδίου διενεργήθηκε σε 747 ασθενείς. Τέλος, δεν υπήρχαν αναφορές για μεταλλάξεις του BRAF γονιδίου στις μελέτες που επιλέχθηκαν. Ως προς το θεραπευτικό κομμάτι, 5797 ασθενείς έλαβαν συστηματική χημειοθεραπεία, 122 τον βιολογικό παράγοντα Bevacizumab και 14 συνδυαστική ανοσοθεραπεία με διηθητικά λεμφοκύτταρα όγκου (TIL) και ιντερλευκίνη (IL-2), ενώ 1478 έλαβαν θεραπεία με ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία (HAI) και 1204 αντιμετώπιστηκαν αποκλειστικά χειρουργικά χωρίς να λάβουν επικουρική θεραπεία.

Αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν συστηματική επικουρική θεραπεία παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά ασθενών οι οποίοι έλαβαν συστηματική επικουρική θεραπεία.

Μελέτη	Σχεδιασμός	Σχήμα θεραπείας	Αριθμός ασθενών	Μέσο follow up	Ηλικία (Εύρος)	Παράγοντες κινδύνου
Kanemitsu et al. 2021	TKΔ φάσης II/III	FOLFOX6 vs SA	FOLFOX6 (n = 151), SA (n = 149)	59.2 μήνες (IQR 26.5 - 95.3)	FOLFOX6: 63 έτη (56-69), SA: 65 έτη (58-69)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM.
Kokudo et al. 2021	TKΔ φάσης III	UFT/LV vs SA	UFT/LV (n = 90), SA (n = 90)	7,36 έτη (6.93 - 7.87)	UFT/LV: 62.2 έτη (SD 8.5), SA: 64.5 έτη (SD 9.2)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM.
Satake et al. 2021	Φάση II	CAPOX	28	64.3 μήνες (26.3 - 87.5)	69.5 έτη (39-82)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM.
Sugimoto et al. 2021	Αναδρομική μελέτη	Σχηματα: οξαλιπλατινης vs φθοριοπυριμιδινών	Σχηματα: οξαλιπλατινης (n = 47), φθοριοπυριμιδινών (n = 47)	64.5 μήνες (7.5 - 163.1)	Σχηματα: οξαλιπλατινης 61 έτη (32-78), φθοριοπυριμιδινών: 67 έτη (37-85)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM, CEA ορού.
Kobayashi et al. 2019	Αναδρομική μελέτη	AC (FOLFOX, FOLFIRI, CapeOx, 5FU/LV, UFT/LV, S-1, HAI, doxifluridine)	AC (n = 771), SA (n = 374)	79.4 μήνες	AC: <65 έτη (n = 411), ≥65 έτη (n = 360), SA: <65 έτη (n = 145), ≥65 έτη (n = 229)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM, CEA ορού.

vs SA						
Nishioka et al. 2017	Αναδρομική μελέτη	UFT/LV ή σχήμα οξαλιπλατίνης vs SA	AC (v = 105), SA (v = 104)	AC: 48 μήνες, SA: 28 μήνες	AC: 65 έτη (36-88) SA: 63 έτη (35-74)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM, CEA ορού.
Kato et al. 2015	Φάση II μονού θεραπευτικού σκέλους	S-1	60	41 μήνες (5 - 57)	64 έτη (43 -78)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM, CEA ορού.
Hsu et al. 2013	Αναδρομική μελέτη	5-FU/LV vs FOLFIRI/ IFL vs FOLFOX	5-FU/LV (v = 25), FOLFIRI/IFL (v = 21), FOLFOX (v = 26)	58 μήνες (26 - 76)	38.8 μήνες	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, CEA ορού.
Turan et al. 2013	Αναδρομική μελέτη	BEV vs NoBEV	BEV (v = 87), NoBEV (v = 117)	56 μήνες (24 - 82)	27 μήνες	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά ασθενών οι οποίοι έλαβαν συστηματική επικουρική θεραπεία (συν.).

Μελέτη	Σχεδιασμός	Σχήμα θεραπείας	Αριθμός ασθενών	Ηλικία (εύρος)	Μέσο follow up	Παράγοντες κινδύνου
Sakamoto et al. 2012	Μονού σκέλους	FOLFOX4/ Τροποπ. FOLFOX6	24	58y έτη (25 - 77)	48.4 μήνες	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, LNM.
Kemeny et al. 2011	TKA φάσης II	BEV vs NoBEV	BEV (v = 35), No BEV (v = 38)	Bev: ≥ 60 έτη (v = 10), < 60 έτη (v = 25), NoBev: ≥ 60 έτη (v = 11), < 60 έτη (v = 27)	30 μήνες	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM, CEA ορού, KRAS μεταλλάξεις.
Kim et al. 2011	Αναδρομική μελέτη	FOLFOX4/ Τροποπ. FOLFOX6	60	55 έτη (31 - 73)	33.1 μήνες (95% CI: 4.1 - 108.5)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM, CEA ορού.
Liu et al. 2010	Αναδρομική μελέτη	FOLFOX/ FOLFIRI vs 5- FU/LV	FOLFOX / FOLFIRI (v = 31), 5-FU/LV (v = 19)	70 έτη (47 - 85)	35.5 μήνες (10-96)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM, CEA ορού.

Ychou et al. 2009	TKΔ φάσης III	FOLFIRI vs 5-FU/LV	FOLFIRI (v = 153), 5-FU/LV (v = 153)	FOLFIRI: 63 έτη (27 - 75), 5-FU/LV: 61 έτη (34 - 76)	FOLFIRI: 41.7 μήνες, LV5FU: 42.4 μήνες	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός μεταστάσεων, R0 εκτομές.
Kim et al. 2009	Αναδρομική μελέτη	Σχήματα: οξαλιπλατίνης (ομάδα 1) vs ιρινοτεκάνης (ομάδα 2) vs φθοριοπυριμι δίνης (ομάδα 3)	Ομάδα 1 (v = 58), Ομάδα 2 (v = 48), Ομάδα 3 (v = 50)	Ομάδα 1: 61 έτη (25 - 78) Ομάδα 2: 57 έτη (33 - 72) Ομάδα 3: 61 έτη (32 - 77)	44 μήνες (18.4 - 86.9)	Αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM, CEA ορού.
Portier et al. 2006	TKΔ φάσης III	5-FU/LV vs SA	AC (v = 86), SA (v = 85)	AC: <55έτη (v = 16), 55-64 έτη (v = 34), >65 έτη (v = 36) SA: <55yr (v = 15) 55-64 έτη (v = 37), >65 έτη (v = 33)	87.4 μήνες (SE = 5.8)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, CEA ορού
Mackay et al. 2005	Φάσης II μονού θεραπευτικού σκέλους	Ιρινοτεκάνη	29	57 έτη (40 - 71)	27.9 μήνες (17.4 - 45.7)	Χρόνος εκδήλωσης και αριθμός μεταστάσεων.
Gardini et al. 2004	Μη τυχαιοποιημένη κλιν. δοκιμή	TIL+IL-2 vs SA	TIL+IL-2 (v = 14), SA (v = 22)	TIL+IL-2: 57 έτη (40 - 70) SA: 57 έτη (37 - 70)	42 μήνες	Αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, CEA ορού.

Συντομογραφίες: 5-FU: 5-φθοριουρακίλη, 5-FU/LV: 5-φθοριουρακίλη/λευκοβορίνη, BEV: Bevacizumab/ NoBEV: επικουρική θεραπεία άνευ Bevacizumab, CAPOX: καπεσιταβίνη και οξαλιπλατίνη, FOLFIRI: 5-FU/LV και ιρινοτεκάνη, FOLFOX: 5-FU/LV και οξαλιπλατίνη, S-1: tegafur μαζί με gimeracil και oteracil, TIL+IL2: Δηθητικά λεμφοκύτταρα όγκου και ιντερλευκίνη-2, UFT/LV: Uraclil/tegafur και LV, AC: επικουρική θεραπεία, SA: χειρουργική μονοθεραπεία, CEA: καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο, LNM: λεμφαδενικές μεταστάσεις, TKΔ: τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

Η διαδικασία τοποθέτησης της αντλίας έγχυσης ή του καθετήρα για τη χορήγηση της ΗΑΙ χημειοθεραπείας περιελάμβανε τα ακόλουθα κατά σειρά βήματα (Curley et al., 1990): (i) Προεγχειρητική ηπατική αρτηριογραφία για να προσδιοριστεί η ανατομία της κοιλιακής και της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, να ταυτοποιηθούν τυχόν επικουρικοί κλάδοι που αρδεύουν τον στόμαχο ή/ και το δωδεκαδάκτυλο και να αποκλειστεί η απόφραξη της πυλαίας φλέβας, όπως επίσης και μια ενδεχόμενη μερική ή ατελής στένωσης του κοιλιακού άξονα (τρίποδας του Haller) ή των κλάδων αυτού. (ii) Προφυλακτική χολοκυστεκτομή προς αποφυγή χολοκυστίτιδας σχετιζόμενης με τη χημειοθεραπεία. (iii) Απολίνωση των προαναφερθέντων επικουρικών κλάδων, ούτως ώστε να αποφευχθεί η διαφυγή των χημειοθεραπευτικών παραγόντων προς τον στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο και έτσι να περιοριστεί ο κίνδυνος πρόκλησης γαστρίτιδας, δωδεκαδακτυλίτιδας ή γαστρικών εξελκώσεων από τη χορηγούμενη περιοχική χημειοθεραπευτική αγωγή. (iv) Καθετηριασμός της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας. Ο ειδικά διαμορφωμένος καθετήρας προωθείται εντός της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας έως τη συμβολή της με την ηπατική αρτηρία, χωρίς όμως να προωθηθεί περαιτέρω στον αυλό της τελευταίας. (v) Έλεγχος της ορθής απολίνωσης

αγγείων και της επαρκούς αιματικής ροής προς το ήπαρ με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού και σπινθηρογραφικό έλεγχο. (vi) Τοποθέτηση του ποιτ ή της αντλίας έγχυσης υποδόρια. Αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών οι οποίοι έλαβαν περιοχική επικουρική θεραπεία παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά ασθενών οι οποίοι έλαβαν περιοχική επικουρική θεραπεία.

Μελέτη	Σχεδιασμός	Σχήμα θεραπείας	Αριθμός ασθενών	Ηλικία (εύρος)	Μέσο follow up	Παράγοντες κινδύνου
Gholami et al. 2020	Αναδρομική μελέτη	HAI (FUDR) vs No HAI.	HAI (v = 366), No HAI (v = 308)	HAI: 55 έτη (47 - 63) No HAI: 62.5 έτη (52 - 71).	6.5 έτη	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM, KRAS μεταλλάξεις.
Buisman et al. 2020	Αναδρομική μελέτη	HAI (FUDR) και συστηματική χημειοθεραπεία vs μόνο συστηματική χημειοθεραπεία.	HAI (v = 601), No HAI (v = 1527)	HAI: 57.2 έτη (IQR 49 - 65.5), No HAI 63 έτη (IQR 54.1 - 70.4).	96 μήνες (IQR 61 - 133)	Αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, LNM, CEA ορού.
Goere et al. 2013	Μελέτη κοόρτης	HAI (Οξαλιπλατίνη) και iv 5-FU/LV vs συστηματικών σχημάτων ιρινοτεκάνης ή οξαλιπλατίνης.	HAI (v = 44), No HAI (v = 54)	HAI: 55 έτη (47 - 63) No HAI: 58 έτη (49 - 67).	60 μήνες (51 - 81)	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, R0 εκτομές, LNM, CEA ορού.
House et al. 2011	Μελέτη κοόρτης	HAI (FUDR) και συστηματική χημειοθεραπεία (5-FU/LV + ιρινοτεκάνη ή οξαλιπλατίνη vs μόνο συστηματική χημειοθεραπεία.	HAI (v = 125), No HAI (v = 125)	HAI: 55 έτη (28 - 80) No HAI: 61 έτη (25 - 84)	43 μήνες (0.5 - 92)	Αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, LNM, CEA ορού.
Alberts et al. 2010	Φάσης II μονού θεραπευτικού σκέλους	HAI (FUDR) + συστηματική χημειοθεραπεία (Οξαλιπλατίνη+ καπεσιταμίνη).	55	καπεσιταμίνη 2000mg/m ² /d 55 έτη (34 - 79), καπεσιταμίνη 1700mg/m ² /d; 60 έτη (41 - 69)	4.8 έτη	R0 εκτομές
Kemeny et al. 2002	TKΔ φάσης III	HAI (FUDR) + συστηματική χημειοθεραπεία (5-FU).	AC (v = 30), SA (v = 45)	AC: 59 έτη (28 - 71), SA: 62 έτη (29 - 78)	51 μήνες	Χρόνος εκδήλωσης μεταστάσεων.
Tono et al. 2000	TKΔ φάσης III	HAI (5-FU) vs pos 5-FU.	HAI (v = 9), 5-FU (v = 10)	HAI: 59 έτη (SD± 5.8) Ομάδα ελέγχου: 61.9 έτη (SD± 5.0)	62.2 μήνες	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων.
Kemeny et al. 1999	TKΔ φάσης III	HAI (FUDR) + συστηματική χημειοθεραπεία (5-FU/LV) vs	HAI (v = 74), No HAI (v = 82)	HAI: 59 έτη (28 - 79), No HAI: 59 έτη (30 - 77)	62.7 μήνες (εύρος 16 - 95)	Χρόνος εκδήλωσης και αριθμός ηπατικών μεταστάσεων, R0 εκτομές, CEA ορού.

		μόνο συστηματική χημειοθεραπεία.					
Rudroff et al. 1999	TKΔ φάσης III	HAI (Μιτομυκίνη C/5-FU) vs SA.	HAI (v = 14), No HAI (v = 16)	HAI 58 έτη (39 - 70), No HAI: 57 έτη (45 - 76)	ΔΑ	Χρόνος εκδήλωσης, αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, LNM, CEA ορού.	
Lorenz et al. 1998	TKΔ φάσης III	HAI (5-FU/FA) vs SA.	HAI (v = 108), SA (v = 111)	61 έτη (30 - 76)	Τουλ. 18 μήνες	Χρόνος εκδήλωσης και αριθμός μεταστάσεων, LNM.	
Kokudo et al. 1998	Αναδρομική μελέτη	Ομάδα 1: pos (UTF/5-DFUR) or iv (MMC or 5-FU) συστηματική χημειοθεραπεία vs ομάδα 2: περιοχική θεραπεία (5- FU/LV ή MMC/5- FU/Doxorubicin) vs ομάδα 3: SA	Ομάδα 1 (v = 37) vs ομάδα 2 (v = 38) vs ομάδα 3 (v = 40)	60 έτη (38 - 79)	ΔΑ	Αριθμός και διάμετρος μεταστάσεων, LNM, CEA ορού.	

Συντομογραφίες: 5-FU: 5-φθοριουρακίλη, 5-FU/LV: 5-φθοριουρακίλη/λευκοβορίνη, 5-FU/FA: 5-φθοριουρακίλη και φολλινικό οξύ, FUDR: φλοξουριδίνη, AC: επικουρική θεραπεία, HAI: περιοχική επικουρική θεραπεία, NoHAI: χωρίς επικουρική θεραπεία. SA: χειρουργική μονοθεραπεία, pos: από του στόματος αγωγή, iv: ενδοφλέβια αγωγή, CEA: καρκινοεμβρικό αντιγόνο, LNM: λεμφαδενικές μεταστάσεις, ΔΑ: δεν αναφέρεται.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Συστηματική επικουρική χημειοθεραπεία.

