



UNIVERSITATEA "TITU MAIORESCU" BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ



***Tratamentul Chirurgical al Metastazelor
Hepatice în Cancerele Non-Colorectale***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

ACAD. PROF. UNIV. DR. POPESCU IRINEL

Student-doctorand:

DR. KRAFT ALIN-ALEXANDRU

2022

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PROPRII REPREZENTATIVE PENTRU TEMA ALEASĂ	6
LISTA ABREVIERILOR.....	9
INTRODUCERE	11
PARTEA GENERALĂ	26
1. METASTAZELE HEPATICE ALE NEOPLASMELOR NEUROENDOCRINE.....	26
1.1. INTRODUCERE	26
1.2. CLASIFICAREA ORGANIZAȚIEI MONDIALE A SĂNĂȚĂȚII.....	28
1.3. DATE EPIDEMIOLOGICE	30
1.4. SUBTIPURILE NEOPLASMELOR NEUROENDOCRINE METASTATICE	32
1.5. EVOLUȚIA NATURALĂ.....	35
1.6. BOALA CARDIACĂ CARCINOIDĂ	36
1.7. EVALUAREA IMAGISTICĂ A METASTAZELOR HEPATICE.....	37
1.8. MARKERII TUMORALI.....	39
1.9. TERAPIA DIRECȚIONATĂ ASUPRA FICATULUI	43
1.10. TERAPIA SISTEMICĂ.....	85
2. METASTAZELE HEPATICE ALE NEOPLASMELOR NONNEUROENDOCRINE.....	98
2.1. INTRODUCERE	98
2.2. DATE EPIDEMIOLOGICE	99
2.3. DATE DE SUPRAVIEȚUIRE	100
2.4. FACTORII DE PROGNOSTIC AI SUPRAVIEȚUIRII.....	103
2.5. METASTAZELE HEPATICE ALE TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE	104
2.6. METASTAZELE HEPATICE ALE NEOPLASMULUI MAMAR	117
2.7. METASTAZELE HEPATICE ALE NEOPLASMULUI GASTRIC	125
2.8. METASTAZELE HEPATICE ALE ADENOCARCINOMULUI PANCREATIC	132
2.9. METASTAZELE HEPATICE ALE NEOPLASMELOR OVARIENE.....	137
2.10. METASTAZELE HEPATICE ALE NEOPLASMELOR UTERINE	142
2.11. METASTAZELE HEPATICE ALE NEOPLASMELOR PULMONARE	144
2.12. METASTAZELE HEPATICE ALE NEOPLASMELOR RENALE	147
2.13. METASTAZELE HEPATICE ALE MELANOMULUI	150
2.14. EVALUAREA OPORTUNITĂȚII REZECȚIEI HEPATICE	152

2.15. SELECTAREA PACIENȚILOR PENTRU REZECȚIA HEPATICĂ	154
PARTEA DE CONTRIBUȚIE PERSONALĂ	156
3. IPOTEZELE DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....	156
3.1. METASTAZELE HEPATICE ALE NEOPLASMELOR NEUROENDOCRINE	156
3.2. METASTAZELE HEPATICE ALE NEOPLASMELOR NON-COLORECTALE, NON-NEUROENDOCRINE	159
4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	164
4.1. TIPUL STUDIULUI.....	164
4.2. PROIECTAREA CERCETĂRII.....	164
4.3. LOTUL DE LUCRU	165
4.4. VARIABILELE ANALIZATE	167
4.5. PUNCTELE FINALE ALE STUDIULUI	167
4.6. METODOLOGIA CERCETĂRII	167
4.7. ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR	174
4.8. MULȚUMIRI.....	177
4.9. FINANȚARE.....	177
4.10. APROBAREA ETICĂ INSTITUȚIONALĂ	177
4.11. CONSIMȚĂMÂNTUL INFORMAT AL PACIENȚILOR.....	177
4.12. DECLARAȚIE PRIVIND DISPONIBILITATEA DATELOR.....	178
4.13. CONFLICTE DE INTERES	178
5. STUDIUL METASTAZELOR HEPATICE ALE NEOPLASMELOR NEUROENDOCRINE	179
5.1. INTRODUCERE	179
5.2. MATERIALE ȘI METODE	181
5.3. REZULTATE	186
5.4. DISCUȚII.....	198
6. STUDIUL METASTAZELOR HEPATICE ALE TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE.....	207
6.1. INTRODUCERE	207
6.2. MATERIALE ȘI METODE	208
6.3. REZULTATE	213
6.4. DISCUȚII.....	225
7. STUDIUL METASTAZELOR HEPATICE ALE NEOPLASMULUI MAMAR.....	232
7.1. INTRODUCERE	232
7.2. MATERIALE ȘI METODE	234
7.3. REZULTATE	241
7.4. DISCUȚII.....	249
8. STUDIUL METASTAZELOR HEPATICE ALE NEOPLASMULUI GASTRIC	258
8.1. INTRODUCERE	258
8.2. MATERIALE ȘI METODE	260
8.3. REZULTATE	266

