



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Unidade Orgânica de Gastrenterologia

Termoablação de Metástases Hepáticas de Carcinoma Colorretal – Estudo Retrospectivo Bicêntrico

Francisco Miguel Gonçalves Pereira Lopes

Orientado por:

Professora Doutora Marília Cravo

Junho'2023

Agradecimentos

Ao Dr. José António Pereira, cirurgião hepatobiliar no Hospital da Luz e Hospital Beatriz Ângelo, pela sua disponibilidade na cedência das bases de dados utilizadas na realização deste estudo, sem o apoio do qual este trabalho não seria possível.

Ao Dr. João Moreira Pinto, médico oncologista no Hospital da Luz e Hospital Beatriz Ângelo, pelo contributo imprescindível na fase conceptual do estudo.

À Dra. Madalena Machete, pela sua disponibilidade para a colheita dos dados usados, pelo apoio prestado e também pela sua amizade.

À Dra. Carlota Branco, Dra. Carlota Baptista, Dra. Inês Margarido e ao Dr. Jorge Correia pelo apoio prestado na colheita de dados.

A todos os doentes incluídos neste estudo, pelo seu contributo para a ciência e investigação médica.

Por último, mas não menos importante, à Prof. Dra. Marília Cravo, pelo tempo despendido, apoio técnico e logístico na condução e revisão deste trabalho e, acima de tudo, pela sua disponibilidade, empenho e profissionalismo inigualáveis.

Resumo:

A termoablação de metástases hepáticas de cancro colorretal (MHCCR) é atualmente a única terapêutica com potencial curativo no caso de doença cirurgicamente irresssecável. A evidência atual recomenda a sua utilização como terapêutica complementar à cirurgia e no tratamento de lesões de pequenas dimensões independentemente da ressecabilidade.

Este estudo retrospectivo avaliou 149 doentes com MHCCR, 122 submetidos a cirurgia isolada e 27 submetidos a termoablação por micro-ondas (TMO) como complementar à cirurgia (total 33 intervenções). A TMO foi usada em combinação com cirurgia de modo a atingir ressecção R0 e como terapêutica de resgate nos casos de doença cirurgicamente irresssecável. A idade média foi $60,8 \pm 12,2$ anos (intervalo 39 - 86) e o tamanho médio das MHCCR foi $3,5 \pm 0,5$ cm (intervalo 1 - 8). Mediana do tempo entre cirurgia e TMO foi de $15,2 \pm 12,5$ meses (intervalo 1,43 - 45,53). Recorreu-se à análise de Kaplan-Meier para estimar a sobrevivência global (SG), sobrevivência livre de progressão local (SLPL), sobrevivência livre de progressão da doença (SLPD) e sobrevivência livre de progressão para doença irresssecável (SLPDI), ao teste de log-rank para testar a comparabilidade dos dois grupos quanto à SG e SLPDI e análise univariada para testar preditores de SG e SLPL.

Os doentes submetidos a TMO complementar a cirurgia apresentaram SG a 1, 2 e 3 anos de 89%, 73% e 52% (mediana SG 38,3 meses). A SLPL a 1 ano foi de 29% (mediana SLPL 8,4 meses). A taxa de complicações associadas à TMO foi 3%. A progressão local (PL) foi de 89,3% após TMO. O ECOG/PS demonstrou correlacionar-se positivamente com o risco de morte ($p=0,044$). Não foi detetada diferença quanto à SG e SLPDI entre os doentes submetidos a TMO em combinação a cirurgia e os submetidos a cirurgia de modo isolado ($p=0,331$).

A TMO demonstra-se eficaz quando a terapêutica cirúrgica isolada não é suficiente, reiterando o seu papel enquanto terapêutica de 2ª linha no tratamento de MHCCR irresssecáveis. Fica for clarificar como se compara à cirurgia no tratamento de lesões ressecáveis, sendo para isso necessários mais estudos.

Palavras-chave: «cancro colorretal»; «termoablação»; «metásteses hepáticas»; «terapêutica hepática dirigida»; «tratamento de metástases»;

Outline:

Thermoablation of colorectal liver metastasis (CRLM) presents itself as the only potentially curative technique for surgically unresectable disease. Current evidence advocates its use as complementary to surgery and in the treatment of small lesions independently of their resectability status.

This retrospective study evaluated 149 patients with CRLM, 122 treated with surgery alone and 27 treated with microwave ablation (MWA) complementary to surgery (total of 33 interventions). MWA was used in combination to surgery as a means to achieve R0 resection and as a rescue therapy for surgically irresectable lesions. Mean age was 60,8 ± 12,2 years (range 39 - 86) and mean tumour size was 3,5 ± 0.5 cm (range 1 – 8). Mean time between surgery and MWA was 15,2 ± 12,5 months (range 1,43 – 45,53). Kaplan-Meier analysis was used to estimate overall survival (OS), local progression-free survival (LPFS), disease progression-free survival (DPFS) and irresectable disease progression-free survival (IDPFS); log-rank test to test compare OS and IDPFS between MWA and surgery-only groups. Univariate analysis was conducted to test predictors of OS and LPFS.

For the use of MWA as complementary to surgery the reported 1, 2 and 3-year OS was 89%, 73% e 52% (median OS 38,3 months). 1-year LPFS was 29% (median LPFS 8,9 months). Complication rates for MWA were 3%. Local progression was observed in 89,3% of cases following MWA. ECOG/PS demonstrated a positive correlation for the risk of death (p=0,044). No difference was observed regarding OS and IDPFS between MWA plus surgery and surgery only groups (p=0,331).

MWA is effective as a 2nd line therapeutic option in the treatment of CRLM, when surgical resection is no longer feasible. It is still unclear how it compares with surgery in the treatment of resectable CRLM and further studies are needed.

Keywords: «colorectal cancer»; «thermoablation»; «liver metastasis»; «treatment of metastasis»; «liver targeted therapy»

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados

Índice

| | |
|--|----|
| Agradecimentos | 2 |
| Abreviaturas e Siglas | 6 |
| Introdução..... | 7 |
| Metodologia..... | 9 |
| 1. Seleção de doentes | 9 |
| 2. Recolha de Dados e Definições | 10 |
| 3. Descrição técnica..... | 10 |
| 4. Complicações | 11 |
| 5. Análise Estatística..... | 11 |
| Resultados..... | 12 |
| 1. Procedimento, sucesso técnico e complicações | 14 |
| 2. Sobrevivência Global..... | 14 |
| 3. Progressão local e SLPL | 15 |
| 4. Progressão da doença e Progressão para doença irressecável, SLPD e SLPDI..... | 15 |
| 5. SG e SLPDI nos doentes submetidos a cirurgia <i>versus</i> terapêutica combinada com termoablação | 15 |
| Discussão..... | 16 |
| Tabelas e Figuras | 20 |
| Bibliografia | 26 |

Abreviaturas e Siglas

- **CCR:** cancro colorretal
- **CEA:** *carcinoembryonic antigen*
- **HER2:** *human epidermal growth factor receptor-type 2*
- **KRAS:** *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*
- **MH:** metástases hepáticas
- **MHCCR:** metástases hepáticas de cancro colorretal
- **MSI:** *microsatellite instability*
- **MSI-H:** *microsatellite instability - high*
- **MSS:** *microsatellite stable*
- **MO:** micro-ondas
- **PD:** progressão da doença
- **PDI:** progressão para doença irresecável
- **PL:** progressão local
- **RF:** radiofrequência
- **RM:** ressonância magnética
- **RT:** radioterapia
- **SG:** sobrevivência global
- **SLPD:** sobrevivência livre de progressão da doença
- **SLPL:** sobrevivência livre de progressão local
- **SLPDI:** sobrevivência livre de progressão para doença irresecável
- **TC:** tomografia computadorizada
- **TMO:** termoablação por micro-ondas
- **QT:** quimioterapia

Introdução

O cancro colorretal (CCR) é uma das neoplasias com maior taxa de incidência e mortalidade, com 935.000 mortes reportadas globalmente em 2020, correspondendo à segunda causa de mortalidade de origem oncológica (Sung et al., 2021).

Ao longo dos anos, têm-se verificado avanços, quer no diagnóstico precoce, quer no tratamento; no entanto, até 25% dos doentes apresentam-se em estadios IV ao diagnóstico e 18 a 25% desenvolvem metástases nos primeiros 5 anos de doença (Kow, 2019), sendo a metastização hepática a forma mais comum de disseminação sistémica (Weiss et al., 1986).

A resseção cirúrgica destaca-se como terapêutica de eleição para MHCCR, com taxas de SG a 5 anos até 50%. (Chakedis & Schmidt, 2018). Infelizmente, cerca de 80% dos doentes apresentam comorbilidades ou doença irrisecável, mesmo após terapêutica sistémica combinada, por reserva hepática insuficiente, inacessibilidade cirúrgica ou impossibilidade de resseção completa (Adams et al., 2013; Kow, 2019). Neste grupo de doentes o prognóstico é reservado, sendo que até ao desenvolvimento das modalidades de termoablação, a quimioterapia era a única opção terapêutica, quer de modo paliativo - com resultados francamente insatisfatórios (SG 5-anos < 10%) (Sanoff et al., 2008) - ou como meio de atingir a ressecabilidade cirúrgica, com SG a 5 anos até 50%, nos casos em que esta é alcançada (Power & Kemeny, 2011).