Ο ρόλος των χημειοθεραπευτικών σχημάτων τα οποία βασίζονται αποκλειστικά στις φθοριοπυριμιδίνες εξετάστηκε σε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης III. Η πρώτη διεξήχθη μεταξύ του Δεκεμβρίου του 1991 και του Δεκεμβρίου του 2001 από τους Portier και συνεργάτες (Portier et al., 2006). Συνολικά συμμετείχαν 171 ασθενείς από συνολικά 47 νοσοκομεία της Γαλλίας και της Ελβετίας, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν μετά τη χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων είτε να λάβουν αγωγή με 5-FU/LV είτε να μη λάβουν κάποια άλλη περαιτέρω θεραπεία και να συγκροτήσουν την ομάδα ελέγχου. Οι ερευνητές κατέγραψαν βελτίωση ως προς την DFS για τους ασθενείς στο θεραπευτικό σκέλος εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου, χωρίς ωστόσο να υπάρξει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την OS. Η πενταετής DFS, μετά από τη στάθμιση για τους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες ήταν 33.5% έναντι 26.7% αντίστοιχα (OR = 0.66; 95% CI, 0.46 - 0.96; P = 0.028), ενώ η πενταετής OS ήταν 51.1% έναντι 41.9% αντίστοιχα (OR = 0.73; 95% CI, 0.48 - 1.10; P = 0.13). Η κλινική μελέτη σταμάτησε λόγω χαμηλού ρυθμού ένταξης ασθενών. Η δεύτερη εξ αυτών έλαβε χώρα στην Ιαπωνία από τον Ιανουάριο του 2004 έως τον Δεκέμβριο του 2010. Σε αυτή την πολυκεντρική μη τυφλοποιημένη μελέτη εντάχθηκαν 180 ασθενείς από 11 νοσοκομεία και έγινε σύγκριση μεταξύ της χειρουργικής αντιμετώπισης ως μονοθεραπείας και της χορήγησης UFT μαζί με λευκοβορίνη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Kokudo και συνεργατών (T. Kokudo et al., 2021) μετά και το πέρας της περιόδου παρακολούθησης των ασθενών συνολικής διάρκειας 7.36 ετών η RFS αυτών που έλαβαν UFT/LV ως επικουρική θεραπεία παρουσίασε στατιστικά σημαντική επιμήκυνση σε σύγκριση με αυτών που αντιμετωπίστηκαν μόνο χειρουργικά (HR = 0.57; 95% CI, 0.39 - 0.84; P = 0.004). Παρ' όλα αυτά, η OS δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο σκελών (HR = 0.86; 95% CI, 0.54 - 1.38; P = 0.54). Λόγω μάλιστα του μη επαρκούς αριθμού συμβαμάτων, ο υπολογισμός της μέσης OS δεν κατέστη εφικτός.

Ο δε ρόλος των νεότερων χημειοθεραπευτικών που βασίζονται στην οξαλιπλατίνη και την ιρινοτεκάνη μελετήθηκε σε δύο άλλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Οι Kanemitsu και

συνεργάτες (Kanemitsu et al., 2021) διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του FOLFOX6 μετά την ηπατεκτομή έναντι της χειρουργικής μονοθεραπείας σε μια κλινική δοκιμή φάσης II/III, στην οποία συμμετείχαν 300 ασθενείς από την Ιαπωνία μεταξύ του Μαρτίου του 2007 και του Ιανουαρίου του 2019. Σε αυτή καταγράφηκε DFS σημαντικά βελτιωμένη στο σκέλος του FOLFOX6 από ό,τι στο χειρουργικό σκέλος. Η πενταετής DFS που σημειώθηκε ήταν 49.8% και 38.7% αντίστοιχα (HR = 0.67; 95% CI, 0.50 - 0.92; one-sided P = 0.006). Ωστόσο αυτή η πρόοδος δεν φάνηκε να συσχετίζεται με καλύτερη επιβίωση, καθότι η πενταετής OS στο σκέλος της επικουρικής θεραπείας ήταν κατώτερη (71.2% και 83.1% αντίστοιχα, HR, 1.25; 95% CI, 0.78 - 2.00; two-sided P = 0.42). Οι Ychou και συνεργάτες (Ychou et al., 2009) από τη πλευρά τους συνέκριναν το σχήμα FOLFIRI με τον συνδυασμό 5-FU/LV σε μία τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή με 306 ασθενείς προερχόμενους από 66 κέντρα σε 15 χώρες από τον Δεκέμβριο του 2001 έως τον Ιούλιο του 2006. Παρόλο που οι ερευνητές κατέγραψαν μια DFS 24.7 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με FOLFIRI έναντι 21.6 μηνών για αυτούς που έλαβαν 5-FU/LV, αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR = 0.89; 95% CI, 0.66 - 1.19; P = 0.44), ενώ παράλληλα η χρήση του FOLFIRI δεν φάνηκε να επιδρά σημαντικά στην OS. Τα τριετή ποσοστά επιβίωσης για τους ασθενείς που έλαβαν 5-FU/LV ήταν 72% και για αυτούς που έλαβαν FOLFIRI 73% (η μέση OS δεν κατέστη εφικτό να υπολογιστεί).

Σε μία αναδρομική μελέτη κοόρτης οι Kim και συνεργάτες (S. Y. Kim et al., 2009) εξέτασαν τις κλινικές εκβάσεις 156 περιστατικών τα οποία έλαβαν διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα μετά τη χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του παχέος εντέρου. Ανάλογα με την επικουρική θεραπεία την οποία έλαβαν οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής: Αγωγή με σχήμα οξαλιπλατίνης (ομάδα 1), αγωγή με σχήμα ιρινοτεκάνης (ομάδα 2) και αγωγή μόνο με φθοριοπυριμιδίνες (ομάδα 3). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, για τους ασθενείς της ομάδας 1 σημειώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση ως προς την DFS συγκριτικά με τους ασθενείς των ομάδων 2 και 3 συνδυαστικά (μέση DFS 23.4 μηνών έναντι 14.9 μηνών αντίστοιχα, P = 0.03), χωρίς όμως να καταγραφεί στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την OS μεταξύ των τριών ομάδων. Η μέση DFS ήταν 23.4 μήνες για την ομάδα 1, 14.1 μήνες για την ομάδα 2 και 16.3 μήνες για την ομάδα 3 (P = 0.088). Αντιθέτως, οι Liu και συνεργάτες (Liu et al., 2010) στη δικιά τους αναδρομική μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 52 ασθενείς με μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις κατέδειξαν πως η αγωγή με FOLFOX/FOLFIRI συνέβαλε στη στατιστικά σημαντική βελτίωση τόσο της DFS (HR = 0.37; 95% CI, 0.15 - 0.94; P = 0.036) όσο και της OS (HR = 0.27; 95% CI, 0.083 - 0.86; P = 0.026) συγκριτικά με την αγωγή με 5-FU/LV.

Τέσσερις περαιτέρω αναδρομικές μελέτες επικεντρώθηκαν στη χρονική στιγμή εκδήλωσης της μεταστατικής νόσου ως παράγοντα κινδύνου, ούτως ώστε να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα της επικουρικής θεραπείας. Η πιο πρόσφατη εξ αυτών από τους Sugimoto et al. (Sugimoto et al., 2021) συνέκρινε τη χημειοθεραπευτική αγωγή με σχήμα οξαλιπλατίνης έναντι σχήματος με φθοριοπυριμιδίνη σε 94 ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν ταυτόχρονα για την πρωτοπαθή και τις μεταστατικές νεοπλασματικές εστίες. Μετά από μια περίοδο μέσης παρακολούθησης 64.5 μηνών, κατέγραψαν στατιστικά καλύτερη RFS για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με οξαλιπλατίνη από ό,τι για εκείνους που έλαβαν αγωγή μόνο με φθοριοπυριμιδίνες μετά την αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης (propensity matched cohort) (HR = 0.40; 95% CI, 0.017 - 0.96; P = 0.04). Κάτι τέτοιο όμως δεν ίσχυε και για τη συνολική κοόρτη (overall cohort) (HR = 0.80; 95% CI, 0.48 - 1.32; P = 0.38). Οι Hsu και συνεργάτες (Hsu et al., 2013) σε μια μελέτη 72 ασθενών με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις, διέκριναν τους υπό μελέτη ασθενείς σε 3 ομάδες ανάλογα με την επικουρική θεραπεία που έλαβαν (ομάδα 1: 5-FU/LV, ομάδα 2: FOLFIRI/IFL, ομάδα 3: FOLFOX) και ανέφεραν στατιστικά σημαντική βελτίωση τόσο της RFS (HR = 0.421; 95%

CI, 0.209 - 0.847; P = 0.015) όσο και της OS (HR = 0.190; 95% CI, 0.068 - 0.527; P = 0.001) στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν FOLFIRI συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν 5-FU/LV. Εντούτοις, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν FOLFOX σε αντιπαραβολή με αυτούς της ομάδας 1, παρα τη στατιστικά καλύτερη RFS (HR = 0.477; 95% CI, 0.230 - 0.988; P = 0.046), δεν σημείωσαν καλύτερη OS (HR = 0.365; 95% CI, 0.119 - 1.119; P = 0.078) μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση. Οι Nishioka και συνεργάτες (Nishioka et al., 2018) από την πλευρά τους κατέδειξαν πως η επικουρική χημειοθεραπεία είτε με UFT/LV είτε με σχήματα οξαλιπλατίνης πλεονεκτεί έναντι της αποκλειστικά χειρουργικής αντιμετώπισης, καθότι σημειώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της πενταετούς RFS και OS στους ασθενείς με σύγχρονες (32.8% vs 11.2%, p = 0.002 και 77.9 vs 44.5%, p = 0.021 αντίστοιχα) και πρώιμες μετάχρονες (≤ 12 μηνών) ηπατικές μεταστάσεις καρκίνου του παχέος εντέρου (43.7% έναντι 15.2%, p = 0.002 και 81.5% έναντι 39.5%, p = 0.015 αντίστοιχα). Ωστόσο, δεν ίσχυε το ίδιο για τους ασθενείς με όψιμες μετάχρονες (> 12 μήνες) ηπατικές μεταστάσεις στους οποίους η πενταετής DFS ήταν 44.1% έναντι 29.6% (p = 0.163) και η πενταετής OS ήταν 76.1% έναντι 65.4% (p = 0.411) αντίστοιχα. Τέλος, η μεγαλύτερη εξ αυτών περιελάμβανε 1145 ασθενείς και διεξήχθη από τους Kobayashi και συνεργάτες (Kobayashi et al., 2020). Οι ερευνητές συνέκριναν ασθενείς οι οποίοι έλαβαν επικουρική θεραπεία με ασθενείς οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν αποκλειστικά χειρουργικά και απέδειξαν πως η επικουρική θεραπεία συνεισέφερε στην στατιστικά σημαντική επιμήκυνση της RFS και της OS τόσο στο σύνολο των ασθενών (RFS: HR = 0.784, P = 0.045; OS: HR = 0.716, P = 0.028), όσο και συγκεκριμένα στην κοόρτη των ασθενών με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις (RFS: HR = 0.677, P = 0.027; OS: HR = 0.642, P = 0.036), όχι όμως και σε εκείνους με μετάχρονες μεταστάσεις (RFS: HR = 0.875, P = 0.378; OS: HR = 0.881, P = 0.496).

Το όφελος της χημειοθεραπευτικής αγωγής με οξαλιπλατίνη επεσήμαναν επίσης οι Sakamoto και συνεργάτες (Sakamoto et al., 2013) σε μία μικρή μελέτη με 24 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή FOLFOX4 ή τροποποιημένο FOLFOX6, όπως και οι Satake και συνεργάτες (Satake et al., 2021), που μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του CAPOX σε μια κλινική μελέτη φάσης II μονού θεραπευτικού σκέλους με 28 ασθενείς. Υπέρ του θεραπευτικού ρόλου των συνδυασμών FOLFOX και της οξαλιπλατίνης μαζί με 5-FU έκαναν λόγο και οι Kim και συνεργάτες (H. R. Kim et al., 2011) σε μία μελέτη με εξήντα ασθενείς τους οποίους συνέκριναν με ιστορικές ομάδες ελέγχου. Οι δε Mackay και συνεργάτες (Mackay et al., 2005) έλεγξαν σε μια άλλη κλινική δοκιμή φάσης II μονού θεραπευτικού σκέλους με 29 ασθενείς τον ρόλο της μονοθεραπείας με ιρινοτεκάνη, καταδεικνύοντας πως πρόκειται για μια καλώς ανεκτή θεραπεία και συνεπώς τα θεραπευτικά σχήματα με αυτήν χρήζουν περαιτέρω έρευνας ως επικουρική θεραπεία μετά τη χειρουργική αφαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων. Τον ρόλο ενός εναλλακτικού θεραπευτικού σχήματος, του S-1, που περιλαμβάνει την από του στόματος χορήγηση tegafur συνδυαστικά με δύο ένζυμα αναστολείς (gimeracil and oteracil), συνολικής διάρκειας 12 μηνών, διερεύνησαν οι Kato και συνεργάτες (The Nagoya Surgical Oncology Group et al., 2015) σε μια κλινική δοκιμή φάσης II με 62 ασθενείς από 19 νοσοκομεία. Τα αποτελέσματά της κρίθηκαν ικανοποιητικά για τους ασθενείς με χαμηλό ογκολογικό φορτίο, όχι όμως και για την ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου, δηλαδή αυτών με λεμφαδενικές μεταστάσεις ή/και πρώιμες ηπατικές μεταστάσεις. Επιπρόσθετα, η αποτελεσματικότητα της χορήγησης του μονοκλωνικού αντισώματος bevacizumab (BEV) ως επικουρικής θεραπείας μετά την ηπατική μεταστασεκτομή εκτιμήθηκε σε δύο μελέτες. Σε μία αναδρομική ανάλυση από τους Turan και συνεργάτες (Turan et al., 2013) σε 204 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν επικουρική αγωγή με σχήματα φθοριοπυριμιδινών, ιρινοτεκάνης ή οξαλιπλατίνης, η θεραπευτική προσθήκη του BEV δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη μέση RFS (p = 0.375) και OS (p = 0.251). Ακόμη δεν παρατηρήθηκε εν γένει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη

μεση RFS ($p = 0.744$) και OS ($p = 0.440$) κατά τη σύγκριση και των υπόλοιπων χημειοθεραπευτικών μεταξύ τους. Με τα ευρήματα αυτά εναρμονίζονται και τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης φάσης II κλινικής δοκιμής με 73 ασθενείς που διεξήχθη από τους Kemeny και συνεργάτες (N. E. Kemeny et al., 2011). Σύμφωνα με αυτούς, η θεραπεία με BEV δεν συνεισέφερε ούτε σε καλύτερη RFS (η 4ετής RFS στο σκέλος του BEV ήταν 46% έναντι 37% του σκέλους άνευ BEV, $P = 0.4$), ούτε και σε καλύτερη OS (η 4ετής OS ήταν 85% έναντι 81%, $P = 0.5$ αντίστοιχα). Η προσθήκη μάλιστα του BEV συσχετίστηκε με υψηλά ποσοστά παρενεργειών, ιδίως από τα χοληφόρα.

Τέλος, οι Gardini και συνεργάτες (Gardini et al., 2004) επιχείρησαν να μελετήσουν μια ολότελα διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση βασισμένη στην ανοσοθεραπεία σε μία μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με 36 συμμετέχοντες. Συγκεκριμένα, απομόνωσαν λεμφοκύτταρα που διηθούσαν τις μεταστατικές βλάβες του ήπατος (TIL) και ακολούθως έλαβε χώρα η καλλιέργεια και η ενεργοποίησή τους *in vitro* με τη χρήση ιντερλευκίνης 2 (IL-2). Εφόσον η έκπτυξη των συγκεκριμένων κλώνων κρινόταν επαρκής, ακολουθούσε η εκ νέου έγχυσή τους στους ασθενείς και η περαιτέρω χορήγηση IL-2 έτσι ώστε να παραμείνουν σε ενεργή κατάσταση. Σύμφωνα ωστόσο με τους ερευνητές, δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά ως προς την επιβίωση μεταξύ των ασθενών του θεραπευτικού σκέλους και της ομάδας ελέγχου.

Τα αποτελέσματα των μελετών αναφορικά με τη συστηματική επικουρική θεραπεία συνοψίζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα μελετών αναφορικά με τη συστηματική επικουρική θεραπεία.