8.4. DISCUȚII	275
9. STUDIUL METASTAZELOR HEPATICE ALE ADENOCARCINOMULUI PANCREATIC	283
9.1. INTRODUCERE	283
9.2. MATERIALE ȘI METODE	284
9.3. REZULTATE	291
9.4. DISCUȚII	299
10. STUDIUL METASTAZELOR HEPATICE ALE NEOPLASMULUI OVARIAN	306
10.1. INTRODUCERE	306
10.2. MATERIALE ȘI METODE	308
10.3. REZULTATE	315
10.4. DISCUȚII	324
11. STUDIUL METASTAZELOR HEPATICE ALE NEOPLASMULUI UTERIN	332
11.1. INTRODUCERE	332
11.2. MATERIALE ȘI METODE	334
11.3. REZULTATE	341
11.4. DISCUȚII	348
12. STUDIUL METASTAZELOR HEPATICE ALE NEOPLASMULUI PULMONAR	355
12.1. INTRODUCERE	355
12.2. MATERIALE ȘI METODE	356
12.3. REZULTATE	363
12.4. DISCUȚII	370
13. STUDIUL METASTAZELOR HEPATICE ALE NEOPLASMULUI RENAL	377
13.1. INTRODUCERE	377
13.2. MATERIALE ȘI METODE	379
13.3. REZULTATE	385
13.4. DISCUȚII	392
14. STUDIUL METASTAZELOR HEPATICE ALE MELANOMULUI	399
14.1. INTRODUCERE	399
14.2. MATERIALE ȘI METODE	400
14.3. REZULTATE	407
14.4. DISCUȚII	412
15. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	420
15.1. CONCLUZII	420
15.2. MAȘURA ÎN CARE AU FOST ATINSE OBIECTIVELE DE CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ	423
15.3. ASPECTE RĂMASE NEADRESATE	424
15.4. DIRECȚIILE VIITOARE DE APROFUNDARE A CERCETĂRII	425
15.5. CONTRIBUȚII PROPRII	425
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	428

1. INTRODUCERE

1.1. Studiul Metastazelor Hepatice ale Neoplasmelor Neuroendocrine

1.1.1. Contextul actual de încadrare al temei abordate

Neoplasmele neuroendocrine (NNE) ridică o multitudine de provocări din punct de vedere clinic, deoarece sunt tumori diversificate care se dezvoltă din celule neuroendocrine foarte dispersate, având o diversitate pronunțată în organele de proveniență, activitate hormonală secretorie, simptomatologie, comportament clinic și agresivitate (4).

Tumora primară este localizată cel mai frecvent la nivelul tracturilor gastroenteropancreatic și bronhopulmonar, însă se întâlnesc și forme pituitare, tiroidiene și dermatologice ale bolii (5).