O uso de técnicas de termoablação para MHCCR remonta ao início do milénio, inicialmente através de radiofrequência (RF), e, na última década, com micro-ondas (MO). Apesar de não terem indicação como terapêutica de primeira linha na abordagem às MHCCR, estas técnicas apresentam-se como opção nos casos de doença irrisecável, com potencial de controlo locorregional, ou mesmo com potencial curativo, seja através do seu uso isolado ou como adjuvante à terapêutica cirúrgica. A evidência atual recomenda a sua utilização em (1) lesões irrisecáveis com menos de 4 cm; (2) em combinação com hepatectomia como meio de alcançar a ressecabilidade cirúrgica; (3) em doentes não aptos para cirurgia; (4) em lesões com menos de 3 cm, independentemente da ressecabilidade, em casos selecionados e (5) por preferência do doente (Takahashi & Berber, 2020).

A ablação por RF é das modalidades mais disponíveis tendo demonstrado baixas taxas de complicações. Contudo, estão descritas altas taxas de progressão local assim como vulnerabilidades técnicas, nomeadamente pequenas áreas de ablação e grande suscetibilidade ao efeito «*heat-sink*» (redução da temperatura na zona de ablação por proximidade a estruturas vasculares), tendo por isso caído em desuso. Em oposição, a termoablação por MO (TMO) tornou-se popular nos últimos anos como alternativa à RF. A maior possibilidade de controlo local por permitir áreas de ablação maiores, menor duração do procedimento e menor suscetibilidade ao efeito «*heat-sink*» constituem as grandes vantagens desta técnica (Takahashi & Berber, 2020).

Múltiplos estudos têm vindo a ser realizados com o objetivo de reportar *outcomes* oncológicos (SG e SLPL), segurança e eficácia técnica, assim como determinar fatores com influência no prognóstico, quer no uso de MO, quer de RF. A SG média tem sido reportada entre 40-52 meses para MO (Knott et al., 2021; Shi et al., 2021) e 33-36 meses para RF. (Bale et al., 2012; Shady et al., 2016). Quanto ao sucesso técnico, estudos recentes reportam que a maior dimensão dos tumores e proximidade a estruturas vasculares são das principais variáveis com influência negativa no sucesso técnico, enquanto níveis de CEA elevados e presença de doença extra-hepática apresentam-se como fatores independentes de prognóstico negativos para ambas as modalidades terapêuticas (Gillams & Lees, 2009; Hamada et al., 2012; Shady et al., 2016; Shi et al., 2021; Urbonas et al., 2019).

O objetivo deste estudo retrospectivo, multicêntrico, de braço único é reportar *outcomes* técnicos e oncológicos a curto e médio prazo, complicações decorrentes da técnica e fatores de prognóstico em doentes com MHCCR tratados por termoablação, contribuindo assim com a experiência de dois centros Portugueses no tratamento destes doentes.

Metodologia

1. Seleção de doentes

Recorreu-se a bases de dados mantidas prospetivamente que incluíam doentes com MHCCR submetidos a resseção cirúrgica e/ou ablação entre janeiro de 2012 e janeiro de 2022 no Hospital da Luz - Lisboa (Lisboa, Portugal) e no Hospital Beatriz Ângelo (Lisboa, Portugal), ambas amavelmente cedidas pelo Dr. José António Pereira, Cirurgião hepatobiliar em ambos os Hospitais.

A decisão do tipo de intervenção locorregional foi tomada em contexto de reunião multidisciplinar de tumores digestivos que incluiu especialistas em Radiologia, Radioterapia, Oncologia Médica, Anatomia Patológica, Cirurgia Geral e Gastroenterologia. Os critérios de decisão foram a idade, ECOG, comorbilidades, tamanho e localização anatómica das lesões, histologia, terapêuticas prévias, assim como exequibilidade técnica e preferência do doente.

Todos os doentes submetidos a termoablação de MHCCR apresentavam doença cirurgicamente irressecável.

Após aprovação institucional para avaliação retrospectiva das bases de dados, foram incluídos os doentes com MHCCR submetidos a termoablação e/ou resseção cirúrgica desde que:

- (a) RF ou MO tenham sido usadas como modalidade de termoablação;
- (b) não existisse outro diagnóstico oncológico que CCR à data do tratamento;
- (c) existisse evidência histológica de origem colorretal das MH.

Os doentes foram incluídos independentemente da apresentação da doença (síncrona *versus* metácrona); terapêuticas prévias realizadas (cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou ablação prévia); via de abordagem (percutânea *versus* cirúrgica) ou presença de doença extra-hepática. Foram excluídos 19 doentes por perda de follow-up imediato após a intervenção (n=9); dados inválidos/ausência de dados referentes ao procedimento (n=6); diagnóstico oncológico diferente de CCR (n=3); e por ausência de intervenção (n=1).

2. Recolha de Dados e Definições

Foram considerados os registos clínicos e relatórios de métodos complementares de diagnóstico para obtenção dos dados da doença, específicos do procedimento e complicações associadas, evolução clínica e dados demográficos.

Os dados específicos do procedimento de termoablação incluem o número de sessões, número de lesões tratadas por sessão e doente, assim como o sucesso técnico.

Reportamos ainda: localização, estadiamento e caracterização histopatológica do tumor primário; presença e localização de doença extra-hepática; níveis de CEA pré-ablação; tamanho, número e distribuição das lesões hepáticas; caracterização das terapêuticas realizadas peri-procedimento (quimioterapia, radioterapia e cirurgia prévia), presença de mutação KRAS, BRAF e HER2 assim como presença de instabilidade microssatélites (MSI). O tipo de mutação em causa não foi avaliado.

Define-se sucesso técnico como a evidência de área de ablação correspondente à totalidade do tumor e que ultrapassa a sua margem objetivada por exame de imagem (TC ou RM) aproximadamente 1 mês após o procedimento. Todos os doentes submetidos a termoablação foram incluídos nesta análise (n=33).

Define-se sobrevivência livre de progressão da doença (SLPD) como o período de tempo entre ablação e a evidência de progressão da doença sistémica (hepática ou outra); sobrevivência livre de progressão local (SLPL) como o período de tempo entre a ablação R0 (ablação completa) e a evidência imagiológica de recorrência da doença hepática; sobrevivência livre de progressão para doença irresssecável (SLPDI) como o tempo entre a ablação e evidência de progressão da doença, não passível de ser intervencionada, quer por receção cirúrgica quer por termoablação; sobrevivência global (SG) como o período de tempo entre a ablação e a data do óbito ou data da última avaliação.

3. Descrição técnica

Os procedimentos de termoablação foram realizados em contexto de ambulatório ou em combinação com ressecção cirúrgica em ambiente intraoperatório, com recurso a sedação e anestesia geral, respetivamente. A monitorização do procedimento foi realizada com recurso a ecografia ou TC, de acordo com decisão clínica individualizada.

A antena de termoablação foi introduzida através da parede abdominal por via subcostal ou intercostal, nos casos de intervenção percutânea, ou diretamente através da cápsula hepática, nos casos intraoperatórios e guiada através do parênquima hepático até à lesão pretendida. Após posicionamento, a antena foi conectada à fonte térmica. Os sistemas usados nos procedimentos corresponderam aos sistemas Emprint™ e Medtronic®. A escolha dos parâmetros de ablação e tamanho da antena foi decisão do médico executante, mediante o tamanho e número de lesões, proximidade a estruturas vasculares e biliares e os resultados da monitorização em tempo real.

Todos os doentes submetidos a termoablação por via percutânea mantiveram-se em observação por um período de 24 horas pós-procedimento.

4. Complicações

Relatam-se as complicações decorrentes da intervenção de acordo com o sistema de classificação da Sociedade de Radiologia de Intervenção (SIR). (Sacks et al., 2003). As complicações dividem-se em imediatas e tardias, tendo sido avaliadas no pós-intervenção imediato, e por avaliação imagiológica de seguimento.