Μελέτη	Σχήμα θεραπείας	Καταληκτικά σημεία		
		DFS	RFS	OS
Kanemitsu et al. 2021	FOLFOX6 vs SA	5ετής DFS: 49.8% (95% CI, 41.0 - 58.0) vs 38.7% (95% CI, 30.4 - 46.8), HR = 0.67 (95% CI, 0.50 - 0.92, P = 0.006).	-	5ετής OS: 71.2% (95% CI, 61.7 - 78.8) vs 83.1% (95% CI, 74.9 - 88.9) HR = 1.25 (95% CI 0.78 - 2.00, P = 0.42).
Kokudo et al. 2021	UFT/LV vs SA	-	HR = 0.57, (95% CI: 0.39 - 0.84, P = 0.004).	OS: HR = 0.86 (95% CI, 0.54 - 1.38, P = 0.54).
Satake et al. 2021	CAPOX	-	5ετής RFS 65.2% (95% CI: 46.48 - 83.92%).	5ετής OS: 87.2%.
Sugimoto et al. 2021	Σχήμα οξαλιπλατίνης vs φθοριοπυριμιδίνης	-	RFS: HR = 0.80 (95% CI: 0.48 - 1.32, P = 0.38).	ΔΑ
Kobayashi et al. 2019	AC (FOLFOX, FOLFIRI, CapeOx, 5FU/LV, UFT/LV, S-1, HAI, doxifluridine) vs SA	-	5ετής RFS: 40.1% (33.4 - 46.7%) vs 36.6% (30 - 43.3%), HR = 0.784 (95% CI 0.618 - 0.0995).	5ετής OS: 66.8% (95% CI 59.7 - 72.9%) vs 59.6% (52.1 - 66.2%), HR = 0.716 (95% CI 0.532 - 0.964).

Nishioka et al. 2017	UFT/LV ή σχήμα οξαλιπλατίνης vs SA	-	5ετής RFS: 32.8% vs 11.2% στους S-CLM (P = 0.002), 43.7% vs 15.2% στους EM-CLM (p = 0.002) 44.1% vs 29.6% στους LM-CLM (p = 0.411).	5ετής OS: 77.9% vs 44.5% στους S-CLM (P = 0.021), 81.5% vs 39.5% στους EM-CLM (p = 0.015) 76.1% vs 65.4% στους LM-CLM (p = 0.411).
Kato et al. 2015	S-1	3ετής DFS 47.4%.	-	3ετής OS: 80.0%.
Hsu et al. 2013	5-FU/LV vs FOLFIRI/IFL vs FOLFOX	-	Μέση RFS: 14.4, 20.8, 18.8 μήνες 4ετής RFS: HR (FOLFIRI vs 5-FU/LV) = 0.421 (95% CI: 0.209-0.847, P = 0.015) HR (FOLFOX vs 5-FU/LV) = 0.477 (95% CI: 0.230 - 0.988, P = 0.046).	5ετής OS: 13%, 53% and 63%. HR (FOLFIRI vs 5-FU/LV) = 0.190 (95% CI: 0.068 - 0.527, P = 0.001) HR (FOLFOX vs 5-FU/LV) = 0.365 (95% CI: 0.119 - 1.119, P = 0.078).
Turan et al. 2013	BEV vs NoBEV	-	Μέση RFS: 14 vs 18 μήνες (P = 0.375).	Μέση OS: 43 vs 54 μήνες (P = 0.251).
Sakamoto et al. 2012	FOLFOX4/ Τροποπ. FOLFOX6	5ετής DFS: 45.1%.	-	5ετής OS: 76%.
Kemeny et al. 2011	BEV vs NoBEV	-	4ετής RFS: 37% vs 46%, P = 0.4.	4ετής OS 81% vs 85% P = 0.5.
Kim et al. 2011	FOLFOX4/ Τροποπ. FOLFOX6	-	5ετής RFS: 39.2%.	5ετής OS: 55.5%.
Liu et al. 2010	FOLFOX/ FOLFIRI vs FU/LV	3ετής DFS: 50.8% vs 21.1%, HR = 0.37 (95% CI: 0.15 - 0.94, P = 0.022).	-	3ετής OS: 85.7% vs 51.8% (P = 0.027) 5ετής OS: 54% VS 34.6% (P = 0.027) HR = 0.27 (95% CI: 0.083 - 0.86).
Ychou et al. 2009	FOLFIRI vs FU/LV	2ετής DFS: 50.7% VS 46.2%, HR = 0.89 (95% CI: 0.66 - 1.19, P = 0.44).	-	3ετής OS: 72.7% vs 71.6%, HR = 1.09 (95% CI: 0.72 - 1.64, P = 0.69).
Kim et al. 2009	Σχήματα Οξαλιπλατίνης (ομάδα 1) vs ιρινοτεκάνη (ομάδα 2) vs φθοριοπυριμιδίνης (ομάδα 3)	Μέση DFS: 23.4, 14.1 και 16.3 μήνες αντίστοιχα (P = 0.088) HR (ομάδα 1 vs 3) = 0.63 (95% CI 0.39 - 1.03, P = 0.068) HR (ομάδα 2 vs 3) = 0.98 (95% CI 0.61 - 1.56, P = 0.918).	-	Μέση OS: 51.2, 47.9 και 60 μήνες αντίστοιχα (P = 0.219).
Portier et al. 2006	5-FU/LV vs SA	5ετής DFS: 33.5% vs 26.7% (P = 0.028) OR = 0.66	-	5ετής OS: 51.1% vs 41.9% (P = 0.13) OR = 0.73 (95% CI: 0.48 - 1.10).

(95% CI 0.46 - 0.96).				
Mackay et al. 2005	Ιρινοτεκάνη	-	18μηνη RFS: 59% (95% CI: 43 – 80%).	2ετής OS 85% (95% CI, 72 – 99.8).
Gardini et al. 2004	TIL+IL-2 vs SA	5ετής DSF: 21% vs 31% (P = 0.27).	-	5ετή επιβίωση 25% vs 38% (P = 0.7).

Συντομογραφίες: 5-FU: 5-φθοριουρακίλη, 5-FU/LV: 5-φθοριουρακίλη/λευκοβορίνη, BEV: Bevacizumab, No BEV: αγωγή άνευ BEV, CAPOX: καπεσιταμπίνη και οξαλιπλατίνη, FOLFIRI: 5-FU/LV και ιρινοτεκάνη, FOLFOX: 5-FU/LV και οξαλιπλατίνη S-1: tegafur μαζί με gimeracil και oteracil; TIL+IL2: Διηθητικά λεμφοκύτταρα όγκου και Interleukin-2, UFT/LV: Uracil/tegafur και LV, AC: επικουρική θεραπεία, SA: χειρουργική μονοθεραπεία, DFS: επιβίωση ελεύθερη νόσου, RFS: επιβίωση ελεύθερη υποτροπής, OS: ολική επιβίωση, S-CLM: ασθενείς με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις, EM-CLM: ασθενείς με πρώιμες ηπατικές μεταστάσεις (<12μηνών), M-CLM: όψιμες (>12μηνών) μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις, ΔΑ: δεν αναφέρεται.

Περιοχική επικουρική χημειοθεραπεία.

Σε μία κλινική δοκιμή φάσης III, η οποία δημοσιεύθηκε το 1999, οι Kemeny και συνεργάτες (N. Kemeny et al., 1999) τυχαιοποίησαν 156 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του παχέος εντέρου να λάβουν είτε αγωγή με HAI-FUDR μαζί με συστηματική χημειοθεραπεία (5-FU/LV) είτε μόνο συστηματική χημειοθεραπεία. Η μέση OS, η οποία καταγράφηκε, ήταν 72.2 μήνες στο σκέλος της HAI θεραπείας έναντι 59.3 μήνες στο σκέλος της μονοθεραπείας με συστηματική αγωγή, ενώ τα ποσοστά επιβίωσης στα δύο έτη ήταν 86% και 72% αντίστοιχα (P = 0.03). Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η οποία έλαβε χώρα μεταξύ του Αυγούστου του 1990 και του Ιανουαρίου του 1997, διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της HAI-FUDR θεραπείας σε συνδυασμό με τη συστηματική χορήγηση 5-FU έναντι της αποκλειστικά χειρουργικής αντιμετώπισης (M. M. Kemeny et al., 2002). Σε αυτήν, οι ερευνητές επεσήμαναν πως παρά τη στατιστικά σημαντική αύξηση της τετραετούς RFS των ασθενών οι οποίοι έλαβαν τη συνδυαστική θεραπεία (46% στο σκέλος της επικουρικής θεραπείας έναντι 25% στο σκέλος της χειρουργικής μονοθεραπείας, P = 0.04), δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση ως προς την επιβίωση (μέση επιβίωση: 63.5 μήνες έναντι 49 μηνών αντίστοιχα, P = 0.60). Οι Lorenz και συνεργάτες (Lorenz et al., 1998) ακολούθησαν μια διαφορετική θεραπευτική στρατηγική σε μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης III, στην οποία συμμετείχαν 219 ασθενείς από τον Απρίλιο του 1991 έως τον Δεκέμβριο του 1996. Συγκεκριμένα, συνέκριναν την HAI της 5-FU μαζί με φολλινικό οξύ (λευκοβορίνη) έναντι μόνο της χειρουργικής αντιμετώπισης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, η ενδαρτηριακή έγχυση αυτού του χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία δεν βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση και προξένησε αρκετές παρενέργειες. Μάλιστα, η ένταξη ασθενών στην εν λόγω μελέτη διεκόπη πρόωρα, διότι σύμφωνα με την ενδιάμεση ανάλυση (interim analysis) η περιοχική θεραπεία θα μείωνε τον κίνδυνο θανάτου μόνο κατά 15% στο καλύτερο δυνατό σενάριο, ενώ στο χειρότερο δυνατό ο κίνδυνος θανάτου θα διπλασιαζόταν. Μέχρι εκείνη την στιγμή, η καταγεγραμμένη μέση επιβίωση ήταν 34.5 μήνες για το σκέλος της HAI θεραπείας έναντι 40.8 μήνες για την ομάδα ελέγχου (P = 0.1519). Η αποτελεσματικότητα της HAI της 5-FU ερευνήθηκε επίσης σε μια μικρή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην Ιαπωνία από τους Topo και συνεργάτες (Topo et al., 2000) μεταξύ του Φεβρουαρίου του 1993 και του Μαρτίου του 1995. Οι ερευνητές αντιπαρέβαλαν εννέα συμμετέχοντες που έλαβαν την εν λόγω περιοχική θεραπεία με δέκα ασθενείς που έλαβαν μόνο από του στόματος αγωγή με 5-FU (οι ασθενείς στο σκέλος της περιοχικής θεραπείας έλαβαν και αυτοί από του στόματος 5-FU με το πέρας της αγωγής τους). Στους ασθενείς του HAI σκέλους σημειώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της τριετούς RFS (66.7% έναντι 20%, P = 0.045), χωρίς ωστόσο αυτό

το γεγονός να συνδράμει σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης (5ετή ποσοστά επιβίωσης: 77.8% έναντι 50% αντίστοιχα, $P = 0.2686$). Επιπλέον, την επωφελή δράση της HAI-FUDR μαζί με τη συστηματική χορήγηση οξαλιπλατίνης και καπεσιταμπίνης κατέγραψαν οι Alberts και συνεργάτες (Alberts et al., 2010) σε μία κλινική μελέτη μονού θεραπευτικού σκέλους φάσης II με 55 ασθενείς. Αναλυτικότερα, χάρη στον εν λόγω συνδυασμό επετεύχθη ο προκαθορισμένος στόχος της επιβίωσης άνω του 85% των ασθενών στα δύο χρόνια, ενώ ταυτόχρονα η θεραπεία έγινε καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

Ο θεραπευτικός ρόλος της ενδαρτηριακής έγχυσης χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία διερευνήθηκε περαιτέρω σε τέσσερις αναδρομικές μελέτες. Η μεγαλύτερη εξ αυτών από τους Buisman και συνεργάτες (Buisman et al., 2020) περιελάμβανε δεδομένα 2128 ασθενών από τα αρχεία των κέντρων MSKCC και Erasmus MC Cancer Institute, οι οποίοι είτε έλαβαν HAI-FUDR συνδυαστικά με συστηματική χημειοθεραπεία είτε μόνο συστηματική χημειοθεραπεία. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους, ο συνδυασμός περιοχικής και συστηματικής θεραπείας συνεισέφερε στη στατιστικά σημαντική βελτίωση της DFS (σταθμισμένο HR = 0.69; 95% CI, 0.60 - 0.79; $P < 0.001$) και της OS (σταθμισμένο HR = 0.67; 95% CI, 0.57 - 0.78; $P < 0.001$). Κατά το ίδιο σκεπτικό, οι House et al. (House et al., 2011) σε μία μελέτη με 250 ασθενείς από το MSKCC συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της συστηματικής επικουρικής χημειοθεραπείας, που απαρτιζόταν από 5-FU/LV μαζί με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη, με την προσθήκη ή μη της HAI-FUDR μετά την μεταστασεκτομή. Τα αποτελέσματά τους κατέδειξαν ότι η πενταετής RFS των ασθενών που έλαβαν συστηματική και περιοχική αγωγή σημείωσε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μόνο συστηματική χημειοθεραπεία (48% έναντι 25% αντίστοιχα, $P < 0.01$). Στον αντίποδα, οι Goéré και συνεργάτες (Goéré et al., 2013) αντιπαρέβαλαν τις εκβάσεις 44 ασθενών οι οποίοι μετεγχειρητικά έλαβαν HAI οξαλιπλατίνης μαζί με 5-FU με αυτές 54 ασθενών, οι οποίοι έλαβαν μόνο συστηματική χημειοθεραπεία (FOLFOX ή FOLFIRI). Παρά την στατιστικά σημαντική επιμήκυνση της τριετούς DFS για την ομάδα ασθενών που έλαβαν περιοχική θεραπεία συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε μόνο συστηματική θεραπεία (33% έναντι 5% αντίστοιχα, $P < 0.0001$), η τριετής OS δεν φάνηκε να επηρεάζεται (75% έναντι 62% αντίστοιχα $P = 0.17$).

Επιπροσθέτως, οι Gholami και συνεργάτες (Gholami et al., 2020) εστίασαν στις μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS. Σε μία αναδρομική μελέτη κοόρτης με 674 ασθενείς, οι οποίοι είτε έλαβαν HAI-FUDR μαζί με συστηματική χημειοθεραπεία είτε μόνο συστηματική χημειοθεραπεία, κατέδειξαν πως οι μεταλλάξεις του εν λόγω γονιδίου δεν επηρέασαν την τελική έκβαση των περιστατικών. Αναλυτικότερα, η πενταετής OS ήταν 78% για την ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας έναντι 57% για την ομάδα που αντιμετωπίστηκε μόνο με συστηματική χημειοθεραπεία (HR = 0.51, $P < 0.001$) στους ασθενείς χωρίς μεταλλάξεις του KRAS (KRAS-WT) και 59% για την ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας έναντι 40% για την ομάδα που αντιμετωπίστηκε μόνο με συστηματική επικουρική θεραπεία (HR = 0.56, $P < 0.001$) στους ασθενείς με μεταλλάξεις του KRAS (KRAS-MUT).