Deși prezintă în general evoluție cu prognostic mai favorabil decât în cazul adenocarcinoamelor provenite din aceleași organe, trăsăturile tradiționale de raritate și apatie sunt total inadecvate, dată fiind evoluția epidemiologică a numeroaselor tipuri de NNE, ce arată o incidență crescută. În plus, s-a constatat că majoritatea NNE prezintă cel puțin metastaze limfo-ganglionare la momentul diagnosticului inițial (6).

1.1.2. Ipoteza de lucru

Cel puțin 40% dintre pacienții diagnosticați cu neoplasme neuroendocrine vor dezvolta metastaze hepatice; în plus, la momentul diagnosticului TP, circa 46-93% dintre pacienți prezintă metastaze hepatice sincrone (7).

Pentru a înțelege motivul pentru care metastazele hepatice ale neoplasmelor neuroendocrine (MHNE) reprezintă o provocare deosebită de tratament, trebuie subliniate anumite aspecte. În primul rând, ficatul este a doua localizare ca predilecție a metastazării în tuturor neoplasmelor tractului gastrointestinal (6); în plus, NNE au tendința de a metastaza la ficat, mai ales cele ileale, jejunale și pancreatice (8). În al doilea rând, un important indicator de prognostic al supraviețuirii este prezența MHNE, evoluția acestora fiind cauza primordială de deces (6). În cele din urmă, biologia tumorală particulară ridică probleme terapeutice serioase (6).

Așadar, prognosticul pe care aceste neoplazii îl proiectează este sumbru, în special pentru că marea majoritate nu pot fi rezecate complet datorită unor trăsături specifice, de exemplu:

frecvent sunt distribuite bilobar și multi-focal, astfel că nu pot fi vizualizate global chiar și folosind cele mai avansate tehnici imagistice (5).

În concluzie, ele ridică o adevărată provocare ce necesită o abordare multidisciplinară în îngrijirea pacienților, de aceea au reprezentat ținta strategiilor terapeutice multimodale. Terapiile direcționate asupra ficatului includ: rezecția hepatică, transplantul, ablația tumorală (prin radiofrecvență, cu injectare de etanol și prin crioterapie), embolizarea (ca atare, chimio- și radio-embolizarea). Terapia sistemică include: Analogii de Somatostatină – SSA, terapiile țintite biologice (sunitinib maleat, everolimus, bevacizumab), Interferon-Alfa, chimioterapia citotoxică, terapia cu radionuclide receptoare de peptide (PRRT) (6). Totuși, mulți consideră că singurele opțiuni terapeutice cu adevărată viză curativă sunt rezecția sau transplantul hepatic (5). Bineînțeles, cu condiția să se întrunească anumite criterii critice, precum: TP trebuie să fie complet excizată, împreună cu orice altă localizare metastatică extrahepatică, dar și legate de fezabilitatea criteriilor rezecabilității din punct de vedere tehnic și oncologic. Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu MHNE este sumbră, comparativ cu a pacienților fără metastaze hepatice (13-54% vs. 75-99%) (9).

1.1.3. Justificarea studiului

1.1.3.1. Importanța temei abordate

Metastazele hepatice constituie așadar un aspect fundamental al eficienței îngrijirii multidisciplinare a pacienților cu NNE; totodată, având în vedere că actul chirurgical reprezintă unica oportunitate de vindecare (prin rezecția completă a tumorii primare și a depozitelor metastatice însoțitoare), evaluarea corectă a prezenței metastazelor hepatice precum și a rezecabilității lor din punct de vedere tehnic și oncologic are o importanță maximă (7).

În prezent, lipsa unei baze robuste de informații relevante din punct de vedere statistic a studiilor disponibile orientate pe MHNE a dus la dificultatea de a stabili o conduită terapeutică optimă, unanim acceptată. Mai precis, de a aprecia beneficiul adus de rezecția hepatică în cadrul unei strategii terapeutice multimodale asupra supraviețuirii.