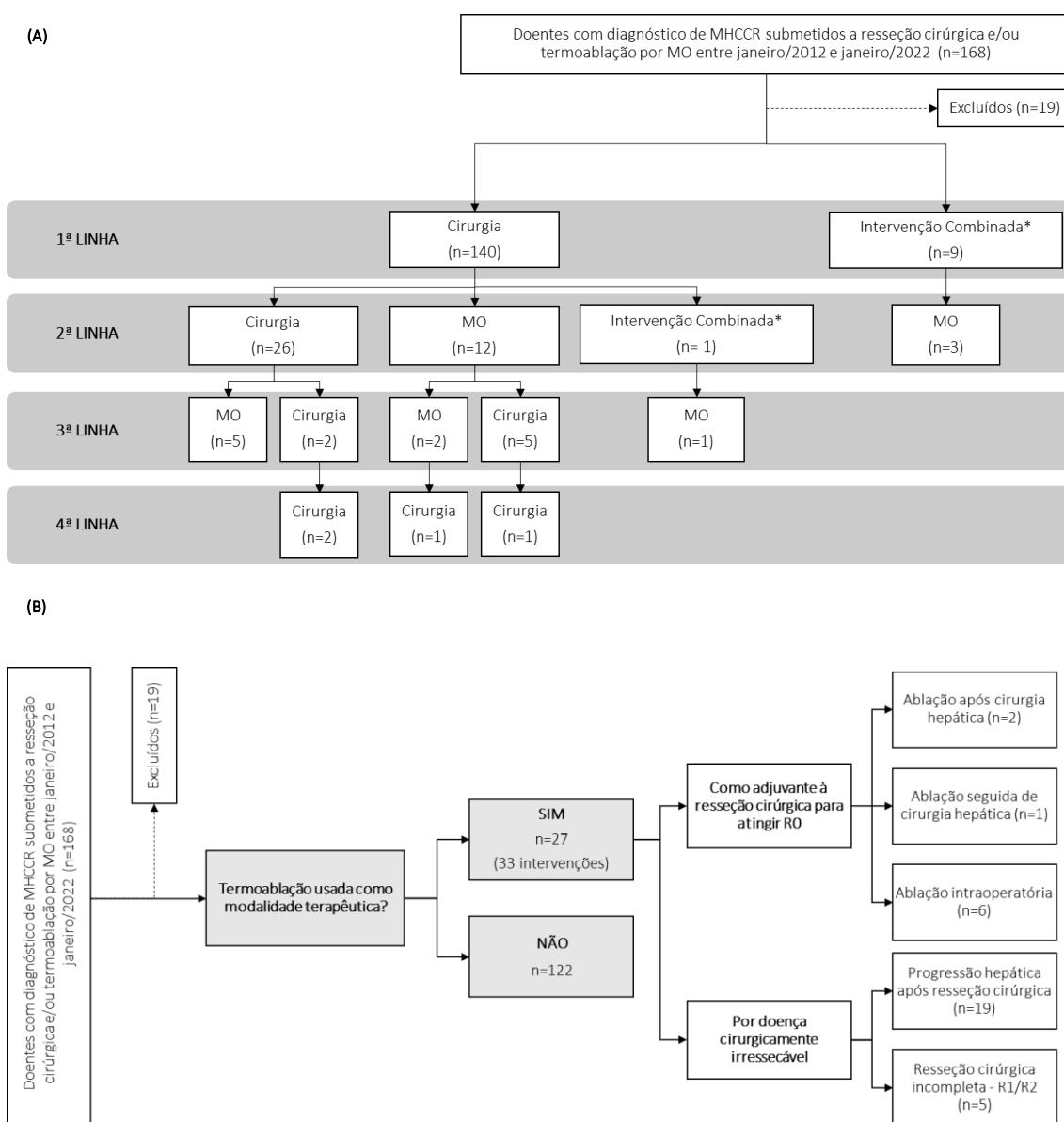
5. Análise Estatística

Recorreu-se ao método de Kaplan-Meier para a análise de sobrevivência – SG, SLPD, SLPL e SLPDI. Para a análise da SLPD foram tidas em conta a totalidade das intervenções (n=33). Na avaliação da SLPL foram excluídas 5 intervenções, por terem resultado em ablações incompletas (n=28). Foram realizadas análises univariadas para testar variáveis demográficas, específicas do tumor e do procedimento com impacto na SG e SLPDL, utilizando os testes de Mann-Whitney e de Fisher. O teste de Log-Rank foi usado para testar a comparabilidade nos vários resultados entre os doentes submetidos a cirurgia e os submetidos a termoablação. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos para todos os testes. A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* SPSS Statistics (IBM v.28.0).

Resultados

As características demográficas da amostra encontram-se na Tabela 1. Foram incluídos no estudo 149 doentes com MHCCR submetidos a resseção cirúrgica e/ou termoablação, 27 dos quais foram submetidos a termoablação (20 homens, 7 mulheres), num total de 33 intervenções, e 122 submetidos exclusivamente a resseção cirúrgica (Figura 1). Todas as ablações foram realizadas com recurso a MO. A mediana de tempo de seguimento foi 25,6 meses no grupo submetido a termoablação em combinação com cirurgia e 32,7 meses nos doentes submetidos apenas a cirurgia.

Figura 1: Estratégia terapêutica utilizada na população em estudo de acordo com: (A) tipo de intervenção e timing relativo em que foi aplicada; e (B) motivo e relação entre termoablação e resseção cirúrgica (* tratamento com cirurgia em conjugação com MO intraoperatório ou percutâneo)



Todos os doentes submetidos a ablação de MHCCR foram sujeitos cirurgia prévia ou concomitantemente para além da TMO. (Figura 1A). Das 33 intervenções analisadas, 4 corresponderam a intervenções intraoperatórias – ressecção hepática e TMO em simultâneo, não tendo sido antecedidas de qualquer outra intervenção; 19 foram realizadas após intervenção cirúrgica isolada, tendo as ablações subsequentes correspondido a 2 intervenções intraoperatórias e 17 percutâneas; 9 são ablações realizadas após duas ou mais ressecções cirúrgicas, todas realizadas percutaneamente (Figura 1B). O tempo médio entre a ressecção cirúrgica e TMO foi de $15,2 \pm 12,5$ meses (intervalo 1,43 – 45,53). Apenas uma das ablações não foi antecedida de intervenção cirúrgica, contudo esta veio a ser realizada posteriormente. Trata-se de um doente em que se optou de início por uma terapêutica ablativa por apresentar doença cirurgicamente irressecável ao diagnóstico após a qual se observaram condições técnicas favoráveis à realização de cirurgia com intuito R0.

Nos doentes submetidos a TMO (n=27), a idade média ao diagnóstico de MHCCR foi de $60,8 \pm 12,2$ anos (intervalo 39 - 86). A média do tamanho das lesões ao foi de $3,5 \pm 0,5$ cm (intervalo 1 - 8), sendo que 60.9% apresentava lesões com tamanho inferior a 3 cm (n=14) e 17,4% com lesões com tamanho compreendido entre 3 e 5 cm, inclusive (n=4). A mediana dos níveis de CEA pré-ablação foi de $3,7 \pm 5,9$ ng/mL (intervalo 0,5 - 27). A distribuição das lesões hepáticas em 77,8% dos doentes era bilobar (n=21) e 25,9% dos doentes apresentava doença extra-hepática ao diagnóstico (n=7).

Em 25,9% dos casos a doença hepática foi metácrona (n=7). Neste grupo de doentes, o tempo médio até metastização hepática foi de $15,6 \pm 7,0$ meses (intervalo 6,8 – 27,7). A pontuação do ECOG ao diagnóstico era 0 em 88,9% dos doentes (n=24). O tipo histológico adenocarcinoma foi identificado em 96,3% dos doentes (n=26), e adenocarcinoma mucinoso em 3,7% dos doentes (n=1).

A pesquisa e mutação KRAS e BRAF foi realizada em 17 doentes, mutação HER2 em 13 doentes, contudo não foi identificada mutação em qualquer caso. Não foi encontrada presença de instabilidade de microssatélites em nenhum dos 19 doentes em que foi avaliada (Tabela 1).

Quanto às terapêuticas peri-ablação: quimioterapia pré-ablação foi administrada em 72,7% dos casos (n=24), e pós-ablação em 12,1% dos casos (n=4). Radioterapia dirigida às metástases (SBRT), foi administrada pós-ablação num único caso (n=1) (Tabela 2).

1. Procedimento, sucesso técnico e complicações

Das 33 ablações, 81,8% correspondem a intervenções percutâneas (n=27) enquanto 18,2% foram realizadas em contexto intraoperatório (n=6). As ablações intraoperatórias consistiram na ablação de lesões selecionadas (mínimo 1, máximo 3), como meio de atingir ressecabilidade R0 (associadas a ressecções segmentares/metastasesectomias múltiplas (n=5) e no segundo tempo operatório do procedimento de ALPPS (n=1)). Em nenhum destes casos foi reportada qualquer complicação decorrente da intervenção.

Nos doentes submetidos a TMO por via percutânea foi reportada uma única complicação associada ao procedimento que consistiu na ocorrência isolada de um abscesso intra-hepático com fistulização entérica configurando uma complicação major - Grau D. Assim, a taxa de complicações do procedimento foi de 3% (1/33). O sucesso técnico foi demonstrado em 84,8% dos casos (28/33). A mediana do número de sessões por doente foi de 1 (intervalo 1 – 2), das quais a mediana de lesões submetidas a ablação por sessão foi 2 (intervalo 1 - 3). A mediana do número total de lesões tratadas por doente foi 2 (intervalo 1 - 6) (Tabela 2).

2. Sobrevivência Global

A SG cumulativa a 1, 2 e 3 anos nos doentes submetidos a termoablação foi de 89%, 73% e 52%, respetivamente. A mediana da SG foi de 38,3 meses (Figura 2). Um performance status (ECOG) mais elevado correlacionou-se com um aumento do risco de morte (p=0,044). Sugere-se ainda uma relação entre número de lesões e o aumento do risco de morte, ainda que o valor-p não seja estatisticamente significativo (p=0,068).

O tamanho das lesões, localização do tumor primário, presença de doença extra-hepática, distribuição das metástases (bilobar *versus* unilobar), história de quimioterapia pré-ablação, cirurgia hepática prévia, ablação em simultâneo com ressecção cirúrgica, presença de progressão local e os níveis de CEA pré-ablação não

demonstraram ter impacto na SG. (Tabela 3).

3. Progressão local e SLPL

A mediana da SLPL foi de 8,4 meses (Figura 3). A SLPL foi de 29% a 1 ano. A taxa de progressão local foi de 89,3 % (25/28). A presença de doença bilobar demonstrou correlacionar-se com o aumento do risco de PDL, contudo com significância estatística marginalmente significativa ($p=0,056$). Não foram identificadas outras variáveis demográficas, específicas da doença e do procedimento com correlação na progressão local (PL) (Tabela 4).

4. Progressão da doença e Progressão para doença irressecável, SLPD e SLPDI

A mediana do tempo até PD foi de 7,57 meses (Figura 4). A SLPD a 1 anos foi de 21%. PD extra-hepática ocorreu em 15/27 doentes, nomeadamente pulmonar (8/15), ganglionar (5/15), peritoneal (4/15), infiltração óssea (1/15), esplénica (1/15) e suprarrenal (1/15). A mediana da SLPDI foi de 24,7 meses (Figura 5). A SLPDI a 1, 2 e 3 anos foi de 73%, 51% e 34%, respetivamente.