Επιπλέον, ο ρόλος της μιτομυκίνης C μαζί με 5-FU ως εναλλακτικό θεραπευτικό σχήμα περιοχικής επικουρικής θεραπείας εξετάστηκε σε δύο μελέτες. Στην πρώτη, οι Rudroff και συνεργάτες (Rudroff et al., 1999) σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη 42 ασθενών έδειξαν πως η εν λόγω αγωγή δεν πλεονεκτεί έναντι μόνο της αποκλειστικής χειρουργικής αγωγής ως προς την DFS και την ολική επιβίωση. Οι δε Kokudo και συνεργάτες (N. Kokudo et al., 1998) σε μία αναδρομική μελέτη με 115 ασθενείς συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της pos (UTF/5-DFUR) ή iv (MMC or 5-FU) συστηματικής χημειοθεραπείας (ομάδα 1) με την περιοχική επικουρική θεραπεία (5-FU/LV ή MMC/5-FU/Doxorubicin) (ομάδα 2) και την χειρουργική μονοθεραπεία (ομάδα 3) και κατέγραψαν τη στατιστικά σημαντική βελτίωση της DFS (5ετής DFS: 33%, 26% και 19%, αντίστοιχα $P = 0.02$), όχι όμως και της OS (5ετής OS: 51%, 49% και 37%, αντίστοιχα $P = 0.37$).

Τα αποτελέσματα των μελετών αναφορικά με την περιοχική επικουρική θεραπεία συνοψίζονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα μελετών αναφορικά με την περιοχική επικουρική (HAI) θεραπεία.

Μελέτη	Σχήμα θεραπείας	Καταληκτικά σημεία		
		DFS	RFS	OS
Gholami et al. 2020	HAI (FU DR) vs No HAI.	-	5ετής RFS: 33% (28% - 38%) vs 25% (20% - 30%) (p<0.006) HR = 0.68 (95% CI 0.52 - 0.89, p < 0.005)	5ετής OS 70% (65% - 75%) vs 50% (43% - 57%), HR = 0.52 (P = 0.0001)
Buisman et al. 2020	HAI (FU DR) και συστηματική χημειοθεραπεία vs μόνο συστηματική χημειοθεραπεία.	μέση DFS: 20 vs 14 μήνες, HR = 0.69 (95% CI 0.62 – 0.78, p<0.001)	-	Μέση OS: 84 vs 57 μήνες (HR 0.65, 95% CI 0.57 – 0.75, p < 0.001)
Goere et al. 2013	HAI (Οξαλιπλατίνη) και iv 5-FU/LV vs συστηματικών σχημάτων ιρινοτεκάνης ή οξαλιπλατίνης.	3ετής DFS 33% vs 5%, (P<0.0001) HR = 0.37 (95% CI: 0.23 - 0.60)	-	3ετής OS: 75% vs 62% (P = 0.17) / 5ετής OS 54% vs 52% (P = 0.34)
House et al. 2011	HAI (FU DR) και συστηματική χημειοθεραπεία (5-FU/LV + ιρινοτεκάνη ή οξαλιπλατίνη vs μόνο συστηματική χημειοθεραπεία.	-	5ετής RFS: 48% vs 25% (p < 0.01) HR= 0.71 (95% CI: 0.48-0.96)	5ετής DSS: 75% vs 55% (P<0.01) HR= 0.39 (95% CI: 0.23-0.68)
Alberts et al. 2010	HAI (FU DR) + συστηματική χημειοθεραπεία (Οξαλιπλατίνη+ καπεσιταμίνη).	-	2ετής RFS 59.7% (48% -74.3%)	2ετής OS 89.1% (81.2%-97.7%)
Kemeny et al. 2002	HAI (FU DR) + συστηματική χημειοθεραπεία (5-FU).	-	4ετής RFS 45.7% vs 25.2% (P = 0.4)	4ετής OS 61.5% VS 52.7% (P = 0.6)
Tono et al. 2000	HAI (5-FU) vs pos 5-FU.	3ετής DFS: 66.7% vs 20% (P = 0.045)	-	5ετής αθροιστική επιβίωση 77.8% vs 50% (p = 0.2686)
Kemeny et al. 1999	HAI (FU DR) + συστηματική χημειοθεραπεία (5-FU/LV) vs μόνο συστηματική χημειοθεραπεία.	-	-	2ετής OS 72% vs 86% P = 0.03, RR = 2.34 (1.10-4.98), P = 0.027
Rudroff et al. 1999	HAI (Μιτομυκίνη C/5-FU) vs SA.	Μακροπρόθεσμη DFS (group A vs B): 23% vs 15%	-	5-yr OS (group A vs B): 31% vs 25%

Lorenz et al. 1998	HAI (5-FU/FA) vs SA.	-	Ποσοστό υποτροπής (18 μήνες) 33.3% vs 36.7%, (P = 0.715)	Μέση επιβίωση 34.5 vs 40.8 μήνες (HR = 0.76, 95% CI 0.50-1.15, P = 0.1519)
Kokudo et al. 1998	Ομάδα 1: pos (UTF/5-FUDR) or iv (MMC or 5-FU) συστηματική χημειοθεραπεία vs ομάδα 2: περιοχική θεραπεία (5- FU/LV ή MMC/5- FU/Doxorubicin) vs ομάδα 3: SA.	5ετής DFS: 33% vs 26% vs 19% (P = 0.02)	-	5ετής OS 51% vs 49% vs 37% (P = 0.37), RR (systemic vs SA) = 0.202, RR (regional vs SA) = 0.699 (P = 0.041)

Συντομογραφίες: 5-FU: 5-φθοριουρακίλη, 5-FU/LV: 5-φθοριουρακίλη/λευκοβορίνη, UFT/LV: Uracil/tegafur και LV, FUDR: φλοξουριδίνη, MMC: Μιτομυκίνη-C; SA: χειρουργική μονοθεραπεία, DFS: επιβίωση ελεύθερη νόσου, RFS: επιβίωση ελεύθερη υποτροπής, OS: ολική επιβίωση, ΔΑ: Δεν αναφέρεται.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Συστηματική επικουρική χημειοθεραπεία.

Δεδομένα για την ασφάλεια της χορηγούμενης επικουρικής θεραπείας υπήρχαν διαθέσιμα σε 15 εκ των 29 μελετών οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση για συνολικά 1908 ασθενείς. Οι Portier και συνεργάτες (Portier et al., 2006) ανέφεραν πως μόνο 54 εκ των 81 (54%) ασθενών, οι οποίοι τελικώς έλαβαν επικουρική θεραπεία, ολοκλήρωσαν τη θεραπευτική τους αγωγή, έλαβαν δηλαδή πάνω από το 85% της προγραμματισμένης δοσολογίας. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την κατηγοριοποίηση του Π.Ο.Υ. καταγράφηκαν σε 20 συμμετέχοντες (24.7%), ενώ δώδεκα εξ αυτών εκδήλωσαν παραπάνω από μία. Οι πιο συχνές ήταν οι διαρροϊκές κενώσεις (n = 7), οι αιματολογικές διαταραχές (n = 6), η στοματίτιδα (n = 6), η ναυτία (n = 6) και η νευροπάθεια (n = 2). Οι Kanemitsu και συνεργάτες (Kanemitsu et al., 2021) αναγκάστηκαν να αναστείλουν την ένταξη νέων ασθενών μετά από δύο έτη διεξαγωγής της μελέτης εξαιτίας υψηλών ποσοστών τοξικότητας λόγω της χημειοθεραπευτικής αγωγής. Μετά από τις απαραίτητες αλλαγές στο πρωτόκολλο (υψηλότερος προαπαιτούμενος αριθμός WBC στα κριτήρια εισαγωγής, μικρότερη δόση χημειοθεραπευτικού και μεγαλύτερο μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών) η υπό μελέτη θεραπεία με FOLFOX6 έγινε καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς και σημειώθηκε μεγαλύτερη συμμόρφωση. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ουδετεροπενία, που παρουσιάστηκε στο 50% των ασθενών, μαζί με την αισθητηριακού τύπου νευροπάθεια (10%) και αλλεργικές αντιδράσεις (4%).

Οι δε Saiura και συνεργάτες (Saiura et al., 2014) ανέφεραν πως από τους 82 συμμετέχοντες στο θεραπευτικό σκέλος που έλαβε αγωγή UFT/LV, οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση ασφάλειας, το 12.2% (n = 10) παρουσίασε σοβαρού βαθμού παρενέργειες. Οι πιο συνηθισμένες εκδηλώσεις ήταν οι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία 3.7%, ουδετεροπενικός πυρετός 1.2%) και η διάρροια (4.9%). Επιπρόσθετα, οι Nishioka και συνεργάτες (Nishioka et al., 2018) κατέδειξαν πως οι σοβαρού βαθμού τοξικότητες ήταν σημαντικά πιο συχνές στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν οξαλιπλατίνη (50.9%) εν συγκρίσει με αυτούς που λάμβαναν UFT (6.8%, p < 0.001), γεγονός που οδήγησε σε καλύτερη συμμόρφωση στην ομάδα της επικουρικής θεραπείας με UFT (84.1%, p < 0.001). Η ουδετεροπενία ήταν η πιο συνηθισμένη αιματολογική διαταραχή (5%) μεταξύ και των ασθενών οι οποίοι έλαβαν το θεραπευτικό σχήμα S-1 σύμφωνα με τα αποτελέσματα των

Kato και συνεργατών (The Nagoya Surgical Oncology Group et al., 2015). Η πιο συχνή ωστόσο ήταν η κόπωση, που εκδηλώθηκε στο 6.7% των περιπτώσεων.

Οι Υχου και συνεργάτες (Ychou et al., 2009) επεσήμαναν πως η συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία τους δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών. Σε γενικές γραμμές, οι συμμετέχοντες στο θεραπευτικό σκέλος της 5-FU/LV έλαβαν αθροιστικά μεγαλύτερες δόσεις, ενώ στους ασθενείς του θεραπευτικού σκέλους του FOLFIRI πραγματοποιήθηκαν περισσότεροι θεραπευτικοί κύκλοι με μείωση της δοσολογίας. Τρίτου ή τέταρτου βαθμού παρενέργειες σχετιζόμενες με την επικουρική θεραπεία σημειώθηκαν στο 30% των ασθενών που έλαβαν 5-FU/LV έναντι 47% αυτών που έλαβαν FOLFIRI. Για μία ακόμη φορά, η ουδετεροπενία και οι διαρροϊκές κενώσεις ήταν οι πιο σοβαρές τοξικότητες και στα δύο θεραπευτικά σκέλη και ειδικά σε αυτό του FOLFIRI (23% έναντι 7% και 14% έναντι 7% αντίστοιχα). Τη συσχέτιση της ιρινοτεκάνης με την πρόκληση 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού ουδετεροπενίας (20.7%) επεσήμαναν και οι Mackay και συνεργάτες (Mackay et al., 2005), όπως επίσης και με σοβαρού βαθμού διαρροϊκές κενώσεις (17.2%) και επεισοδίων εμέτου (13.2%).

Στην κλινική δοκιμή φάσης II των Satake και συνεργατών (Satake et al., 2021) μεταξύ των 28 συμμετεχόντων, οι 20 (71.4%, 95% CI: 53.6%-89.3%) ήταν σε θέση να ολοκληρώσουν την προγραμματισμένη θεραπεία τους. Η δόση της καπεσιταβίνης μειώθηκε σε 10 συμμετέχοντες (36%) και διακόπηκε σε πέντε (19%), ενώ μείωση της οξαλιπλατίνης έλαβε χώρα σε 8 περιπτώσεις (29%) και η χορήγησή της διακόπηκε σε 8 ασθενείς (29%). Η πιο κοινή σοβαρού βαθμού τοξικότητα ήταν για μία ακόμη φορά η ουδετεροπενία (29%). Επιπλέον, τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης της καπεσιταβίνης και των υψηλών ποσοστών τοξικότητας επιβεβαίωσαν και οι Alberts και συνεργάτες (Alberts et al., 2010). Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, τριάντα δύο από τους 55 συμμετέχοντες εκδήλωσαν τουλάχιστον μία 3^{ου} βαθμού ανεπιθύμητη ενέργεια με τις πιο συχνές να είναι οι γαστρεντερικές εκδηλώσεις και οι παραισθησίες.

Αναφορικά με τη χρήση του BEV, η κλινική μελέτη φάσης II που πραγματοποιήθηκε την αποτελεσματικότητά του στα πλαίσια της επικουρικής θεραπείας τερματίστηκε πρόωρα λόγω υψηλής επίπτωσης παρενεργειών από τα χοληφόρα στο σκέλος της BEV. Συγκεκριμένα, το 14% των συμμετεχόντων στο σκέλος του BEV εκδήλωσε άνοδο της χολερυθρίνης >3 mg/dl (P = 0.02), ενώ στο 11% κρίθηκε αναγκαία η τοποθέτηση ενδοπροθέσεων (biliary stents) (N. E. Kemeny et al., 2011). Ένα ολωσδιόλου διαφορετικό μοτίβο τοξικότητας λόγω της φύσης της υπό μελέτη θεραπευτικής στρατηγικής τους κατέδειξαν οι Gardini και συνεργάτες (Gardini et al., 2004). Συγκεκριμένα, οι ερευνητές κατέγραψαν επιληπτικές κρίσεις οι οποίες αποδόθηκαν σε υπερπυρεξία, νεφρική βλάβη με διούρηση <200ml/12h, επεισόδια ταχυκαρδίας και πυρετό >39C, που οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε τρεις ασθενείς (21%) και υφέθηκαν με την διακοπή της.

Οι καταγεγραμμένες σοβαρού βαθμού παρενέργειες οι οποίες αποδόθηκαν στην επικουρική θεραπεία παρουσιάζονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Καταγεγραμμένες σοβαρού βαθμού παρενέργειες.

Μελέτες	Σοβαρού βαθμού παρενέργειες
Kanemitsu et al. 2021	Ουδετεροπενία: 50%, νευροπάθεια: 10%, αλλεργική αντίδραση: 4% (σκέλος επικουρικής θεραπείας).
Kokudo et al. 2021	Σύνολο: 12.2%, Πτώση Hb: 3.7%, διαρροϊκές κενώσεις: 4.9%.
Satake et al. 2021	Ουδετεροπενία: 29%.
Nishioka et al. 2017	Ομάδα οξαλιπλατίνης: 50.9% Ομάδα UFT: 6.8%.

Kato et al. 2015	Ουδετεροπενία: 5%, κόπωση: 6.7%.
Kim et al. 2011	Ουδετεροπενία: 13.3%, αναιμία: 9.9%, θρομβοκυτταροπενία: 11.6%, στοματίτιδα: 8.3%, περιφερική νευροπάθεια: 3.3%.
Alberts et al. 2010	Παρενέργειες σχετιζόμενες με τη διαδικασία τοποθέτησης καθετήρα/ αντλίας έγχυσης.
Ychou et al. 2009	FOLFIRI: 47% (ουδετεροπενία 23%, διαρροϊκές κενώσεις: 14%), 5FU/ LV: 30% (ουδετεροπενία 7%, διαρροϊκές κενώσεις 7%).
Portier et al. 2006	Διαρροϊκές κενώσεις: 8.6%, αιματολογικές, στοματίτιδα, ναυτία: 7.4%, νευροπάθεια: 2.47% (σκέλος επικουρικής θεραπείας).
Mackay et al. 2005	Ουδετεροπενία: 20.7%, διαρροϊκές κενώσεις: 17.2%, επεισόδια εμέτου: 13.8%.
Gardini et al. 2004	Υπερπυρεξία: 28,5%, ολιγουρία: 14,2%.
Kemeny et al. 2002	Αύξηση ηπατικών ενζύμων: 30% (σκέλος περιοχικής θεραπείας).
Kemeny et al. 1999 (συνδυαστική vs μόνο συστηματική θεραπεία)	Ουδετεροπενία: 21 vs 18%, διαρροϊκές κενώσεις: 14 vs 29%, επεισόδια εμέτου: 5 vs 10%, bil>3mg/dl: 18% (μόνο στο σκέλος επικουρικής θεραπείας).
Lorenz et al. 1998	Στοματίτιδα: 57.6 %, ναυτία: 55.4%, δερματική αντίδραση: 26.9%, αλωπεκία: 26.9%, άλγος: 24.9%, διαρροϊκές κενώσεις: 23.6%.
Kokudo et al. 1998	Οι επιπλοκές δεν σταδιοποιήθηκαν.