1.1.3.2. Actualitatea temei abordate

Pe seama incidenței scăzute la nivel mondial, baza de informații din literatura de specialitate ce vizează rezecția vs. alte modalități constă din dovezi cu putere statistică scăzută, susceptibile spre a avea limitări mari: studii retrospective, cu serii de cazuri non-controlate, cu

pacienți foarte atent selecționați cu încărcătură hepatică mai scăzută, probabil mai tineri și cu mai puține comorbidități.

1.1.3.3. Gradul de inovație adus asupra temei abordate

În această primă parte, vom prezenta experiența Institutului Clinic “Fundeni” în abordarea pacienților cu metastaze hepatice ale tumorilor neuroendocrine, punând accent pe metodele de stabilire a conduitei terapeutice, apoi vom trece în revistă strategiile multimodale ce se pot utiliza în cazul unor pacienți selectați, precum și rolul terapiei direcționate asupra ficatului (reprezentate îndeosebi de rezecția cu intenție curativă, și de citoreducția tumorală cu scop paliativ).

Considerăm important a menționa faptul că, pe lângă prezentarea generală a bazei de informații relevante ce fac referire la intervențiile chirurgicale în MHNE, vom include o imagine de ansamblu a noilor paradigme analizând abordările neoadjuvante și adjuvante care includ intervenția chirurgicală ca parte: a procedurilor chirurgicale avansate, a conceptelor de tratament multimodal, sau a instrumentelor inovatoare care să ajute procesul decizional chirurgical viitor.

Lucrarea de față a deschis drumul unei metodologii de cercetare complet inovatoare, pe care am diseminat-o ulterior în literatura de specialitate, despre care considerăm că reușește să elimine în mare măsură discriminările cauzate de selecția pacienților, pe care o considerăm extrem de potrivită atunci când se raportează rezultatele unui singur centru privind tumori cu incidență mică.

Pe tot parcursul lucrării, vom pune accent pe limitele literaturii curente și vom evidenția noile direcții de progresie mondiale în ceea ce privește redefinirea rolului chirurgiei în cadrul acestei sensibile clase de tumori.

1.1.4. Scop și obiective

Scopul primei părți a studiului nostru a fost să identificăm dacă rezecția hepatică ca parte a unui plan terapeutic multimodal îmbunătățește supraviețuirea globală, făcând o comparație cu pacienții care au fost supuși doar terapiei sistemice.

Obiectivele au fost reprezentate de: revizuirea experienței noastre în domeniul rezecției hepatice pentru MHNE, de a evalua trăsăturile clinico-patologice ale bolii metastatice, de a raporta supraviețuirea pe termen lung, precum și de identifica factorii de prognostic asociați supraviețuirii îmbunătățite, pentru a putea analiza, în cele din urmă posibilele indicații sau contraindicații ale rezecției hepatice pentru MHNE.

1.2. Studiul Metastazelor Hepatice ale Neoplasmelor Non-Colorectale, Non-Neuroendocrine

1.2.1. Contextul actual de încadrare al temei abordate

Tumorile hepatice secundare sunt de 18 până la 40 de ori mai frecvente decât tumorile hepatice primare (13).

Ficatul este organul de predilecție pentru localizarea bolii metastatice datorită vascularizației sale duble și a factorilor hormonalți ce promovează creșterea celulară. În literatura de specialitate există de asemenea o teorie conform căreia fenestrațiile localizate în endoteliul sinusoidal hepatic pot înmagazina emboli tumorali, favorizând astfel procesul de metastazare hepatică (13).

Datorită rolului său în filtrarea circulației portale, ficatul este frecvent primul organ implicat în diseminarea bolii metastatice în neplasmelor primare gastrointestinale (14).