5. SG e SLPDI nos doentes submetidos a cirurgia *versus* terapêutica combinada com termoablação

Foi testada a comparabilidade quanto à SG e SLPDI entre os doentes submetidos a terapêutica combinada com termoablação *versus* aqueles submetidos apenas a cirurgia hepática (Figura 6 & Figura 7). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quer quanto à SG ($p=0,325$) quer SLPDI ($p=0,331$). A mediana da SG no grupo de doentes submetidos apenas a resseção cirúrgica foi de 58,7 *versus* 38,3 meses para o grupo que necessitou de termoablação. A SG nos doentes submetidos apenas a resseção cirúrgica foi de 87%, 79% e 64% a 1, 2 e 3 anos, respetivamente. A mediana de SLPDI foi de 24,7 meses nos submetidos a termoablação e 33,4 meses no grupo de doentes submetidos apenas a resseção cirúrgica. A SLPDI neste grupo foi de 75%, 58% e 48% a 1, 2 e 3 anos respetivamente. Os doentes submetidos a termoablação intraoperatória combinada com resseção cirúrgica foram considerados como parte do grupo submetido a termoablação para efeito dos testes de comparabilidade.

Discussão

O tratamento de MHCCR é complexo. Perante a existência de inúmeras armas terapêuticas atualmente disponíveis, a abordagem multidisciplinar é privilegiada em comparação ao uso de terapêuticas isoladas. A cirurgia mantém-se como a terapêutica de eleição para MHCCR ressecáveis, contudo na presença de recidiva ou na ausência de ressecção R0, a termoablação tem vindo a ser usada de forma crescente enquanto terapêutica complementar.

Nos casos em que a terapêutica ablativa é a única opção com potencial marginalmente curativo, seria de esperar que o prognóstico dos doentes fosse pior que nos doentes submetidos exclusivamente a ressecção cirúrgica, por se tratar de um grupo de doentes com maior carga cumulativa de doença, terapêuticas prévias ou menor status funcional. Contudo, o presente estudo demonstrou que nos doentes submetidos exclusivamente a cirurgia (n=122) a SG cumulativa foi de 87%, 79% e 64% a 1, 2 e 3 anos com mediana de SG de 58,7 meses comparativamente a 89%, 73% e 52% a 1, 2 e 3 anos, com mediana de SG de 38,3 meses nos que realizaram TMO complementar à cirurgia (n=27). A maioria dos doentes tratados com TMO corresponderam a intervenções percutâneas, na sequência de progressão local após ressecção cirúrgica prévia (Figura 1B).

A SG nos doentes submetidos a TMO de modo complementar à ressecção cirúrgica demonstra ser equiparável ao descrito na literatura para doentes submetidos a TMO no tratamento de MHCCR irressecáveis, apesar da natureza heterogénea da amostra em estudo e das diferentes marchas terapêuticas utilizadas. Numa recente revisão sistemática que inclui 12 estudos em doentes submetidos a TMO em MHCCR irressecáveis, independentemente da realização de cirurgia prévia, Mimmo reporta SG no global de 86,7% e 59,6% a 1 e 3 anos. (Mimmo et al., 2022). Noutro estudo, Knott relata SG cumulativas de 96% e 66% a 1 e 3 anos respetivamente, com mediana de SG de 52 meses relativamente ao uso de TMO no tratamento de MHCCR irressecáveis independentemente da via de abordagem usada (percutânea versus intraoperatória) (Knott et al., 2021).

Este resultado corrobora o papel da TMO como terapêutica complementar à ressecção cirúrgica, no tratamento de doença irressecável, com impacto significativo na SG a curto

prazo. Apesar do reduzido tempo de seguimento neste doentes (mediana 25,6 meses) não permitir atestar *outcomes* oncológicos a médio prazo, a evidência atual sugere um impacto significativo a 5 anos com SG de aproximadamente 42% no global (Knott et al., 2021; Mimmo et al., 2022; Shi et al., 2021).

Na análise de fatores com impacto na SG, vários estudos apontam para associações entre o tamanho das lesões (Shi et al., 2021; Urbonas et al., 2019; Vogl et al., 2022), níveis de CEA pré-ablação elevados (Shi et al., 2021), distribuição bilobar das lesões (Vogl et al., 2022), assim como presença de mutação KRAS (Dijkstra et al., 2021) como preditores independentes de morte. Neste estudo demonstrou-se uma associação estatisticamente significativa entre um pior *performance status* (ECOG) e a ocorrência de morte ($p=0.044$) relatando-se ainda uma tendência para uma associação entre o maior número de lesões ao diagnóstico e a ocorrência de morte ($p=0,07$) apesar de não estatisticamente significativa, contudo já descrita na literatura (Shi et al., 2021; Urbonas et al., 2019; Vogl et al., 2022).

A evidência existente sugere que globalmente a termoablação por MO é uma técnica com alta eficácia no controlo local de lesões cirurgicamente irresssecáveis. Knott relata SLPL a 1 ano de 93% (Knott et al., 2021) e, num outro estudo, Seki reporta a não ocorrência de progressão local num total de 15 intervenções com mediana de seguimento entre 9 a 37 meses (Seki et al., 1999). Outros autores reportam SLPL ligeiramente inferiores na ordem dos 61.9% a 1 ano (Zhao et al., 2021) e de 19.3% a 3,5 anos por (Eng et al., 2015). A SLPL cumulativa a 1-ano na nossa amostra foi de 29%, valor significativamente inferior ao descrito na literatura. Note-se que num total de 33 intervenções ao longo de 10 anos, 28 das quais tecnicamente bem-sucedidas, a taxa de recorrência local foi de 89,3% (25/28). Estas diferenças entre a presente série e outras já publicadas prendem-se provavelmente com heterogeneidade das amostras.

O sucesso no controlo local da doença depende em parte da própria técnica usada, como evidenciado pela correlação na eficácia das ablações por RF e MO já bem demonstrada na literatura (Correa-Gallego et al., 2014; Shady et al., 2016), mas também diretamente da experiência dos centros onde são aplicadas. De facto, o sucesso técnico pode ser difícil de alcançar e avaliar no imediato já que a própria técnica não permite

uma avaliação histopatológica da margem de ablação e assim persistência de doença residual, como acontece no caso de resseções cirúrgicas. No entanto, a recorrência local está diretamente associada com a capacidade de controlo local da doença, e nesse sentido, na dependência da própria intervenção e das condições locais do parênquima onde a mesma é realizada.

Postulamos que a disparidade existente entre esta amostra e a literatura quanto à SLPL possa estar em parte correlacionada com a experiência clínica dos vários centros; com o facto de se tratarem, na sua grande maioria, de doentes já submetidos a pelo menos 1 ou mais intervenções prévias aquando do uso de MO (Figura 1A); ou, em alternativa, com fatores específicos do procedimento e das condições do parênquima onde foi aplicada tais como como a dimensão da margem de ablação, potência usada, tempo de ablação ou proximidade a estruturas vasculares, variáveis não estudadas nesta análise.

A literatura sugere que a existência de correlação entre fatores como a administração de QT pós ablação (Urbonas et al., 2019), tamanho das lesões (Ausania et al., 2021; Urbonas et al., 2019) dimensão da margem de ablação, potência da mesma, proximidade a estruturas vasculares (Shady et al., 2018; Urbonas et al., 2019) e a progressão local da doença. Porém, estas associação são inconsistentes entre os vários estudos. Nesta amostra denota-se apenas uma tendência para a associação marginalmente significativa entre a presença de doença bilobar e a existência de progressão local ($p=0.056$).

A diferença na SG e SLPDI na nossa população não se revelou estatisticamente significativa entre o grupo submetido a terapêutica combinada e o grupo submetido apenas a cirurgia hepática. Os doentes submetidos a termoablação foram sujeitos a intervenção cirúrgica prévia ou realizaram MO no contexto de terapêutica conjunta com resseção cirúrgica, refletindo assim maior carga cumulativa de doença hepática e consequentemente menor reserva de órgão, mas também piores condições locais para a realização de qualquer tipo de intervenção. Concluimos, portanto, que com o uso de MO, quer como adjuvante à terapêutica cirúrgica nos casos de intervenção combinada ($n=9$), quer no contexto de terapêutica de resgate no caso de PL cirurgicamente irressecável ou persistência local de doença (R1/R2) ($n=24$), conseguimos tempos de SG

e SLPDI comparáveis aos doentes submetidos à ressecção cirúrgica de modo isolado.

Deste modo a termoablação por MO demonstrou a sua pertinência enquanto terapêutica de resgate nestes doentes, com intuito curativo, quer em 2ª quer 3ª linha terapêutica, de modo isolado ou em combinação com cirurgia, em doentes com MHCCR irressecáveis, sem divergir daquilo que foi a tendência da SG e SLPDI nos doentes submetidos apenas a cirurgia como terapêutica de 1ª linha e, na maioria dos casos (21 em 27), sem necessidade de intervenções subsequentes.

Apesar de atualmente não estar indicada no tratamento de primeira linha de MHCCR, a termoablação tem um papel fundamental no tratamento de lesões cirurgicamente irressecáveis, sendo essencial no arsenal disponível no tratamento de MHCCR (Takahashi & Berber, 2020).

À semelhança do presente estudo, o efeito da TMO no tratamento de MHCCR tem sido estudado maioritariamente em amostras de pequenas dimensões, através de estudos retrospectivos, inerentemente condicionados por viés de seleção. O nosso estudo avalia o efeito da TMO numa amostra de 33 intervenções, não sendo representativo do universo de doentes com MHCCR. Por outro lado, avalia uma amostra bastante heterogénea, submetida a diversas combinações terapêuticas além da termoablação e ressecção cirúrgica, cujo impacto nos vários *outcomes* desconhecemos.