Περιοχική επικουρική χημειοθεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες εκδηλώσεις της συστηματικής χημειοθεραπείας ήταν παρόμοιες και στα δύο θεραπευτικά σκέλη στη μελέτη των Kemeny και συνεργατών. Στον αντίποδα, ο τριπλασιασμός των επιπέδων της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ορού (65%), ο διπλασιασμός της αλκαλικής φωσφατάσης ορού (29%), καθώς και η αύξηση της ολικής χολερυθρίνης ορού πάνω από 3.0 mg/dl (18%) στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν συνδυαστική επικουρική θεραπεία αποδόθηκαν στην ενδοαρθριακή έγχυση χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία. Μάλιστα, τέσσερις εξ αυτών χρειάστηκαν την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στα χοληφόρα (biliary stents) (N. Kemeny et al., 1999). Παρόμοιο μοτίβο τοξικότητας αναφέρθηκε και στη μελέτη που αντιπαρέβαλε τη συνδυαστική περιοχική και συστηματική επικουρική θεραπεία με την αποκλειστικά χειρουργική αντιμετώπιση (M. M. Kemeny et al., 2002). Από τους συνολικά 30 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τη συνδυαστική θεραπεία, εννέα εκδήλωσαν 3^{ου} βαθμού αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ενώ δύο εξ αυτών εμφάνισαν σκλήρυνση των χοληφόρων, των οποίων η ενδοσκοπική διάνοιξη και η τοποθέτηση ενδοπροθέσεων (bile duct stenting) κρίθηκε απαραίτητη. Η μείωση ή και τελικά η διακοπή της περιοχικής θεραπείας οδήγησε στην αποκατάσταση των ηπατικών ενζύμων στα υπόλοιπα περιστατικά. Είναι ακόμη σημαντικό να τονιστεί πως δεν καταγράφηκαν θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτή την ομάδα ασθενών. Στη μελέτη των Alberts και συνεργατών (Alberts et al., 2010) αντιθέτως, η περιοχική θεραπεία φάνηκε πως συσχετίστηκε περισσότερο με τοπικά ανεπιθύμητα συμβάματα (πχ. απόφραξη του αυλού του καθετήρα ή δυσλειτουργία της αντλίας έγχυσης) παρά με συστηματικές εκδηλώσεις.

Αναφορικά με τα εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα περιοχικής επικουρικής θεραπείας, οι Lorenz και συνεργάτες (Lorenz et al., 1998) κατέγραψαν σε σαράντα δύο (62.9%) εκ των 73 ασθενών, για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας, τοξικότητες 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού, οι οποίες έλαβαν χώρα σε συνολικά 76 κύκλους θεραπείας (25.6%). Οι πιο συχνές ήταν στοματίτιδα, ναυτία/έμετος, άλγος και διαρροϊκές κενώσεις. Αντιθέτως, οι Tono και συνεργάτες (Tono et al., 2000) δεν ανέφεραν σοβαρού βαθμού τοξικότητας, ωστόσο το δείγμα τους ήταν αρκετά μικρό.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ (RISK OF BIAS ASSESSMENT)

Προκειμένου να αξιολογηθεί ο κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων στις μελέτες οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα εργαλεία: (1) Το Revised Cochrane Risk of Bias Assessment 2 (RoB 2) για τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, (2) Το Risk Of Bias In Non-randomized Studies (ROBINS-I) για τις μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και (3) η κλίμακα Newcastle-Ottawa για τις αναδρομικές μελέτες κοόρτης και τις μελέτες ασθενών μαρτύρων.

Σύμφωνα με αυτά επομένως, οι μελέτες της παρούσας ανασκόπησης αξιολογήθηκαν ως εξής:

- Από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πέντε χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλού ή μέτριου ρίσκου (low or moderate risk) και πέντε ως υψηλού ρίσκου (high risk) για συστηματικά σφάλματα (βλ. Παράρτημα πίνακα A1). Αξίζει σε αυτό το σημείο να σημειωθεί πως σε καμία από τις ΤΚΔ δεν υπήρξε τυφλοποίηση των ασθενών ή των ερευνητών. Εντούτοις, στα πλαίσια της αξιολόγησης του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων έγινε η παραδοχή πως παρά την απουσία τυφλοποίησης, τα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος δεν δύνανται να επηρεαστούν από αυτή, διότι αφορούν την υποτροπή της νόσου, τις σοβαρές παρενέργειες της θεραπείας και την επιβίωση των ασθενών, επομένως δεν επιδέχονται εύκολα υποκειμενική ερμηνεία και χειραγώγηση (hard outcomes).
- Στη μοναδική μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ο κίνδυνος σφάλματος εκτιμήθηκε ως σοβαρός (serious risk of bias) (βλ. Παράρτημα πίνακα A2).
- Εκ των αναδρομικών μελετών οι οποίες συμπεριλήφθηκαν οι δεκα χαρακτηρίστηκαν ως καλής ποιότητας (good quality) και δύο ως πτωχής ποιότητας (poor quality) (βλ. Παράρτημα πίνακα A3).
- Η μόνη μελέτη ασθενών-μαρτύρων η οποία συμπεριλήφθηκε εκτιμήθηκε ως πτωχής ποιότητας (poor quality) (βλ. Παράρτημα πίνακα A4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να αντιπαραβάλει τα έως τώρα διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες οι οποίες επικεντρώθηκαν στον ρόλο της επικουρικής θεραπείας μετά τη χειρουργική εξαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου, ούτως ώστε να εμβαθύνει στα ζητήματα της αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφαλείας των εκάστοτε θεραπειών οι οποίες δοκιμάστηκαν στα πλαίσια της εν λόγω κλινικής πρακτικής. Οι τρεις ΤΚΔ που συνέκριναν τη συστηματική επικουρική θεραπεία με την αποκλειστικά χειρουργική αντιμετώπιση απέτυχαν να επιδείξουν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ολική επιβίωση αυτών των ασθενών, παρά τη στατιστικά σημαντική επιμήκυνση της DFS ή RFS που καταγράφηκαν μετά από στάθμιση για τους προγνωστικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα αυτά εναρμονίζονται με προηγούμενες ανασκοπήσεις, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και συγκεντρωτικές αναλύσεις (Brandi, 2016; Mistry et al., 2008). Θα πρέπει ωστόσο να επισημανθεί πως σε αυτές συμμετείχαν και ασθενείς που έλαβαν περιεγχειρητική θεραπεία ή είχαν και εξωηπατικές μεταστατικές εστίες.

Το εκ πρώτης όψεως παράδοξο της μη διαφοροποίησης της OS, παρά τη σαφή βελτίωση των DFS/RFS θα μπορούσε να αποδοθεί σε αρκετά αίτια. Αρχικά, υπήρξε μεγάλη ετερογένεια ως προς τα χαρακτηριστικά των ασθενών οι οποίοι συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες, όπως πχ. ο αριθμός των μεταστατικών εστιών, η χρονική στιγμή της εμφάνισής τους κ.ο.κ. Οι δύο αναδρομικές μελέτες κοόρτης που εστίασαν σε συγκεκριμένους και πιο ομοιογενείς πληθυσμούς ασθενών επιβεβαίωσαν τον εν λόγω ισχυρισμό. Αναλυτικότερα, οι Kobayashi και συνεργάτες (Kobayashi et al., 2020) κατέγραψαν στατιστικά σημαντική βελτίωση τόσο

της RFS, όσο και της OS σε ασθενείς με σύγχρονες μεταστάσεις, όχι όμως και σε αυτούς με μετάχρονες. Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα των Nishioka και συνεργατών (Nishioka et al., 2018) αυτή τη φορά όχι μόνο για τους ασθενείς με σύγχρονες, αλλά και για αυτούς με πρώιμες μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις (< 12 μήνες). Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως επικουρική θεραπεία σε αυτές τις μελέτες ήταν κατά βάση σχήματα με οξαλιπλατίνη και ο συνδυασμός UFT/LV.

Ακόμη, σε αντίθεση με αυτούς που αντιμετωπίστηκαν μόνο χειρουργικά, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν επικουρική θεραπεία μετεγχειρητικά εκδήλωσαν περισσότερες παρενέργειες και για αυτό σημειώθηκε μικρότερη συμμόρφωση με τη θεραπεία που είχαν να λαμβάνουν. Η χρήση καθαυτή άλλωστε της οξαλιπλατίνης συσχετίζεται με την πρόκληση συνδρόμου απόφραξης κολποειδών (SOS), οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας του ήπατος (NRH) (Morris-Stiff et al., 2014) και στεατοηπατίτιδας, παθολογικών δηλαδή καταστάσεων που μεταξύ άλλων δυσχεραίνουν το έργο της εντόπισης υποτροπιαζόντων μεταστατικών αλλοιώσεων στο ήπαρ με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων, λόγω της απότοκης ετερογένειας του ήπατος (Han et al., 2015). Ως σύνδρομο απόφραξης κολποειδών (SOS) ορίζεται η μη θρομβωτικής αιτιολογίας απόφραξη των κολποειδών του ήπατος από τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία έχουν υποστεί βλάβη και εκπίπτουν εντός τους, προκαλώντας καθ'αυτόν τον τρόπο ηπατική βλάβη και πυλαία υπέρταση. Συνήθως εκδηλώνεται μετά από ακτινοθεραπεία ή τη χορήγηση υψηλών δόσεων αντικαρκινικών φαρμάκων πριν τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Επιπροσθέτως, υπάρχει πάντα το ενδεχόμενο η επικουρική θεραπεία να καταπολεμά εκλεκτικά τα χημειοευαίσθητα ογκοκύτταρα ή να επάγει την αντίσταση των εναπομεινάντων μικρομεταστάσεων στα πλαίσια του επονομαζόμενου φαινομένου ATRESS (adjuvant therapy-related shortening of survival). Σε διάφορους καρκινικούς τύπους λοιπόν παρατηρείται η εξάλειψη των λιγότερο κακοήθων ογκοκυττάρων, ενώ οι κλώνοι με την περισσότερο επιθετική συμπεριφορά παραμένουν ανέπαφοι. Έτσι, μία ενδεχόμενη επανέκθεση σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική (Jurjus et al., 2020). Τέλος, μία άλλη πιθανή εξήγηση είναι πως η επικουρική θεραπεία δύναται να καθυστερήσει την εξέλιξη μίας ήδη υπάρχουσας την στιγμή της ηπατεκτομής μικρομεταστατικής εστίας, χωρίς όμως να την εξαλείψει ολοσχερώς. Επομένως, δεν παρατηρείται τελικά διαφοροποίηση ως προς τη συχνότητα ή το μοτίβο υποτροπής της νόσου.

Αρκετές μελέτες επιχείρησαν να συγκρίνουν τα μεταγενέστερα χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιέχουν οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη με τα παραδοσιακά σχήματα φθοριπυριμιδινών, ωστόσο τα αποτελέσματα δεν ήταν ξεκάθαρα. Τα σχήματα με οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη συνεισέφεραν μεν στη στατιστικά σημαντική βελτίωση της RFS/DFS, αλλά στατιστικά σημαντική επιμήκυνση της OS καταγράφηκε μόνο από τους Hsu και συνεργάτες (Hsu et al., 2013) (αγωγή με FOLFIRI) σε ασθενείς με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις και από τους Liu και συνεργάτες (Liu et al., 2010) (αγωγή με FOLFOX και FOLFIRI) σε ασθενείς με μετάχρονη μεταστατική νόσο. Στον αντίποδα, από τη σύγκριση 60 ασθενών οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπευτικά με οξαλιπλατίνη με ιστορικές ομάδες ελέγχου που έλαβαν 5-FU/LV από τους Kim και συνεργάτες (H. R. Kim et al., 2011) δεν προέκυψε βελτίωση της RFS ή της OS, ενώ οι Ychou και συνεργάτες (Ychou et al., 2009) σε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή κατέδειξαν πως τελικά το σχήμα FOLFIRI δεν συνέβαλε στη στατιστικά σημαντική βελτίωση της DFS και της OS σε σύγκριση με το σχήμα 5-FU/LV, ενώ παράλληλα δεν έγινε καλά ανεκτό από τους ασθενείς. Το μονοκλωνικό αντίσωμα Bevacizumab μελετήθηκε σε μία ΤΚΔ και μία αναδρομική μελέτη και διαπιστώθηκε πως δεν προσέφερε πολλά θεραπευτικά, ενώ ταυτόχρονα η χρήση του συσχετίστηκε με σοβαρή τοξικότητα. Αναμένονται ακόμη τα αποτελέσματα της μελέτης Hepatica, μιας τυχαιοποιημένης πολυκεντρικής κλινικής δοκιμής η οποία εξετάζει την αποτελεσματικότητα του bevacizumab ως επικουρική θεραπεία μετά την ηπατική μεταστασεκτομή σε συνδυασμό με συστηματική χημειοθεραπεία με σχήμα

CAPOX. Τέλος, τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας με διηθητικά λεμφοκύτταρα όγκου (TIL) και ιντερλευκίνης (IL-2) δεν κρίθηκαν ικανοποιητικά και για αυτό η συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση δεν διερευνήθηκε περαιτέρω μεταγενέστερα (Gardini et al., 2004). Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της ενδαρτηριακής έγχυσης χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία, στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης καταγράφηκε μόνο σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή και σε δύο μεγάλες αναδρομικές μελέτες. Οι υπόλοιπες μελέτες δεν κατέδειξαν σημαντικό όφελος ως προς την επιβίωση με τη συγκεκριμένη θεραπεία, παρά τη σημαντική πρόοδο που σημειώθηκε ως προς τις RFS και DFS. Επιπρόσθετα, οι Gholami και συνεργάτες (Gholami et al., 2020) επισήμαναν πως το προφίλ μεταλλάξεων του KRAS γονιδίου δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκβαση της θεραπείας, ενώ οι Buisman και συνεργάτες (Buisman et al., 2020) κατέδειξαν πως οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν HAI χημειοθεραπεία είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση εξωηπατικών μεταστατικών υποτροπών, κυρίως πνευμονικών, γεγονός που εξηγεί γιατί η DFS σε αυτούς τους ασθενείς ήταν καλύτερη, ενώ παράλληλα το ποσοστό υποτροπών ήταν ίδιο εν συγκρίσει με την ομάδα ασθενών που δεν έλαβε περιοχική θεραπεία. Το εύρημα αυτό μάλιστα συνηγορεί υπέρ της αναγκαιότητας της συστηματικής επικουρικής θεραπείας στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική, καθότι η περιοχική θεραπεία φαίνεται να παρακωλύει την υποτροπή της μεταστατικής νόσου επιλεκτικά στο ήπαρ. Η πλέον μελετημένη θεραπευτική αγωγή ήταν αυτή με FUDR μαζί με δεξαμεθαζόνη για την ελαχιστοποίηση των σχετιζόμενων με την HAI παρενεργειών. Οι εκάστοτε εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν προσέδωσαν περαιτέρω όφελος και μάλιστα η αγωγή με 5-φθοριουρακίλη και φολλινικό οξύ συσχετίστηκε με υψηλά ποσοστά τοξικότητας. Σήμερα, δύο ακόμη κλινικές δοκιμές οι οποίες αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της HAI χημειοθεραπείας βρίσκονται σε εξέλιξη. Η πρώτη εξ αυτών συγκρίνει τη HAI-FUDR με τη χειρουργική εξαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων ως μονοθεραπεία σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (Pump trial), ενώ η δεύτερη συγκρίνει τη συστηματική επικουρική αγωγή με FOLFOX έναντι της περιοχικής θεραπείας με οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με τη συστηματική χορήγηση 5FU/LV σε ασθενείς με τουλάχιστον τέσσερις ηπατικές μεταστατικές εστίες. Ένα ακόμη βασικό μειονέκτημα της ενδαρτηριακής έγχυσης χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία το οποίο πρέπει να ληφθεί υπόψιν αφορά την ίδια τη φύση αυτής της θεραπείας. Πρόκειται για επεμβατική μέθοδο με μεγάλη καμπύλη εκμάθησης, γεγονός που την καθιστά εφικτή μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, ούτως ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος επιπλοκών οι οποίες σχετίζονται με την τοποθέτηση του καθετήρα ή της αντλίας έγχυσης. Τέλος, η αυξημένη επίπτωση παρενεργειών οι οποίες σχετίζονται με αυτήν, όπως λόγω χάριν οι επιπλοκές από τα χοληφόρα αποτελούν τροχοπέδη για την ορθή συμμόρφωση και την επιτυχή ολοκλήρωση του θεραπευτικού σχήματος από τον ασθενή.