1.2.2. Ipoteza de lucru

Spre deosebire de cazul metastazelor hepatice ale neoplasmelor colorectale în care avantajele rezecției hepatice au fost dovedite cu certitudine, în metastazele hepatice ale neoplasmelor non-colorectale, non-neuroendocrine beneficiul terapilor direcționate asupra ficatului nu a fost încă stabilit (15).

Rezecția hepatică este o procedură stabilită și bine codificată în tratamentul metastazelor de neoplasme colorectale, fiind asociată cu o supraviețuire net superioară față de terapiile paliative. Pacienții care urmează rezecție cu margine negativă R0, au o supraviețuire raportată la cinci ani de aproximativ 40% și la 10 ani de 25% (16).

Câteva studii din literatură au demonstrat faptul că rezecția hepatică poate fi benefică în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung la pacienții înalt selectați cu metastaze hepatice ale neoplasmelor non-colorectale, non-neuroendocrine. Acest fapt dovedește aportul benefic al chirurgiei asupra unui subgrup de pacienți (17). Însă, aceste rezultate au fost vehement contestate de alți autori.

1.2.3. Justificarea studiului

1.2.3.1. Importanța temei abordate

Metastazele hepatice ale neoplasmelor non-colorectale, non-neuroendocrine înregistrează o incidență foarte scăzută. Din această cauză, datele raportate în literatură au o bază de evidență

redușă; în consecință rolul terapiilor direcționate asupra ficatului nu a putut fi încadrat într-o conduită terapeutică unanim acceptată, iar tema este încă supusă dezbaterii (14).

Din fericire, literatura de specialitate nu și-au pierdut interesul în a raporta neconținut serii de cazuri. Această tendință face parte din dorința de diagnostic și de rafinare a conduitei terapeutice, dar este atributabilă eficacității și siguranței de care a dat dovadă chirurgia hepatică în ultimii ani. Doar în cazul anumitor tipuri tumorale există în literatură suficienți pacienți pe seama cărora să poată fi luată decizia pro sau contra rezecției hepatice (18).

Din cauza lipsei de centralizare a pacienților către centrele terțiare, cele mai multe dovezi provin din studii retrospective, mono-instituționale, întinse pe perioade lungi de timp, ce conțin cohorte restrânse de pacienți, cel mai frecvent fără un grup de control (14).

În dorința de a oferi date statistice relevante s-a încercat raportarea unor serii mari de pacienți ce grupează experiența centrelor terțiare privind metastazele hepatice ale neoplasmelor non-colorectale, non-neuroendocrine. Însă, biologia celulară și comportamentul clinic variază semnificativ în fiecare dintre aceste malignități, prin urmare prezentarea lor la comun va genera o discriminare de selecție covârșitoare. În consecință, este dificil să se facă comparații și să se tragă concluzii autentice, atunci când se raportează din punct de vedere al unui tot unitar, fără a se ține cont de diversitatea genetică tumorală (19).

În plus, deoarece prezența metastazelor hepatice este considerată a fi un factor de prognostic pentru agresivitatea tumorală, există o tendință mondială ca acești pacienți să fie direcționați de primă intenție către terapie sistemică, urmând a se adresa chirurgului în timpul doi, adeseori mult prea tardiv. Această întârziere aduce după sine progresia tumorală și implicit eșecul planului terapeutic chirurgical. Din păcate, această practică ce face să se piardă timp prețios este extrem de răspândită, literatura considerând că rezecția hepatică de prima intenție ar putea fi cheia succesului (20).

Deoarece, în prezent nu există un consens terapeutic, rezecția hepatică ajunge să fie indicată într-un număr foarte limitat de cazuri.

Pentru a adresa în mod independent întrebarea legată de beneficiul adus supraviețuirii de către rezecție, trebuie să presupunem în aceste serii de cazuri retrospective că nici un beneficiu oncologic nu a fost obținut la pacienții care au dezvoltat recurență postoperatorie precoce, în timp ce răspunsul oncologic real a fost obținut la pacienții care au înregistrat supraviețuire fără progresie a bolii postoperatorie veridică (21).