Estando a termoablação de MHCCR por micro-ondas bem estabelecida enquanto técnica segura e eficaz no tratamento de lesões irressecáveis (Lin et al., 2021; Martin et al., 2020; Takahashi & Berber, 2020), recomendamos que a investigação nesta área se foque em corroborar a existência de uma relação de não-inferioridade à cirurgia, em doentes com MHCCR ressecáveis, ponderando a termoablação como uma potencial alternativa de 1ª linha terapêutica através de ensaios clínicos randomizados. Recentemente o ensaio clínico COLLISION (NCT03088150), à data em fase III, propõe-se a comparar a utilização de termoablação com a ressecção cirúrgica em MHCCR ressecáveis, na ausência de doença extra-hepática. Aguardamos resultados preliminares, à data ainda não disponíveis.

Tabelas e Figuras

Tabela 1: Dados demográficos e específicos da doença por grupo de intervenção

| Intervenção | Termoablação | |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| | SIM | NÃO |
| Nº total de doentes intervencionados, n | 27 | 122 |
| Género, n (%) | | |
| Masculino, n (%) | 20 (74,1) | 80 (65,6) |
| Feminino, n (%) | 7 (25,9) | 42 (34,4) |
| ECOG, n (%) | | |
| 0 | 24 (88,9) | 99 (81,1) |
| 1 | 2 (7,4) | 21 (17,2) |
| 2 | - | 1 (0,8) |
| 3 | 1 (3,7) | 1 (0,8) |
| Idade ao diagnóstico CCR (anos), média | 60,6 ± 12,2 (intervalo 39 - 86) | 62,6 ± 10,6 (intervalo 38 - 86) |
| Localização Tumor Primário, n (%) | | |
| Cólono Esquerdo | 11 (40,7) | 57 (46,7) |
| Colón Direito | 9 (33,3) | 39 (32,0) |
| Reto | 6 (22,2) | 25 (20,5) |
| Colón dto/esq ^a | 1 (3,7) | 1 (0,8) |
| Histologia Tumor Primário, n (%) | | |
| Adenocarcinoma | 26 (96,3) | 117 (95,9) |
| Adenocarcinoma mucinoso | 1 (3,7) | 5 (4,1) |
| Estadiamento T (primário), n (%) | | |
| 1 | - | 2 (1,7) |
| 2 | 1 (3,7) | 9 (7,4) |
| 3 | 20 (74,1) | 60 (50,8) |
| 4 | 5 (18,5) | 47 (39,8) |
| n/a | 1 (3,7) | - |
| Estadiamento N (primário), n (%) | | |
| 0 | 5 (18,5) | 38 (32,5) |
| 1 | 13 (48,2) | 45 (38,5) |
| 2 | 8 (29,6) | 31 (26,5) |
| 3 | - | 3 (2,6) |
| n/a | 1 (3,7) | - |
| KRAS, n (%) | | |
| Mutado | - | 43 (35,2) |
| Wild-type | 17 (63,0) | 48 (39,3) |
| n/a | 10 (37,0) | 31 (25,4) |
| BRAF, n (%) | | |
| Mutado | - | 4 (3,3) |
| Wild-type | 17 (63,0) | 27 (22,1) |
| n/a | 10 (37,0) | 91 (74,6) |
| HER2, n (%) | | |
| Mutado | - | 1 (0,8) |
| Wild-type | 13 (48,1) | 17 (13,9) |
| n/a | 14 (51,9) | 104 (85,2) |
| Instabilidade Microsatélites (MSI), n (%) | | |
| MSI-H ^b | - | 1 (0,8) |
| MSS ^c | 19 (70,4) | 43 (35,2) |
| n/a | 8 (29,6) | 78 (63,9) |

^a Em ambos os casos, lesões presentes no cólon direito e esquerdo; ^b *Microsatellite Instability - high*; ^c *Microsatellite Stable*

Tabela 1: Dados demográficos e específicos da doença por grupo de intervenção (continuação)

| Intervenção | Termoablação | |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | SIM | NÃO |
| Apresentação Doença Hepática, n (%) | | |
| Síncrona | 20 (74,1) | 71 (58,2) |
| Metácrona | 7 (25,9) | 51 (41,8) |
| Idade M1 hepático (anos), média | 60,8 ± 12,2 (intervalo 39 - 86) | 62,9 ± 10,6 (intervalo 39 - 86) |
| Tempo até M1 hepático (meses), média | 15,6 ± 7,0 (intervalo 6,8 - 27,7) | 16,9 ± 13,2 (intervalo 0,6 - 72,6) |
| Distribuição MH | | |
| Unilobar | 6 (22,0) | 63 (51,6) |
| Bilobar | 21 (77,8) | 59 (48,4) |
| Presença de Doença Extra-hepática | | |
| Peritoneal | 7 (25,9) | 24 (19,7) |
| Pulmonar | 2 (7,4) | 7 (5,7) |
| Outra | 5 (18,5) | 15 (12,3) |
| | 1 (3,7) | 6 (4,9) |
| Número de lesões hepáticas ao diagnóstico | | |
| 1 | 4 (14,8) | 34 (28,3) |
| 2 | 3 (11,1) | 30 (25,0) |
| 3-9 | 8 (29,6) | 41 (34,2) |
| ≥10 | 12 (44,4) | 15 (12,5) |
| Diâmetro máximo das lesões ao diagnóstico (cm) | | |
| <3 | 14 (60,9) | 65 (53,7) |
| 3 – 5 | 4 (17,4) | 41 (33,9) |
| >5 | 5 (21,7) | 15 (12,4) |
| Diâmetro máximo das lesões ao diagnóstico (cm), média | 3,47 ± 0,5 (intervalo 1 - 8) | 3,21 ± 2,24 (intervalo 0,6 -13) |

Tabela 2: Dados específicos da intervenção – Termoablação

| | |
|--|--------------------------|
| Nº total de doentes intervencionados, n | 27 |
| Nº total de sessões, n | 33 |
| Modalidade de Intervenção, n (%) (n= 33) | |
| Percutânea | 27 (81,8) |
| Intraoperatório | 6 (18,2) |
| Sucesso técnico, n (%) (n= 33) | |
| Sim | 28 (84,6) |
| Não | 4 (12,1) |
| n/a | 1 (3,0) |
| Complicações, n (%) (n= 33) | |
| | 1 (3,0) |
| Cirurgias prévias, n (%) (n= 33) | |
| 0 | 5 (15,1) |
| 1 | 19 (57,6) |
| >1 | 9 (27,3) |
| QT prévia, n (%) (n=33) | 24 (72,7) |
| QT adjuvante, n (%) (n=33) | 4 (12,1) |
| RT adjuvante, n (%) (n=33) | 1 (3,0) |
| Número de lesões tratadas por sessão, mediana (n=33) | 2,0 (intervalo 1 - 3) |
| CEA pré-ablação (ng/mL), mediana (n=33) | 3,7 (intervalo 0,5 - 27) |
| Número total de lesões tratadas por doente, mediana (n=25) | 2,0 (intervalo 1 - 6) |
| Número de sessões por doente, mediana (n=27) | 1,0 (intervalo 1 - 2) |

Tabela 3: Análise univariada de fatores de prognóstico para SG nos doentes submetidos a terapêutica combinada com termoablação

| Variável | Total | Morte | | Diferença entre grupos | |
|---|--------------|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| | | Sim | Não | | |
| Género (n, %) | Masculino | 20/27 | 10 (50,0%) | 10 (50,0%) | $\chi^2=0,964$ $p=0,408$ |
| | Feminino | 7/27 | 2 (28,6%) | 5 (71,4%) | |
| Idade \leq 50 anos (n, %) | 6/27 | 4 (66,7%) | 2 (33,3%) | | $\chi^2=1,543$ $p=0,219$ |
| ECOG n (%); mediana (intervalo) | 27/27 | 12 (44,4%) 0 (0) | 15 (55,5) 0 (0-3) | | U=67,5 p=0,044 |
| Apresentação Doença Hepática (n, %) | Síncrona | 20/27 | 10 (50,0%) | 10 (50,0%) | $\chi^2=0,964$ $p=0,408$ |
| | Metácrona | 7/27 | 2 (28,6%) | 5 (71,4%) | |
| Distribuição MH (n, %) | Unilobar | 6/27 | 1 (16,7%) | 5 (83,3%) | $\chi^2=2,411$ $p=0,182$ |
| | Bilobar | 21/27 | 11 (52,4%) | 10 (47,6%) | |
| Presença de Doença Extra-hepática (n, %) | 7/27 | 2 (28,6%) | 5 (71,4%) | | $\chi^2=0,964$ $p=0,408$ |
| Ablação Intraoperatória (n, %) | 6/27 | 2 (33,3%) | 4 (66,7%) | | $\chi^2=0,386$ $p=0,662$ |
| CEA pré ablação n (%); mediana (intervalo) | 27/27 | 12 (44,4%) 3,5 (1,6-27,0) | 15 (55,5) 3,5 (0,5-9,3) | | U=60,5 $p=0,875$ |
| QT pré-ablação (n, %) | 19/27 | 10 (52,6%) | 9 (47,4%) | | $\chi^2=1,741$ $p=0,236$ |
| Cirurgia prévia (n, %) | 23/27 | 10 (43,5%) | 13 (56,5%) | | $\chi^2=0,059$ $p=1$ |
| Número Lesões ao diagnóstico n (%); mediana (intervalo) | 27/27 | 12 (44,4%) 10 (1-10) | 15 (55,5) 3 (1-10) | | U=54,5 p=0,068 |
| Diâmetro máximo lesões > 3 cm (n, %) | 9/23 | 6 (66,7%) | 3 (33,3%) | | $\chi^2=2,103$ $p=0,214$ |
| Progressão Local (n, %) | 14/25 | 7 (50,0%) | 7 (50,0%) | | $\chi^2=0,465$ $p=0,689$ |