Στα πλαίσια διεξαγωγής αυτής της συστηματικής ανασκόπησης υπήρξαν αρκετοί περιορισμοί. Αρχικά, η αναζήτηση δεδομένων έγινε αποκλειστικά στην αγγλική βιβλιογραφία, γεγονός το οποίο καθιστά την παράλειψη άρθρων σχετικών με το θέμα, που όμως δημοσιεύθηκαν σε διαφορετική γλώσσα, πιθανή. Ακολούθως, θα πρέπει να γίνει κριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τα οποία καταγράφηκαν στις μελέτες που εν τέλει συμπεριλήφθηκαν, καθώς αρκετές από αυτές αξιολογήθηκαν ως υψηλού ή μέτριου ρίσκου για την ύπαρξη σφαλμάτων. Ακόμη, λόγω της σημαντικής ετερογένειας των ασθενών ως προς τα χαρακτηριστικά τους, τους παράγοντες κινδύνου και τη θεραπεία που έλαβαν (διαφορές ως προς τη δοσολογία και τους συνδυασμούς των εκάστοτε χημειοθεραπευτικών σχημάτων) σε συνδυασμό με τη μη εφικτή ταυτοποίηση ενός κοινού μεγέθους αποτελέσματος (effect size) δεν κατέστη εφικτή η ποσοτική σύνθεση των δεδομένων και η διενέργεια μεταανάλυσης.

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης, κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με άρτιο σχεδιασμό, οι οποίες θα αποσκοπούν στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφαλείας των εκάστοτε χημειοθεραπευτικών παραγόντων, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της επικουρικής θεραπείας μετά τη χειρουργική αφαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων του παχέος εντέρου. Η δε τεκμηρίωση της ανωτερότητας ή της ισοδυναμίας των νεότερων από του στόματος σχημάτων, που κερδίζουν ολοένα περισσότερο έδαφος στη σύγχρονη κλινική πρακτική (πχ. CAPOX ή UFT/LV), σε σχέση με τα παραδοσιακά ενδοφλέβια σχήματα FOLFOX, FOLFIRI ή 5-FU/LV θα ήταν κομβικής σημασίας δεδομένων των πλεονεκτημάτων τους, όπως η καλύτερη ανοχή και συμμόρφωση των ασθενών. Στον αντίποδα, η σύγκριση της επικουρικής θεραπείας με την αποκλειστικά χειρουργική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, αν και συμβάλλει στην εξαγωγή χρήσιμων για την επιστημονική κοινότητα συμπερασμάτων, εγείρει αρκετούς προβληματισμούς ως πρακτική, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο συστηματικών σφαλμάτων. Ο λόγος είναι πως οι ασθενείς, όπως και οι οικείοι τους, ενδεχομένως να διστάσουν να συμμετάσχουν σε μία τέτοια κλινική μελέτη αναλογιζόμενοι την πιθανότητα να μη λάβουν τελικά κάποια επιπλέον θεραπεία πέραν της χειρουργικής. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα είχε η μελέτη των μοντέρνων ανοσοθεραπευτικών, όπως λόγου χάριν οι αναστολείς σημείων ελέγχου (checkpoint inhibitors) (Moris et al., 2017; Tsilimigras et al., 2020). Πράγματι, από τα μέχρι τώρα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται πως οι σύγχρονοι θεραπευτικοί συνδυασμοί με ανοσοθεραπεία δύνανται να εξαλείψουν ολοσχερώς τις ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου σε απεικονιστικούς ελέγχους, γεγονός που δυνητικά θα μπορούσε να θέσει υπό αμφισβήτηση ακόμη και την αναγκαιότητα της χειρουργικής παρέμβασης ή της επικουρικής θεραπείας (Tsilimigras et al., 2019).

Αναμφίβολα, στη σύγχρονη εποχή που το ζητούμενο είναι η εξατομίκευση της θεραπείας, η διάκριση των ασθενών σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου θα μπορούσε να καταστεί ως ο ακρογωνιαίος λίθος για τον μελλοντικό σχεδιασμό κλινικών δοκιμών, προκειμένου να αποσαφηνιστεί ποιοι υποπληθυσμοί έχουν τελικά όφελος από την επικουρική θεραπεία. Αυτή την πρακτική υιοθέτησαν άλλωστε και οι δύο προαναφερθείσες εν εξελίξει κλινικές μελέτες οι οποίες εστιάζουν στην περιοχική επικουρική θεραπεία. Υπό αυτό το πρίσμα, καθοριστικός θα είναι ο ρόλος του ελέγχου για πιθανές γονιδιακές μεταλλάξεις όσον αφορά τη διαστρωμάτωση των ασθενών και πιθανώς τον σχεδιασμό της θεραπείας (Tsilimigras et al., 2018). Για παράδειγμα, οι μεταλλάξεις των γονιδίων BRAF και KRAS αποτελούν γνωστούς αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες (Passiglia et al., 2016; Tsilimigras et al., 2018). Εντούτοις, μιας και η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών οι οποίες θα διερευνούν τον ρόλο που έχουν διάφοροι βιοδείκτες δεν είναι πάντα εφικτή, η χρήση αρχειοθετημένων βιολογικών υλικών από παλαιότερες κλινικές μελέτες θα μπορούσε να είναι μια αποδεκτή εναλλακτική λύση, καθότι πάντοτε συμπεριελάμβαναν μια ομάδα ελέγχου απαρτιζόμενη από ασθενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά σε σχέση με τους συμμετέχοντες στο θεραπευτικό σκέλος.

Επιπλέον, η καθιέρωση της υγρής βιοψίας ως δείκτη ενεργής νόσου στην καθ' ημέρα κλινική πράξη αναμένεται να αλλάξει άρδην τον τρόπο με τον οποίο θα προσεγγίζονται οι εν λόγω ασθενείς. Σύμφωνα με τους Reiner και συνεργάτες (Reinert et al., 2019) οι ctDNA-αρνητικοί ασθενείς διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο υποτροπής. Επομένως, θα μπορούσε να προτιμηθεί η ενεργός παρακολούθηση αντί της επικουρικής θεραπείας σε αυτούς, αποτρέποντας έτσι την πιθανή εκδήλωση παρενεργειών εκ των χημειοθεραπευτικών, όπως και τον κίνδυνο εκδήλωσης του φαινομένου ATRESS. Ακόμη, η αξιολόγηση των επιπέδων του ctDNA πριν, κατά τη διάρκεια και με το πέρας της επικουρικής θεραπείας θα μπορούσε να αποτελέσει έναν πολύ καλό δείκτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της (Tsilimigras et al., 2022). Τέλος, εξίσου σημαντική κρίνεται η περαιτέρω διερεύνηση του αντίκτυπου των

εκάστοτε προβλεπτικών παραγόντων στα νέα ή ήδη υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα είτε σε παράλληλου είτε ειδικού σχεδιασμού βάσει γονοτύπου (umbrella/basket trials) κλινικές δοκιμές. Για τον σκοπό αυτό απαιτούνται όχι μόνο κατάλληλες διαγνωστικές μέθοδοι (πχ. RT-PCR, FISH, IHC) με σαφώς προκαθορισμένα διαχωριστικά όρια (cut-off values) και μεθοδολογίες βαθμολόγησης (scoring methodologies), αλλά και τα κατάλληλα υπό μελέτη ιστολογικά δείγματα, κατά προτίμηση από τις μεταστατικές βλάβες και όχι από την πρωτοπαθή εστία. Η δε τροποποίηση της γονιδιακής τους έκφρασης θα μπορούσε να αποτελέσει ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον πεδίο έρευνας για την ανάπτυξη σύγχρονων στοχευμένων θεραπειών. Παραδείγματα τέτοιων βιοδεικτών είναι τα ένζυμα συνθάση του θυμιδυλικού (thymidilate synthase) και δεϋδρογενάση της διυδροπυριμιδίνης (dihydropyrimidine dehydrogenase), που αναστέλλουν τον μεταβολισμό της 5-FU στους ενεργούς μεταβολίτες της ενδοκυττάρια, και του ενζύμου ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1), το οποίο ευθύνεται για την αντίσταση στην οξαλιπλατίνη (Bohanes et al., 2011; Jensen et al., 2012).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με τα μέχρι τώρα δεδομένα, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διεξαγωγή άρτια σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών οι οποίες θα εστιάσουν στις σύγχρονες θεραπείες σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς, ούτως ώστε να περιοριστεί η ετερογένεια τόσο εντός (in-study), όσο και μεταξύ (between-study) των εκάστοτε μελετών και να διαλευκανθεί ποιοι εν τέλει ασθενείς πρόκειται να επωφεληθούν από την επικουρική θεραπεία μετά την εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων του καρκίνου του παχέως εντέρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adam, R., De Gramont, A., Figueras, J., Guthrie, A., Kokudo, N., Kunstlinger, F., Loyer, E., Poston, G., Rougier, P., Rubbia-Brandt, L., Sobrero, A., Tabernero, J., Teh, C., Van Cutsem, E., & Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. (2012). The OncoSurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *The Oncologist*, *17*(10), 1225–1239. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0121>
- Alberts, S. R., Roh, M. S., Mahoney, M. R., O'Connell, M. J., Nagorney, D. M., Wagman, L., Smyrk, T. C., Weiland, T. L., Lai, L. L., Schwarz, R. E., Molina, R., Dentchev, T., & Bolton, J. S. (2010). Alternating Systemic and Hepatic Artery Infusion Therapy for Resected Liver Metastases From Colorectal Cancer: A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)/ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Phase II Intergroup Trial, N9945/CI-66. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(5), 853–858. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.6728>
- Andres, A., Majno, P. E., Morel, P., Rubbia-Brandt, L., Giostra, E., Gervaz, P., Terraz, S., Allal, A. S., Roth, A. D., & Mentha, G. (2008). Improved Long-Term Outcome of Surgery for Advanced Colorectal Liver Metastases: Reasons and Implications for Management on the Basis of a Severity Score. *Annals of Surgical Oncology*, *15*(1), 134–143. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9607-1>
- Bipat, S., van Leeuwen, M. S., Comans, E. F. I., Pijl, M. E. J., Bossuyt, P. M. M., Zwinderman, A. H., & Stoker, J. (2005). Colorectal Liver Metastases: CT, MR Imaging, and PET for Diagnosis—Meta-analysis. *Radiology*, *237*(1), 123–131. <https://doi.org/10.1148/radiol.2371042060>
- Bohanes, P., LaBonte, M. J., & Lenz, H.-J. (2011). A Review of Excision Repair Cross-complementation Group 1 in Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, *10*(3), 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.03.024>
- Borner, M. M., Schöffski, P., de Wit, R., Caponigro, F., Comella, G., Sulkes, A., Greim, G., Peters, G. J., van der Born, K., Wanders, J., de Boer, R. F., Martin, C., & Fumoleau, P. (2002). Patient

preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin. *European Journal of Cancer*, 38(3), 349–358. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00371-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00371-9)

Brandi, G. (2016). Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 22(2), 519. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.519>

Breedis, C., & Young, G. (1954). The blood supply of neoplasms in the liver. *The American Journal of Pathology*, 30(5), 969–977.

Buisman, F. E., Galjart, B., van der Stok, E. P., Kemeny, N. E., Balachandran, V. P., Boerner, T., Cercek, A., Grünhagen, D. J., Jarnagin, W. R., Kingham, T. P., Verhoef, C., Koerkamp, B. G., & D'Angelica, M. I. (2020). The impact of hepatic arterial infusion pump chemotherapy on hepatic recurrences and survival in patients with resected colorectal liver metastases. *HPB*, 22(9), 1271–1279. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.11.013>

Cassidy, J., Clarke, S., Díaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., Koski, S., Lichinitser, M., Yang, T.-S., Rivera, F., Couture, F., Sirzén, F., & Saltz, L. (2008). Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(12), 2006–2012. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9898>

Cheng, K.-C., & Yip, A. S.-M. (2022). Prognostic factors of survival and a new scoring system for liver resection of colorectal liver metastasis. *World Journal of Hepatology*, 14(1), 209–223. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.209>

Chun, Y. S., Vauthey, J.-N., Ribero, D., Donadon, M., Mullen, J. T., Eng, C., Madoff, D. C., Chang, D. Z., Ho, L., Kopetz, S., Wei, S. H., Curley, S. A., & Abdalla, E. K. (2007). Systemic Chemotherapy and Two-Stage Hepatectomy for Extensive Bilateral Colorectal Liver Metastases: Perioperative Safety and Survival. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 11(11), 1498–1505. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0272-2>

- Curley, S. A., Hohn, D. C., & Roh, M. S. (1990). Hepatic artery infusion pumps: Cannulation techniques and other surgical considerations. *Langenbecks Archiv Für Chirurgie*, *375*(2), 119–124. <https://doi.org/10.1007/BF00713397>
- Cutsem, E. V., Hoff, P. M., Harper, P., Bukowski, R. M., Cunningham, D., Dufour, P., Graeven, U., Lokich, J., Madajewicz, S., Maroun, J. A., Marshall, J. L., Mitchell, E. P., Perez-Manga, G., Rougier, P., Schmiegel, W., Schoelmerich, J., Sobrero, A., & Schilsky, R. L. (2004). Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: Integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *British Journal of Cancer*, *90*(6), 1190–1197. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601676>
- de Gramont, A., Figer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., Boni, C., Cortes-Funes, H., Cervantes, A., Freyer, G., Papamichael, D., Le Bail, N., Louvet, C., Hendler, D., de Braud, F., Wilson, C., Morvan, F., & Bonetti, A. (2000). Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *18*(16), 2938–2947. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2938>
- de Jong, M. C., Pulitano, C., Ribero, D., Strub, J., Mentha, G., Schulick, R. D., Choti, M. A., Aldrighetti, L., Capussotti, L., & Pawlik, T. M. (2009). Rates and Patterns of Recurrence Following Curative Intent Surgery for Colorectal Liver Metastasis: An International Multi-Institutional Analysis of 1669 Patients. *Annals of Surgery*, *250*(3), 440–448. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b4539b>
- Dizon, D. S., Schwartz, J., & Kemeny, N. (2008). Regional Chemotherapy: A Focus on Hepatic Artery Infusion for Colorectal Cancer Liver Metastases. *Surgical Oncology Clinics of North America*, *17*(4), 759–771. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2008.04.009>
- Douillard, J. Y. & V-303 Study Group. (2000). Irinotecan and high-dose fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, *14*(12 Suppl 14), 51–55.
- Douillard, J.-Y., Hoff, P. M., Skillings, J. R., Eisenberg, P., Davidson, N., Harper, P., Vincent, M. D., Lembersky, B. C., Thompson, S., Maniero, A., & Benner, S. E. (2002). Multicenter Phase III

Study of Uracil/Tegafur and Oral Leucovorin Versus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20(17), 3605–3616. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.04.123>

Ensminger, W. D., & Gyves, J. W. (1983). Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Seminars in Oncology*, 10(2), 176–182.

Feng, Q., Wei, Y., Zhu, D., Ye, L., Lin, Q., Li, W., Qin, X., Lyu, M., & Xu, J. (2014). Timing of Hepatectomy for Resectable Synchronous Colorectal Liver Metastases: For Whom Simultaneous Resection Is More Suitable - A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(8), e104348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104348>

Ferretti, S., Tranchart, H., Buell, J. F., Eretta, C., Patrìti, A., Spampinato, M. G., Huh, J. W., Viganò, L., Han, H. S., Ettorre, G. M., Jovine, E., Gamblin, T. C., Belli, G., Wakabayashi, G., Gayet, B., & Dagher, I. (2015). Laparoscopic Simultaneous Resection of Colorectal Primary Tumor and Liver Metastases: Results of a Multicenter International Study. *World Journal of Surgery*, 39(8), 2052–2060. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3034-4>

Fonseca, G. M., Herman, P., Faraj, S. F., Kruger, J. A. P., Coelho, F. F., Jeismann, V. B., Cecconello, I., Alves, V. A. F., Pawlik, T. M., & de Mello, E. S. (2018). Pathological factors and prognosis of resected liver metastases of colorectal carcinoma: Implications and proposal for a pathological reporting protocol. *Histopathology*, 72(3), 377–390. <https://doi.org/10.1111/his.13378>

For the European EOB-study group, Hammerstingl, R., Huppertz, A., Breuer, J., Balzer, T., Blakeborough, A., Carter, R., Fusté, L. C., Heinz-Peer, G., Judmaier, W., Laniado, M., Manfredi, R. M., Mathieu, D. G., Müller, D., Mortelè, K., Reimer, P., Reiser, M. F., Robinson, P. J., Shamsi, K., ... Vogl, T. J. (2008). Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: Comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *European Radiology*, 18(3), 457–467. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0716-9>

- Fuchs, C. S., Marshall, J., Mitchell, E., Wierzbicki, R., Ganju, V., Jeffery, M., Schulz, J., Richards, D., Soufi-Mahjoubi, R., Wang, B., & Barrueco, J. (2007). Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study. *Journal of Clinical Oncology*, 25(30), 4779–4786. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.3357>
- Gardini, A., Ercolani, G., Riccobon, A., Ravaioli, M., Ridolfi, L., Flamini, E., Ridolfi, R., Grazi, G. L., Cavallari, A., & Amadori, D. (2004). Adjuvant, adoptive immunotherapy with tumor infiltrating lymphocytes plus interleukin-2 after radical hepatic resection for colorectal liver metastases: 5-year analysis. *Journal of Surgical Oncology*, 87(1), 46–52. <https://doi.org/10.1002/jso.20066>
- Gholami, S., Kemeny, N. E., Boucher, T. M., Gönen, M., Cercek, A., Kingham, T. P., Balachandran, V., Allen, P., DeMatteo, R., Drebin, J., Jarnagin, W., & D'Angelica, M. (2020). Adjuvant Hepatic Artery Infusion Chemotherapy is Associated With Improved Survival Regardless of KRAS Mutation Status in Patients With Resected Colorectal Liver Metastases: A Retrospective Analysis of 674 Patients. *Annals of Surgery*, 272(2), 352–356. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003248>
- Goéré, D., Benhaim, L., Bonnet, S., Malka, D., Faron, M., Elias, D., Lefèvre, J. H., Deschamps, F., Dromain, C., Boige, V., Dumont, F., De Baere, T., & Ducreux, M. (2013). Adjuvant Chemotherapy After Resection of Colorectal Liver Metastases in Patients at High Risk of Hepatic Recurrence: A Comparative Study Between Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin and Modern Systemic Chemotherapy. *Annals of Surgery*, 257(1), 114–120. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31827b9005>
- Han, N. Y., Park, B. J., Kim, M. J., Sung, D. J., & Cho, S. B. (2015). Hepatic Parenchymal Heterogeneity on Contrast-enhanced CT Scans Following Oxaliplatin-based Chemotherapy: Natural History and Association with Clinical Evidence of Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Radiology*, 276(3), 766–774. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141749>

- House, M. G., Ito, H., Gönen, M., Fong, Y., Allen, P. J., DeMatteo, R. P., Brennan, M. F., Blumgart, L. H., Jarnagin, W. R., & D'Angelica, M. I. (2010). Survival after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Trends in Outcomes for 1,600 Patients during Two Decades at a Single Institution. *Journal of the American College of Surgeons*, *210*(5), 744–752.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.040>
- House, M. G., Kemeny, N. E., Gönen, M., Fong, Y., Allen, P. J., Paty, P. B., DeMatteo, R. P., Blumgart, L. H., Jarnagin, W. R., & D'Angelica, M. I. (2011). Comparison of Adjuvant Systemic Chemotherapy With or Without Hepatic Arterial Infusional Chemotherapy After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*, *254*(6), 851–856.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31822f4f88>
- Hsu, H.-C., Chou, W.-C., Shen, W.-C., Wu, C.-E., Chen, J.-S., Liau, C.-T., Lin, Y.-C., & Yang, T.-S. (2013). Efficacy of postoperative oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy after curative resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Research*, *33*(8), 3317–3325.
- Jensen, N. F., Smith, D. H., Nygård, S. B., Rømer, M. U., Nielsen, K. V., & Brønner, N. (2012). Predictive biomarkers with potential of converting conventional chemotherapy to targeted therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *47*(3), 340–355. <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.640835>
- Jurrius, P., Green, T., Garmo, H., Young, M., Cariati, M., Gillett, C., Mera, A., Harries, M., Grigoriadis, A., Pinder, S., Holmberg, L., & Purushotham, A. (2020). Invasive breast cancer over four decades reveals persisting poor metastatic outcomes in treatment resistant subgroup – the “ATRESS” phenomenon. *The Breast*, *50*, 39–48.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.01.006>
- Kanemitsu, Y., Shimizu, Y., Mizusawa, J., Inaba, Y., Hamaguchi, T., Shida, D., Ohue, M., Komori, K., Shiomi, A., Shiozawa, M., Watanabe, J., Suto, T., Kinugasa, Y., Takii, Y., Bando, H., Kobatake, T., Inomata, M., Shimada, Y., Katayama, H., ... on behalf of the JCOG Colorectal Cancer Study

- Group. (2021). Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 39(34), 3789–3799. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01032>
- Kemeny, M. M., Adak, S., Gray, B., Macdonald, J. S., Smith, T., Lipsitz, S., Sigurdson, E. R., O'Dwyer, P. J., & Benson, A. B. (2002). Combined-Modality Treatment for Resectable Metastatic Colorectal Carcinoma to the Liver: Surgical Resection of Hepatic Metastases in Combination With Continuous Infusion of Chemotherapy—An Intergroup Study. *Journal of Clinical Oncology*, 20(6), 1499–1505. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1499>
- Kemeny, N. E., Jarnagin, W. R., Capanu, M., Fong, Y., Gewirtz, A. N., DeMatteo, R. P., & D'Angelica, M. I. (2011). Randomized Phase II Trial of Adjuvant Hepatic Arterial Infusion and Systemic Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Resected Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(7), 884–889. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.5977>
- Kemeny, N., Huang, Y., Cohen, A. M., Shi, W., Conti, J. A., Brennan, M. F., Bertino, J. R., Turnbull, A. D. M., Sullivan, D., Stockman, J., Blumgart, L. H., & Fong, Y. (1999). Hepatic Arterial Infusion of Chemotherapy after Resection of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 341(27), 2039–2048. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912303412702>
- Kim, H. R., Min, B. S., Kim, J. S., Shin, S. J., Ahn, J. B., Rho, J. K., Kim, N. K., & Rha, S. Y. (2011). Efficacy of Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Curatively Resected Colorectal Cancer with Liver Metastasis. *Oncology*, 81(3–4), 175–183. <https://doi.org/10.1159/000333440>
- Kim, S. Y., Kim, H. J., Hong, Y. S., Jung, K. H., Park, J. W., Choi, H. S., Oh, J. H., Park, S.-J., Kim, S. H., Nam, B.-H., Chang, H. J., & Kim, D. Y. (2009). Resected colorectal liver metastases: Does the survival differ according to postoperative chemotherapy regimen? *Journal of Surgical Oncology*, 100(8), 713–718. <https://doi.org/10.1002/jso.21403>
- Kobayashi, S., Beppu, T., Honda, G., Yamamoto, M., Takahashi, K., Endo, I., Hasegawa, K., Kotake, K., Itabashi, M., Hashiguchi, Y., Kotera, Y., Sakamoto, K., Yamaguchi, T., Morita, S., Tabuchi, K.,

- Miyazaki, M., & Sugihara, K. (2020). Survival Benefit of and Indications for Adjuvant Chemotherapy for Resected Colorectal Liver Metastases—A Japanese Nationwide Survey. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 24(6), 1244–1260. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04250-9>
- Kokudo, N., Seki, M., Ohta, H., Azekura, K., Ueno, M., Sato, T., Moroguchi, A., Matsubara, T., Takahashi, T., Nakajima, T., & Aiba, K. (1998). Effects of systemic and regional chemotherapy after hepatic resection for colorectal metastases. *Annals of Surgical Oncology*, 5(8), 706–712. <https://doi.org/10.1007/BF02303481>
- Kokudo, T., Saiura, A., Takayama, T., Miyagawa, S., Yamamoto, J., Ijichi, M., Teruya, M., Yoshimi, F., Kawasaki, S., Koyama, H., Oba, M., Takahashi, M., Mizunuma, N., Matsuyama, Y., Ishihara, S., Makuuchi, M., Kokudo, N., & Hasegawa, K. (2021). Adjuvant chemotherapy can prolong recurrence-free survival but did not influence the type of recurrence or subsequent treatment in patients with colorectal liver metastases. *Surgery*, 170(4), 1151–1154. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.04.012>
- Kopetz, S., Chang, G. J., Overman, M. J., Eng, C., Sargent, D. J., Larson, D. W., Grothey, A., Vauthey, J.-N., Nagorney, D. M., & McWilliams, R. R. (2009). Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 27(22), 3677–3683. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5278>
- Lembersky, B. C., Wieand, H. S., Petrelli, N. J., O’Connell, M. J., Colangelo, L. H., Smith, R. E., Seay, T. E., Giguere, J. K., Marshall, M. E., Jacobs, A. D., Colman, L. K., Soran, A., Yothers, G., & Wolmark, N. (2006). Oral Uracil and Tegafur Plus Leucovorin Compared With Intravenous Fluorouracil and Leucovorin in Stage II and III Carcinoma of the Colon: Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *Journal of Clinical Oncology*, 24(13), 2059–2064. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7498>
- Liu, J.-H., Hsieh, Y.-Y., Chen, W.-S., Hsu, Y.-N., Chau, G.-Y., Teng, H.-W., King, K.-L., Lin, T.-C., Tzeng, C.-H., & Lin, J.-K. (2010). Adjuvant oxaliplatin- or irinotecan-containing chemotherapy

improves overall survival following resection of metachronous colorectal liver metastases.

International Journal of Colorectal Disease, 25(10), 1243–1249.

<https://doi.org/10.1007/s00384-010-0996-4>

Lorenz, M., Müller, H.-H., Schramm, H., Gassel, H.-J., Rau, H.-G., Ridwelski, K., Hauss, J., Stieger, R., Jauch, K.-W., Bechstein, W. O., & Encke, A. (1998). Randomized Trial of Surgery Versus Surgery Followed by Adjuvant Hepatic Arterial Infusion With 5-Fluorouracil and Folinic Acid for Liver Metastases of Colorectal Cancer: *Annals of Surgery*, 228(6), 756–762.

<https://doi.org/10.1097/00000658-199812000-00006>

Mackay, H. J., Billingsley, K., Gallinger, S., Berry, S., Smith, A., Yeung, R., Pond, G. R., Croitoru, M., Swanson, P. E., Krishnamurthi, S., & Siu, L. L. (2005). A Multicenter Phase II Study of “Adjuvant” Irinotecan Following Resection of Colorectal Hepatic Metastases. *American Journal of Clinical Oncology*, 28(6), 547–554.

<https://doi.org/10.1097/01.coc.0000178031.69209.47>

Mitry, E., Fields, A. L. A., Bleiberg, H., Labianca, R., Portier, G., Tu, D., Nitti, D., Torri, V., Elias, D., O’Callaghan, C., Langer, B., Martignoni, G., Bouché, O., Lazorthes, F., Van Cutsem, E., Bedenne, L., Moore, M. J., & Rougier, P. (2008). Adjuvant Chemotherapy After Potentially Curative Resection of Metastases From Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26(30), 4906–4911.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.3781>

Moris, D., Rahnamai-Azar, A. A., Zhang, X., Ntanasis-Stathopoulos, I., Tsilimigras, D. I., Chakedis, J., Argyrou, C., Fung, J. J., & Pawlik, T. M. (2017). Program death-1 immune checkpoint and tumor microenvironment in malignant liver tumors. *Surgical Oncology*, 26(4), 423–430.

<https://doi.org/10.1016/j.suronc.2017.08.005>

Morris-Stiff, G., White, A. D., Gomez, D., Cameron, I. C., Farid, S., Toogood, G. J., Lodge, J. P. A., & Prasad, K. R. (2014). Nodular regenerative hyperplasia (NRH) complicating oxaliplatin chemotherapy in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *European*

Journal of Surgical Oncology (EJSO), 40(8), 1016–1020.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.09.015>

Nishioka, Y., Moriyama, J., Matoba, S., Kuroyanagi, H., Hashimoto, M., & Shindoh, J. (2018).

Prognostic Impact of Adjuvant Chemotherapy after Hepatic Resection for Synchronous and Early Metachronous Colorectal Liver Metastases. *Digestive Surgery*, 35(3), 187–195.

<https://doi.org/10.1159/000478791>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L.,

Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson,

A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The

PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71.

<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Passiglia, F., Bronte, G., Bazan, V., Galvano, A., Vincenzi, B., & Russo, A. (2016). Can KRAS and BRAF

mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A

systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 99, 150–

157. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.015>

Pawlik, T. M., Scoggins, C. R., Zorzi, D., Abdalla, E. K., Andres, A., Eng, C., Curley, S. A., Loyer, E. M.,

Muratore, A., Mentha, G., Capussotti, L., & Vauthey, J.-N. (2005). Effect of Surgical Margin

Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases:

Annals of Surgery, 241(5), 715–724. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000160703.75808.7d>

Portier, G., Elias, D., Bouche, O., Rougier, P., Bosset, J.-F., Saric, J., Belghiti, J., Piedbois, P., Guimbaud,

R., Nordlinger, B., Bugat, R., Lazorthes, F., & Bedenne, L. (2006). Multicenter Randomized

Trial of Adjuvant Fluorouracil and Folinic Acid Compared With Surgery Alone After Resection

of Colorectal Liver Metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 Trial. *Journal of Clinical Oncology*,

24(31), 4976–4982. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8353>

Reinert, T., Henriksen, T. V., Christensen, E., Sharma, S., Salari, R., Sethi, H., Knudsen, M., Nordentoft,

I., Wu, H.-T., Tin, A. S., Heilskov Rasmussen, M., Vang, S., Shchegrova, S., Frydendahl Boll

- Johansen, A., Srinivasan, R., Assaf, Z., Balcioglu, M., Olson, A., Dashner, S., ... Lindbjerg Andersen, C. (2019). Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncology*, *5*(8), 1124.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0528>
- Rudroff, C., Altendorf-Hoffmann, A., Stangl, R., & Scheele, J. (1999). Prospective randomised trial on adjuvant hepatic-artery infusion chemotherapy after R0 resection of colorectal liver metastases. *Langenbeck's Archives of Surgery*, *384*(3), 243–249.
<https://doi.org/10.1007/s004230050199>
- Saiura, A., Yamamoto, J., Hasegawa, K., Oba, M., Takayama, T., Miyagawa, S., Ijichi, M., Teruya, M., Yoshimi, F., Kawasaki, S., Koyama, H., Makuuchi, M., & Kokudo, N. (2014). A combination of oral uracil-tegafur plus leucovorin (UFT + LV) is a safe regimen for adjuvant chemotherapy after hepatectomy in patients with colorectal cancer: Safety report of the UFT/LV study. *Drug Discoveries & Therapeutics*, *8*(1), 48–56. <https://doi.org/10.5582/ddt.8.48>
- Sakamoto, Y., Beppu, T., Miyamoto, Y., Okabe, H., Ida, S., Imai, K., Chikamoto, A., Watanabe, M., Takamori, H., & Baba, H. (2013). Feasibility and short-term outcome of adjuvant FOLFOX after resection of colorectal liver metastases. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, *20*(3), 307–312. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0523-9>
- Satake, H., Hashida, H., Tanioka, H., Miyake, Y., Yoshioka, S., Watanabe, T., Matsuura, M., Kyogoku, T., Inukai, M., Kotake, T., Okita, Y., Matsumoto, T., Yasui, H., Kotaka, M., Kato, T., Kaihara, S., & Tsuji, A. (2021). Hepatectomy Followed by Adjuvant Chemotherapy with 3-Month Capecitabine Plus Oxaliplatin for Colorectal Cancer Liver Metastases. *The Oncologist*, *26*(7), e1125–e1132. <https://doi.org/10.1002/onco.13816>
- Selzner, M., Hany, T. F., Wildbrett, P., McCormack, L., Kadry, Z., & Clavien, P.-A. (2004). Does the Novel PET/CT Imaging Modality Impact on the Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer of the Liver? *Annals of Surgery*, *240*(6), 1027–1036.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000146145.69835.c5>