χ^2 : os valores do teste exato de Fisher com distribuição bicaudal foram usados para comparar variáveis dicotômicas; U: O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar as medianas de variáveis não dicotômicas

Tabela 4: Análise univariada de fatores de prognóstico para SLPL nos doentes submetidos a terapêutica combinada com termoablação

| Variável | Total | Progressão Local | | Diferença entre grupos | |
|---|-----------|------------------------------|----------------------------|------------------------|--|
| | | SIM | NÃO | | |
| Género (n, %) | Masculino | 19/25 | 10 (52,6%) | 9 (47,4%) | $\chi^2=0,365$ $p=0,452$ |
| | Feminino | 6/25 | 4 (66,7%) | 2 (33,3%) | |
| Apresentação Doença Hepática (n, %) | Síncrona | 18/25 | 11 (61,1%) | 7 (38,9%) | $\chi^2=0,682$ $p=0,656$ |
| | Metácrona | 7/25 | 4 (57,1%) | 3 (42,9%) | |
| Distribuição MH (n, %) | Unilobar | 6/25 | 1 (16,7%) | 5 (83,3%) | $\chi^2=4,957$ p=0,056 |
| | Bilobar | 19/25 | 13 (68,4%) | 6 (31,6%) | |
| Presença de Doença Extra-hepática (n, %) | 6/25 | 2 (33,3%) | 4 (66,7%) | | $\chi^2=1,646$ $p=0,350$ |
| Ablação Intraoperatória (n, %) | 6/28 | 4 (66,7%) | 2 (33,3%) | | $\chi^2=0,526$ $p=0,655$ |
| CEA pré ablação n (%); mediana (intervalo) | 24/25 | 21 (87,5%) 3,5 (0,5-27,0) | 3 (12,5%) 1,8 (1,6-5,1) | | U=69,0 $p=0,885$ |
| QT pré-ablação (n, %) | 20/28 | 13 (65,0%) | 7 (35,0%) | | $\chi^2=3,676$ $p=0,096$ |
| Cirurgia prévia (n, %) | 24/28 | 12 (50,0%) | 12 (50,0%) | | $\chi^2=0,862$ $p=0,600$ |
| Número Lesões ao diagnóstico n (%); mediana (intervalo) | 25/25 | 22 (66,7%) 5 (2-10) | 3 (12,5%) 5 (1-10) | | U=53,5 $p=0,202$ |
| Diâmetro máximo lesões > 3 cm (n, %) | 8/21 | 4 (50,0%) | 4 (50,0%) | | $\chi^2=0,029$ $p=1$ |

χ^2 : os valores do teste exato de Fisher com distribuição bicaudal foram usados para comparar variáveis dicotômicas; U: O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar as medianas de variáveis não dicotômicas

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para SG nos doentes submetidos a terapêutica combinada com termoablação
(mediana SG – 38,3 meses)

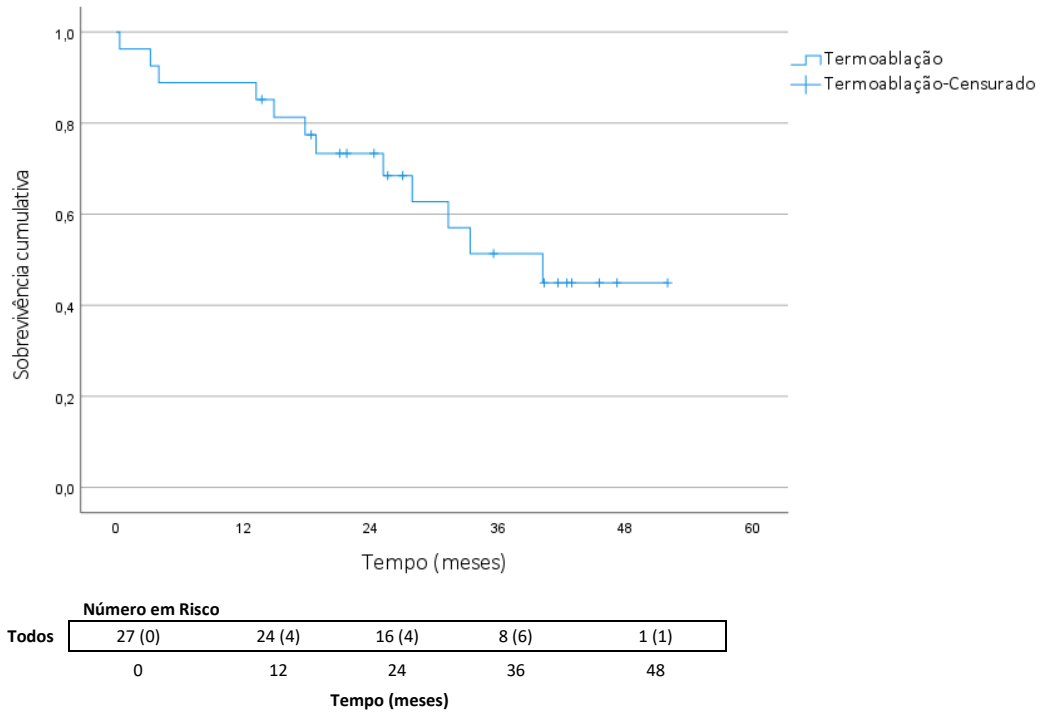


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para SLPL nos doentes submetidos a terapêutica combinada com termoablação, para o total de intervenções (n=33)
(mediana SLPL – 8,4 meses)

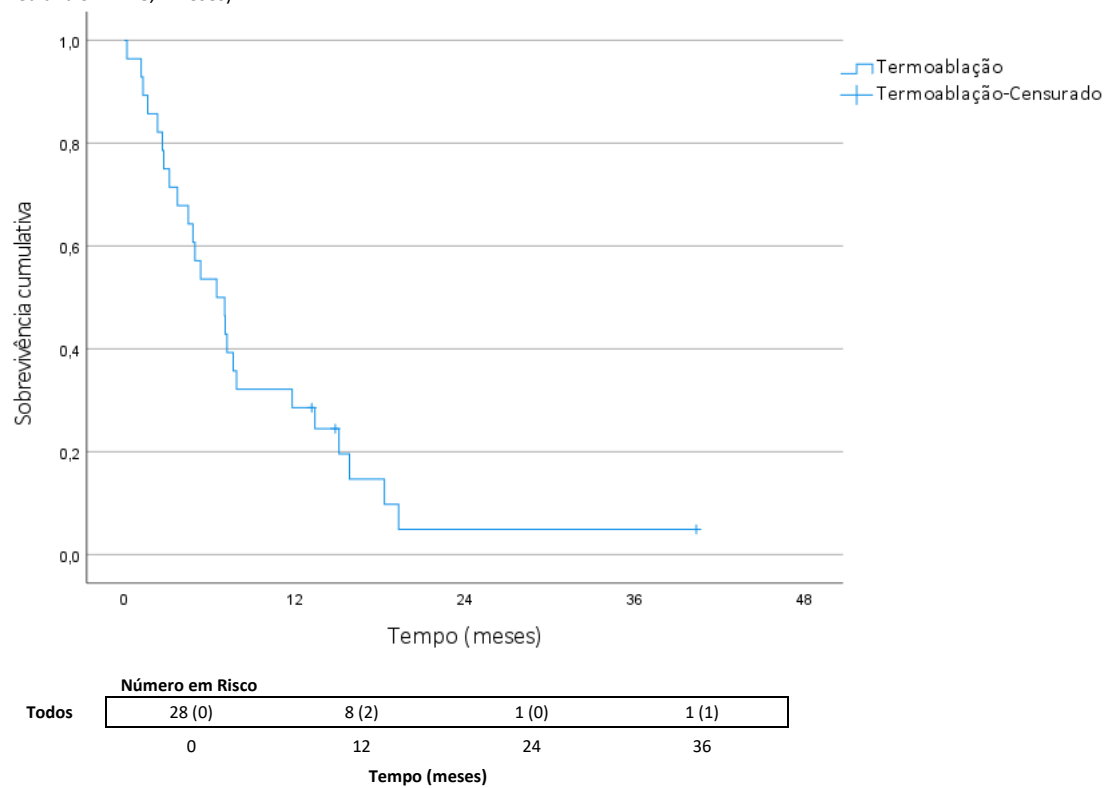


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para SLPD nos doentes submetidos a terapêutica combinada com termoablação
(mediana SLPD – 7,6 meses)

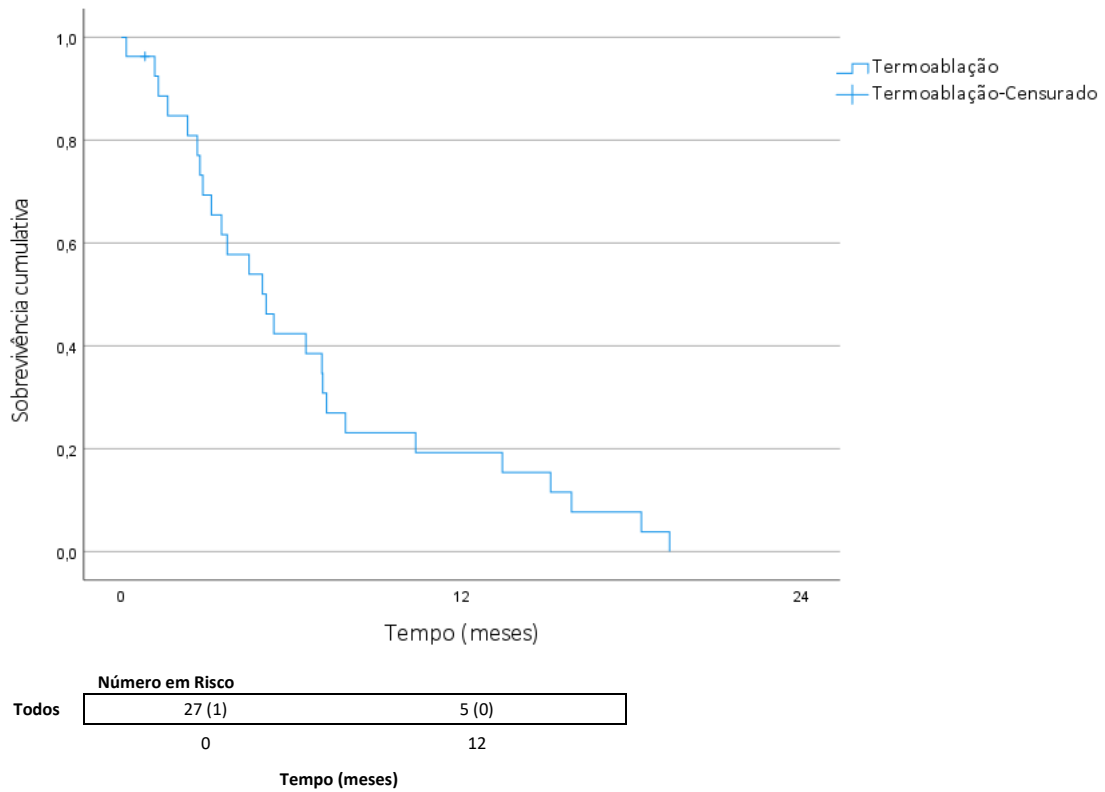


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para SLPDI nos doentes submetidos a terapêutica combinada com termoablação
(mediana SLPDI – 24,7 meses)

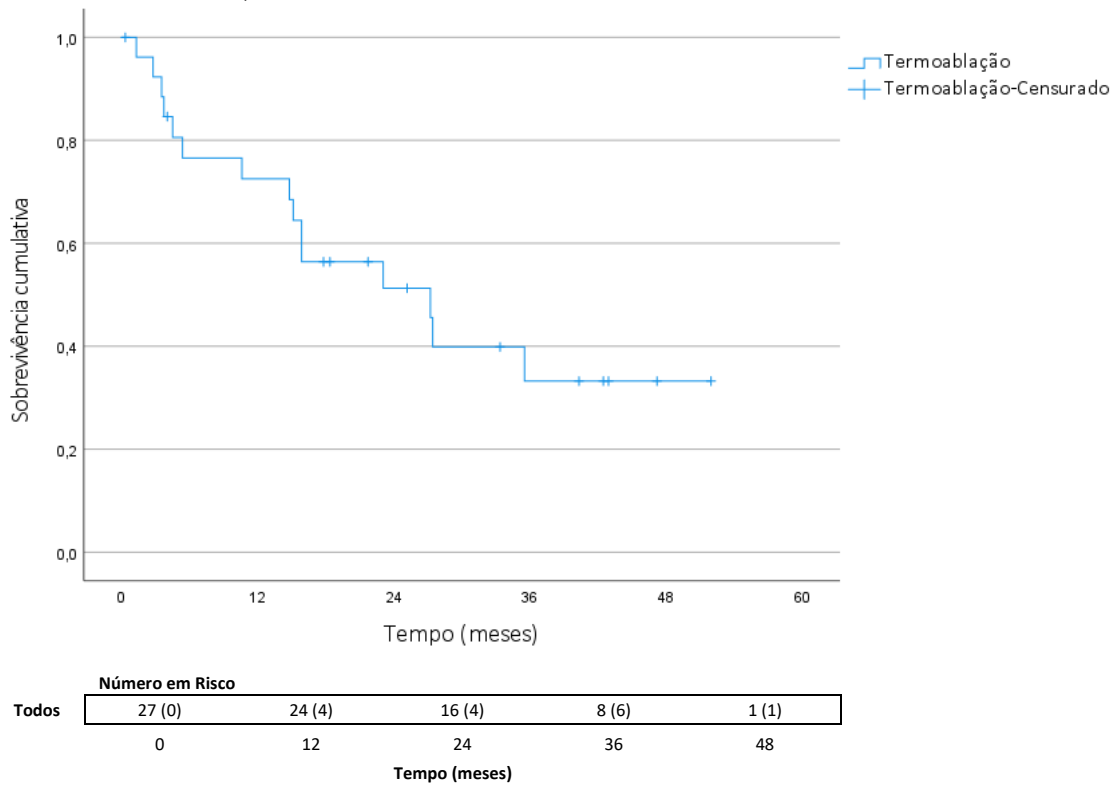


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para SG nos doentes submetidos a terapêutica combinada com termoablação versus cirurgia de modo isolado. Teste de Log-Rank relativo à compatibilidade das curvas de SG (mediana SG: Cirurgia 58,7 meses; Termoablação 38,3 meses)

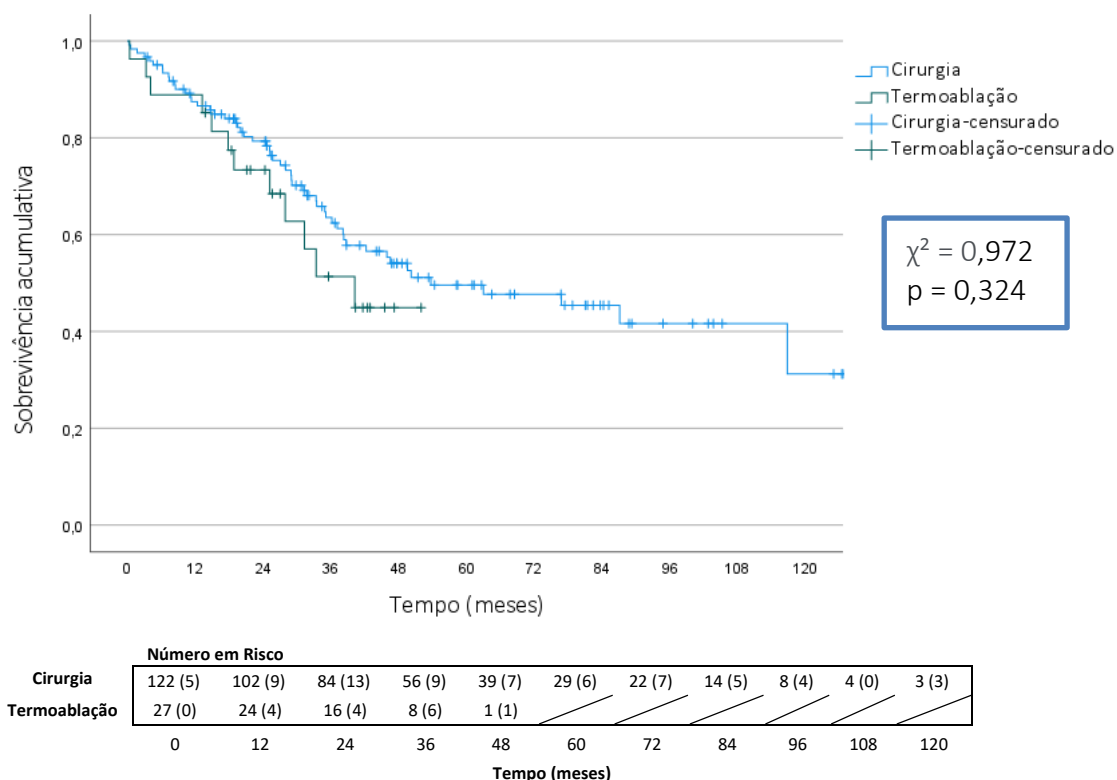
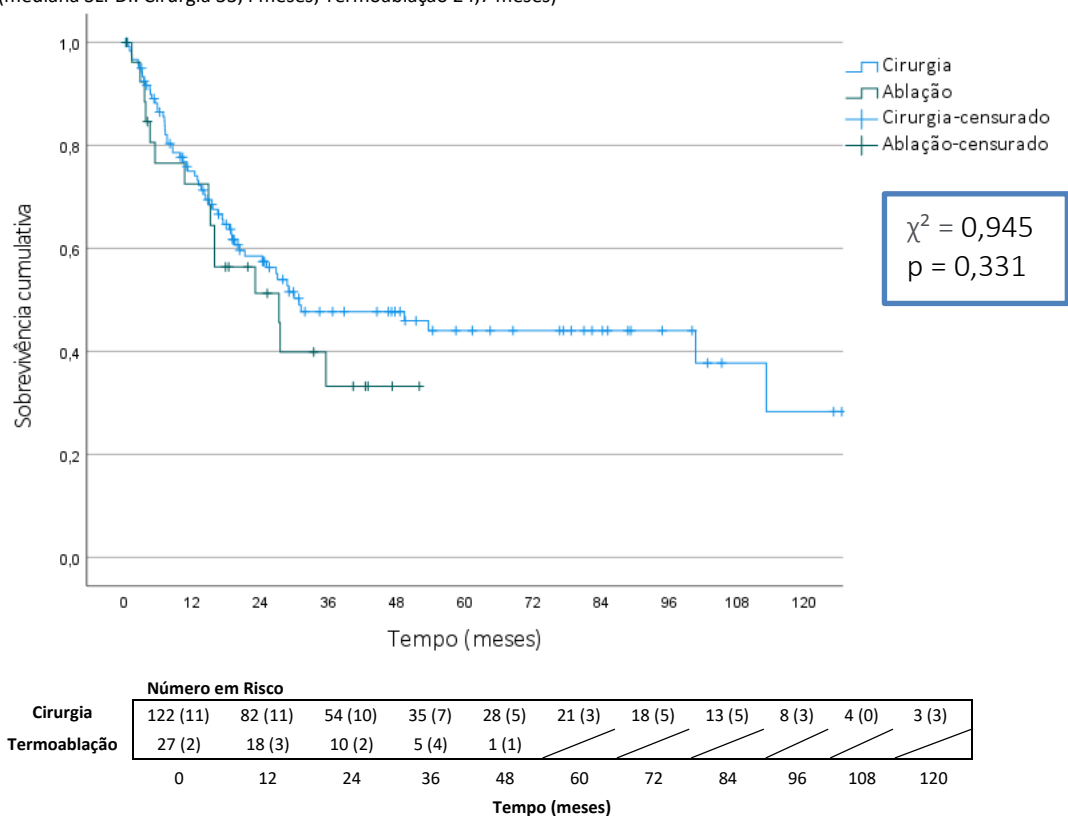