- Shimada, Y., Hamaguchi, T., Mizusawa, J., Saito, N., Kanemitsu, Y., Takiguchi, N., Ohue, M., Kato, T., Takii, Y., Sato, T., Tomita, N., Yamaguchi, S., Akaike, M., Mishima, H., Kubo, Y., Nakamura, K., Fukuda, H., & Moriya, Y. (2014). Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: Final results of JCOG0205. *European Journal of Cancer*, *50*(13), 2231–2240. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.05.025>
- Sugimoto, K., Sakamoto, K., Ii, Y., Amemiya, K., Sugo, H., Ito, T., Munakata, S., Takahashi, M., Kojima, Y., Tomiki, Y., Sato, K., Saiura, A., & Kawasaki, S. (2021). Significance of postoperative adjuvant chemotherapy with an oxaliplatin-based regimen after simultaneous curative resection for colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastasis: A propensity score matching analysis. *BMC Surgery*, *21*(1), 188. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01193-4>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- The Nagoya Surgical Oncology Group, Kato, T., Uehara, K., Maeda, A., Sakamoto, E., Hiramatsu, K., Takeuchi, E., Goto, H., Tojima, Y., Yatsuya, H., & Nagino, M. (2015). Phase II multicenter study of adjuvant S-1 for colorectal liver metastasis: Survival analysis of N-SOG 01 trial. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *75*(6), 1281–1288. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2752-5>
- Tomlinson, J. S., Jarnagin, W. R., DeMatteo, R. P., Fong, Y., Kornprat, P., Gonen, M., Kemeny, N., Brennan, M. F., Blumgart, L. H., & D'Angelica, M. (2007). Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(29), 4575–4580. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.0833>

- Tono, T., Hasuike, Y., Ohzato, H., Takatsuka, Y., & Kikkawa, N. (2000). Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases: A randomized study. *Cancer*, *88*(7), 1549–1556.
- Tsilimigras, D. I., Ntanasis-Stathopoulos, I., Bagante, F., Moris, D., Cloyd, J., Spartalis, E., & Pawlik, T. M. (2018). Clinical significance and prognostic relevance of KRAS, BRAF, PI3K and TP53 genetic mutation analysis for resectable and unresectable colorectal liver metastases: A systematic review of the current evidence. *Surgical Oncology*, *27*(2), 280–288.
<https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.05.012>
- Tsilimigras, D. I., Ntanasis-Stathopoulos, I., Moris, D., & Pawlik, T. M. (2020). Liver Tumor Microenvironment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1296*, 227–241.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-59038-3_14
- Tsilimigras, D. I., Ntanasis-Stathopoulos, I., Paredes, A. Z., Moris, D., Gavriatopoulou, M., Cloyd, J. M., & Pawlik, T. M. (2019). Disappearing liver metastases: A systematic review of the current evidence. *Surgical Oncology*, *29*, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.02.005>
- Tsilimigras, D. I., Ntanasis-Stathopoulos, I., & Pawlik, T. M. (2022). Liquid Biopsies in Colorectal Liver Metastases: Towards the Era of Precision Oncologic Surgery. *Cancers*, *14*(17), 4237.
<https://doi.org/10.3390/cancers14174237>
- Turan, N., Benekli, M., Koca, D., Ustaalioglu, B. O., Dane, F., Ozdemir, N., Ulas, A., Oztop, I., Gumus, M., Ozturk, M. A., Berk, V., Kucukoner, M., Uner, A., Balakan, O., Helvaci, K., Ozkan, S., Yilmaz, U., Buyukberber, S., & for the Anatolian Society of Medical Oncology. (2013). Adjuvant Systemic Chemotherapy with or without Bevacizumab in Patients with Resected Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Oncology*, *84*(1), 14–21.
<https://doi.org/10.1159/000342429>
- Viganò, L., Russolillo, N., Ferrero, A., Langella, S., Sperti, E., & Capussotti, L. (2012). Evolution of Long-Term Outcome of Liver Resection for Colorectal Metastases: Analysis of Actual 5-Year

Survival Rates over Two Decades. *Annals of Surgical Oncology*, 19(6), 2035–2044.

<https://doi.org/10.1245/s10434-011-2186-1>

Xing, M., Kooby, D. A., El-Rayes, B. F., Kokabi, N., Camacho, J. C., & Kim, H. S. (2014). Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver-An evidence-based review: Locoregional Therapies for CRLM. *Journal of Surgical Oncology*, 110(2), 182–196.

<https://doi.org/10.1002/jso.23619>

Ychou, M., Hohenberger, W., Thezenas, S., Navarro, M., Maurel, J., Bokemeyer, C., Shacham-Shmueli, E., Rivera, F., Kwok-Keung Choi, C., & Santoro, A. (2009). A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 20(12), 1964–1970. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp236>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α΄

Αξιολόγηση κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων

Πίνακας Α1. Αξιολόγηση κινδύνου σφαλμάτων για τις ΤΚΔ σύμφωνα με το RoB2 tool.

Μελέτη	Διαδικασία τυχαιοποίησης	Απόκλιση από τις προβλεπόμενες παρεμβάσεις	Ελλιπή δεδομένα	Μέτρηση αποτελέσματος	Επιλεκτική αναφορά αποτελεσμάτων	Συνολική αξιολόγηση
Kokudo et al. 2021	1.2 Y, 1.1 Y, 1.3 N LR	<u>Part1:</u> 2.1/2.2 Y, 2.3 PY, 2.4 PN SC <u>Part2:</u> 2.6Y LR	3.1 Y LR	4.1 N, 4.2 N, 4.3 Y, 4.4 PN LR	5.2 /5.3 N 5.1 Y LR	SC
Kanemitsu et al. 2021	1.2 Y, 1.1 Y/PY, 1.3 N/PN LR	<u>Part1:</u> 2.1/2.2 Y, 2.3 PY, 2.4 PN SC <u>Part2:</u> 2.6Y LR	3.1 Y LR	4.1 N, 4.2 N, 4.3 Y, 4.4 PN LR	5.2 /5.3 N 5.1 Y LR	SC
Kemeny et al. 2011	1.2 NI, 1.3 PN SC	<u>Part1:</u> 2.1/2.2 NI, 2.3 N LR <u>Part2:</u> 2.6 Y LR	3.1 Y LR	4.1 N, 4.2 N, 4.3 Y, 4.4 PN LR	5.2 /5.3 N 5.1 Y LR	SC
Ychou et al. 2009	1.2 NI, 1.3 PN SC	<u>Part1:</u> 2.1/2.2 Y, 2.3 PY, 2.4 PN SC <u>Part2:</u> 2.6N, 2.7 PN SC	3.1 Y LR	4.1 N, 4.2 N, 4.3 Y, 4.4 PN LR	5.2 /5.3 N 5.1 Y LR	HR
Portier et al. 2006	1.2 NI, 1.3 PN SC	<u>Part1:</u> 2.1/2.2 Y, 2.3 PY, 2.4 PN SC <u>Part2:</u> 2.6Y LR	3.1 Y LR	4.1 PY HR	5.2 /5.3 N 5.1 Y LR	HR
Kemeny et al. 2002	1.2 NI, 1.3 PN SC	<u>Part1:</u> 2.1/2.2 Y, 2.3 Y, 2.4 PN SC <u>Part2:</u> 2.6 N, 2.7 PY HR	3.1 Y LR	4.1 NI, 4.2 N, 4.3 Y, 4.4 PN LR	5.2 /5.3 N 5.1 Y LR	HR

Tono et al 2000	1.2 Y, 1.1 Y, 1.3 N LR	Part1: 2.1/2.2 Y, 2.3 N LR Part2: 2.6 PY LR	3.1 Y LR	4.1 N, 4.2 N, 4.3 Y, 4.4 PN LR	5.2 /5.3 N 5.1 Y LR	LR
Kemeny et al. 1999	1.2 NI, 1.3 PN SC	Part1: 2.1/2.2 Y, 2.3 Y, 2.4 NI, 2.5 NI Part2: 2.6 N, 2.7 PY HR	3.1 Y LR	4.1 N, 4.2 N, 4.3 Y, 4.4 PN LR	5.2 /5.3 N 5.1 Y LR	HR
Rudroff et al. 1998 ¹	1.2 NI, 1.3 PN SC	Part1: 2.1/2.2 Y, 2.3 PN LR Part2: 2.6 PY LR	3.1 Y LR	4.1 NI, 4.2 Y HR	5.2 /5.3 N 5.1 Y LR	HR
Lorenz et al. 1998	1.2 Y, 1.1 NI, 1.3 PN LR	Part1: 2.1/2.2 Y, 2.3 PY, 2.4 PN SC Part2: 2.6 Y LR	3.1 Y LR	4.1 N, 4.2 N, 4.3 Y, 4.4 PN LR	5.2 /5.3 N 5.1 Y LR	SC

Συντομογραφίες: LR: Low risk; SC: Some concern; HR: High risk, Y: Ναι, PY: Πιθανώς ναι, N: Όχι, PN: Πιθανώς όχι, NI: Δεν αναφέρεται.

¹Η αξιολόγηση του κινδύνου σφαλμάτων αφορά τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων Α και Β.

Πίνακας Α2. Αξιολόγηση κινδύνου σφαλμάτων για τις μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σύμφωνα με το ROBINS-I tool.

Μελέτη	Συγγυτικοί παράγοντες	Επιλογή συμμετεχόντων	Ταξινόμηση παρεμβάσεων	Αποκλίσεις από τις προβλεπόμενες παρεμβάσεις	Ελλιπή δεδομένα	Μέτρηση αποτελέσματος	Επιλεκτική αναφορά αποτελεσμάτων
Gardini et al.	1.1 Y/ 1.2 N/ 1.4 N/ 1.6 N/ 1.7 N	2.1 Y/ 2.2 Y/ 2.3 PN	3.1 Y/ 3.2 Y/ 3.3 PN	4.1 Y/ 4.2 Y/ 4.3 NI/ 4.4 N/ 4.5 PY/ 4.6 N	5.1 Y/ 5.2 PN/ 5.3 PN	6.1 PN/ 6.2 PY/ 6.3 NI/ 6.4 PN	7.1 N/ 7.2 N/ 7.3 PN
Αξιολόγηση κινδύνου σφαλμάτων	Σοβαρός	Σοβαρός	Χαμηλός	Σοβαρός	Χαμηλός	Ανεπαρκείς πληροφορίες	Χαμηλός

Συντομογραφίες: Y: Ναι, PY: Πιθανώς ναι, N: Όχι, PN: Πιθανώς όχι, NI: Δεν αναφέρεται.

Πίνακας Α3. Αξιολόγηση κινδύνου σφαλμάτων σύμφωνα με την κλίμακα Newcastle-Ottawa για τις μελέτες κοόρτης.

Study	Selection			Comparability			Outcome		Score	
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Outcome of interest not present at the start of the study	Most important factors	Addition of factors	Assessment of outcome	Follow-up was long enough		Adequacy of follow up
Sugimoto et al. 2021	1 (somewhat)	1	1	1	1	1	1	1	0 (not stated)	8 (good)
Gholami et al. 2020	0	1	1	1	1	1	1	1	0 (not stated)	7 (good)
Buisman et al. 2020	1 (somewhat)	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (good)
Kobayashi et al. 2019	1	1	1	1	1	1	1	1	0 (not stated)	8 (good)
Nishioka et al. 2017	0	1	1	1	1	1	1	0	0	6 (poor)
Goere et al. 2013	0	1	1	1	1	1	1	1	0 (not stated)	7 (good)
Hsu et al. 2013	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8 (good)
Turan et al. 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (good)
House et al. 2011	0	1	1	1	1	1	1	1	0 (not stated)	7 (good)
Liu et al. 2010	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8 (good)
Kim et al. 2009	1 (somewhat)	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (good)
Kokudo et al. 1998	0	1	1	1	1	1	1	0 (not stated)	0 (not stated)	6 (poor)

Πίνακας Α4. Αξιολόγηση κινδύνου σφαλμάτων σύμφωνα με την κλίμακα Newcastle-Ottawa για τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων.

Study	Selection		Outcomes			Exposure		Score		
	Adequate definition of cases	Representativeness of the cases	Selection of controls	Definition of controls	Most important/additional factors	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment	Non response rate		
Kim et al. 2011	1	0	0	1	0	0	1	1	0	4 (poor)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β΄

Συντομογραφίες

5-FU	5-φθοριουρακίλη.
5-FU/LV	5-φθοριουρακίλη/λευκοβορίνη.
AC (adjuvant chemotherapy)	Επικουρική θεραπεία.
ATRESS	Adjuvant therapy-related shortening of survival.
BEV	Bevacizumab.
BRAF	Ανθρώπινο γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί την B-Raf πρωτεΐνη.
CAPOX	Θεραπευτικό σχήμα το οποίο περιλαμβάνει καπεσιταβίνη και οξαλιπλατίνη.
CEA	Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο.
CRLM	Colorectal liver metastases.
ctDNA	Circulating tumor DNA
DFS	Επιβίωση ελεύθερη νόσου.
DPD	Dihydropyrimidine dehydrogenase.
ECOG	Eastern cooperative oncology group
ERCC1	Excision repair cross-complementation group 1.
FOLFIRI	Θεραπευτικό σχήμα το οποίο περιλαμβάνει λευκοβορίνη, φθοριουρακίλη και ιρινοτεκάνη.
FOLFOX	Θεραπευτικό σχήμα το οποίο περιλαμβάνει λευκοβορίνη, φθοριουρακίλη και οξαλιπλατίνη.
FUDR (floxuridine)	Φλοξουριδίνη.
HAI (hepatic arterial infusion) chemotherapy	Ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικού στην ηπατική αρτηρία.
iv	Ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου.
KRAS	Ανθρώπινο γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί την K-Ras πρωτεΐνη που είναι μέρος του σηματοδοτικού μονοπατιού RAS/MAPK.
KRAS-MUT	Μετάλλαξη στο γονίδιο KRAS
KRAS-WT	KRAS γονίδιο άνευ μεταλλάξεων.
LNM	Λεμφαδενικές μεταστάσεις.
LV	Λευκοβορίνη.
MMC	Μιτομικύνη C
OS (overall survival)	Ολική επιβίωση.
RFS (recurrence free survival)	Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής της νόσου.
R0 εκτομή	Τα όρια του χειρουργικού παρασκευάσματος είναι ελεύθερα νεοπλασματικής νόσου.
SA (surgery alone)	Χειρουργική μονοθεραπεία.
pos	Από του στόματος χορήγηση φαρμάκων.
S-1	Θεραπευτικό σχήμα το οποίο περιλαμβάνει tegafur μαζί με gimeracil και oteracil.
TIL+IL2	Θεραπεία με διηθητικά λεμφοκύτταρα όγκου

UFT	και ιντερλευκίνη 2. Θεραπευτικό σχήμα το οποίο περιλαμβάνει uracil και tegafur.
UFT/LV	Θεραπευτικό σχήμα το οποίο περιλαμβάνει UFT και λευκοβορίνη.
ΔΑ	Δεν αναφέρεται.
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.
ΤΚΔ	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.