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para SLPDI nos doentes submetidos a terapêutica combinada com termoablação versus cirurgia de modo isolado. Teste de Log-Rank relativo à compatibilidade das curvas de SLPDI (mediana SLPDI: Cirurgia 33,4 meses; Termoablação 24,7 meses)



Bibliografia

- Adams, R. B., Aloia, T. A., Loyer, E., Pawlik, T. M., Taouli, B., & Vauthey, J. (2013). Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: Expert consensus statement. *HPB*, *15*(2), 91–103. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00557.x>
- Ausania, F., Borin, A., Melendez, R., Rio, P. S. del, Iglesias, A., Bodenlle, P., Paniagua, M., & Arias, M. (2021). Microwave ablation of colorectal liver metastases: Impact of a 10-mm safety margin on local recurrence in a tertiary care hospital. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, *25*(3), 366–370. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2021.25.3.366>
- Bale, R., Widmann, G., Schullian, P., Haidu, M., Pall, G., Klaus, A., Weiss, H., Biebl, M., & Margreiter, R. (2012). Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *European Radiology*, *22*(4), 930–937. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2314-0>
- Chakedis, J., & Schmidt, C. R. (2018). Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, *27*(2), 377–399. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.11.010>
- Correa-Gallego, C., Fong, Y., Gonen, M., D'Angelica, M. I., Allen, P. J., DeMatteo, R. P., Jarnagin, W. R., & Kingham, T. P. (2014). A Retrospective Comparison of Microwave Ablation vs. Radiofrequency Ablation for Colorectal Cancer Hepatic Metastases. *Annals of Surgical Oncology*, *21*(13), 4278–4283. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3817-0>
- Dijkstra, M., Nieuwenhuizen, S., Puijk, R. S., Timmer, F. E. F., Geboers, B., Schouten, E. A. C., Opperman, J., Scheffer, H. J., de Vries, J. J. J., Versteeg, K. S., Lissenberg-Witte, B. I., van den Tol, M. P., & Meijerink, M. R. (2021). Primary Tumor

Sidedness, RAS and BRAF Mutations and MSI Status as Prognostic Factors in Patients with Colorectal Liver Metastases Treated with Surgery and Thermal Ablation: Results from the Amsterdam Colorectal Liver Met Registry (AmCORE). *Biomedicines*, 9(8), 962. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080962>

Eng, O. S., Tsang, A. T., Moore, D., Chen, C., Narayanan, S., Gannon, C. J., August, D. A., Carpizo, D. R., & Melstrom, L. G. (2015). Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: A single center experience: Microwave Ablation Colorectal Liver. *Journal of Surgical Oncology*, 111(4), 410–413.

<https://doi.org/10.1002/jso.23849>

Gillams, A. R., & Lees, W. R. (2009). Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *European Radiology*, 19(5), 1206–1213. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1258-5>

Hamada, A., Yamakado, K., Nakatsuka, A., Uraki, J., Kashima, M., Takaki, H., Yamanaka, T., Inoue, Y., Kusunoki, M., & Takeda, K. (2012). Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: Prognostic factors in non-surgical candidates. *Japanese Journal of Radiology*, 30(7), 567–574. <https://doi.org/10.1007/s11604-012-0089-0>

Knott, E. A., Ziemlewicz, T. J., Lubner, S. J., Swietlik, J. F., Weber, S. M., Zlevor, A. M., Longhurst, C., Hinshaw, J. L., Lubner, M. G., Mulkerin, D. L., Abbott, D. E., Deming, D., LoConte, N. K., Uboha, N., Couillard, A. B., Wells, S. A., Laeseke, P. F., Alexander, M. L., & Lee Jr, F. T. (2021). Microwave ablation for colorectal cancer metastasis to the liver: A single-center retrospective analysis. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 12(4), 1454–1469. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-159>

Kow, A. W. C. (2019). Hepatic metastasis from colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 10(6), 1274–1298.

<https://doi.org/10.21037/jgo.2019.08.06>

Lin, Y.-M., Paolucci, I., Brock, K. K., & Odisio, B. C. (2021). Image-Guided Ablation for Colorectal Liver Metastasis: Principles, Current Evidence, and the Path Forward.

Cancers, 13(16), 3926. <https://doi.org/10.3390/cancers13163926>

Martin, J., Petrillo, A., Smyth, E. C., Shaida, N., Khwaja, S., Cheow, H., Duckworth, A., Heister, P., Praseedom, R., Jah, A., Balakrishnan, A., Harper, S., Liao, S.,

Kosmoliaptsis, V., & Huguet, E. (2020). Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World Journal of Clinical Oncology*, 11(10),

761–808. <https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i10.761>

Mimmo, A., Pegoraro, F., Rhaïem, R., Montalti, R., Donadieu, A., Tashkandi, A., Al-

Sadairi, A. R., Kianmanesh, R., & Piardi, T. (2022). Microwave Ablation for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Pooled Oncological

Analyses. *Cancers*, 14(5), 1305. <https://doi.org/10.3390/cancers14051305>

Power, D. G., & Kemeny, N. E. (2011). Chemotherapy for the conversion of

unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 79(3), 251–264.

<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.08.001>

Sacks, D., McClenny, T. E., Cardella, J. F., & Lewis, C. A. (2003). Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guidelines. *Journal of Vascular and Interventional*

Radiology, 14(9), S199–S202.

<https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000094584.83406.3e>

Sanoff, H. K., Sargent, D. J., Campbell, M. E., Morton, R. F., Fuchs, C. S., Ramanathan, R.

K., Williamson, S. K., Findlay, B. P., Pitot, H. C., & Goldberg, R. M. (2008). Five-Year Data and Prognostic Factor Analysis of Oxaliplatin and Irinotecan Combinations for

Advanced Colorectal Cancer: N9741. *Journal of Clinical Oncology*, 26(35), 5721–5727. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7147>

Seki, T., Wakabayashi, M., Nakagawa, T., Imamura, M., Tamai, T., Nishimura, A., Yamashiki, N., & Inoue, K. (1999). Percutaneous Microwave Coagulation Therapy for Solitary Metastatic Liver Tumors From Colorectal Cancer: A Pilot Clinical Study. *American Journal of Gastroenterology*, 94(2), 322–327. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00849.x>

Shady, W., Petre, E. N., Do, K. G., Gonen, M., Yarmohammadi, H., Brown, K. T., Kemeny, N. E., D'Angelica, M., Kingham, P. T., Solomon, S. B., & Sofocleous, C. T. (2018). Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 29(2), 268-275.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.08.021>

Shady, W., Petre, E. N., Gonen, M., Erinjeri, J. P., Brown, K. T., Covey, A. M., Alago, W., Durack, J. C., Maybody, M., Brody, L. A., Siegelbaum, R. H., D'Angelica, M. I., Jarnagin, W. R., Solomon, S. B., Kemeny, N. E., & Sofocleous, C. T. (2016). Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes—A 10-year Experience at a Single Center. *Radiology*, 278(2), 601–611. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142489>

Shi, Y., Wang, Z., Chi, J., Shi, D., Wang, T., Cui, D., Lin, Y., & Zhai, B. (2021). Long-term results of percutaneous microwave ablation for colorectal liver metastases. *HPB*, 23(1), 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.04.007>

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>
- Takahashi, H., & Berber, E. (2020). Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 9(1), 49–58. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.06.08>
- Urbonas, T., Anderson, E. M., Gordon-Weeks, A. N., Kabir, S. I., Soonawalla, Z., Silva, M. A., Gleeson, F. V., & Reddy, S. (2019). Factors predicting ablation site recurrence following percutaneous microwave ablation of colorectal hepatic metastases. *HPB*, 21(9), 1175–1184. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.01.007>
- Vogl, T. J., Zitsch, M., Albrecht, M., D'Angelo, T., Basten, L., Gruber-Rouh, T., Nour-Eldin, N.-E. A., & Naguib, N. N. N. (2022). Long-term outcomes following percutaneous microwave ablation for colorectal cancer liver metastases. *International Journal of Hyperthermia*, 39(1), 788–795. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2077991>
- Weiss, L., Grundmann, E., Torhorst, J., Hartveit, F., Moberg, I., Eder, M., Fenoglio-Preiser, C. M., Napier, J., Horne, C. H. W., Lopez, M. J., Shaw-Dunn, R. I., Sugar, J., Davies, J. D., Day, D. W., & Harlos, J. P. (1986). Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: An analysis of 1541 necropsies. *The Journal of Pathology*, 150(3), 195–203. <https://doi.org/10.1002/path.1711500308>
- Zhao, Q., Cheng, Z., Han, Z., Liu, F., Yu, X., Tan, X., Han, B., Dou, J., Yu, J., & Liang, P. (2021). Percutaneous Microwave Ablation Versus Open Surgical Resection for Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Frontiers in Oncology*, 11, 638165. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.638165>