La acești pacienți ce includ tumori primare cu biologie intens heterogene, rezultatele chirurgiei trebuie puse cu atenție în balanță, deoarece tratamentele sistemice și loco-regionale sunt îmbunătățite constant, pe zi ce trece (21).

1.2.3.2. Actualitatea temei abordate

În contextul actual, pe seama dovezilor științifice existente, nu se pot trasa conduite terapeutice clare, ci mai mult recomandări generale (22). Se consideră că întregul spectru al acestei patologii neoplazice rămâne să fie explorat pe viitor, necesitând prin efortul colectiv: preocupare, aprofundare și rafinament al tratamentului (22).

Au fost propuși diverși factori predictivi și de prognostic, marea majoritate legați de marcări surogați ai agresivității tumorii primare, precum: rata de progresie; alții legați de extensia bolii metastatice. Până acum s-a dovedit doar că acești factori și modelele de risc sunt validate în mod inconstant, iar acuratețea lor pre-operatorie în a diferenția pacienții care vor beneficia sau nu de pe urma chirurgiei rămâne nedeterminată (21).

Efectiv, întrebarea legată de beneficiul adus de chirurgie la acești pacienți este pe atât de complexă pe cât beneficiile; care pot varia între îmbunătățirea calității vieții și evitarea sau amânarea câtorva linii chimioterapie până la îmbunătățirea supraviețuirii și vindecare (21).

Literatura actuală este asaltată de dovezi ce includ heterogenitatea tipurilor de tumori primare și de studii ce raportează în mod retrospectiv experiența mono-instituțională asupra unor cohorte mici. În schimb lipsesc datele cu greutate, cu adevărat importante care raportează supraviețuirea pe termen-lung post rezecție hepatică, studiile prospective precum și studiile care identifică factorii asociați prognosticului negativ sau supraviețuirii (19).

1.2.3.3. Gradul de inovație adus asupra temei abordate

În această a doua parte, vom prezenta experiența Institutului Clinic “Fundeni” în abordarea pacienților cu metastaze hepatice ale neoplasmelor non-colorectale, non-neuroendocrine (MHNCNN), punând accent pe metodele de stabilire a conduitei terapeutice, apoi vom trece în revistă strategiile multimodale ce se pot utiliza în cazul unor pacienți selectați, precum și rolul terapiilor direcționate asupra ficatului (reprezentate îndeosebi de rezecția cu intenție curativă, și de citoreducția tumorală cu scop paliativ).

Considerăm important a menționa faptul că pe lângă prezentarea generală a bazei de informații relevante ce fac referire la intervențiile chirurgicale în MHNCNN, vom include o imagine de ansamblu a noilor paradigme analizând abordările neoadjuvante și adjuvante care includ intervenția chirurgicală ca parte: a procedurilor chirurgicale avansate, a conceptelor de tratament multimodal, sau a instrumentelor inovatoare care să ajute procesul decizional chirurgical viitor.

Am plecat de la ipoteza consemnată în literatură, conform căreia: biologia celulară și comportamentul clinic variază semnificativ în fiecare dintre aceste diverse malignități. În consecință, am considerat ca prezentarea metastazelor la comun indiferent de originea tumorilor

primare (grupați în serii de metastaze hepatice noncolorectale, non-neuroendocrine) va genera o discriminare de selecție covârșitoare (19).

Lucrarea de față a deschis drumul unei metodologii de cercetare complet inovatoare, abordată în capitolul ce tratează *metastazele hepatice ale tumorilor gastrointestinale stromale*, pe care am diseminat-o în literatura de specialitate, despre care considerăm că reușește să elimine în mare măsură discriminările cauzate de selecția pacienților. Considerăm aceasta metodologie extrem de potrivită atunci când se raportează rezultatele unui singur centru privind tumori cu incidență mică.

Pe tot parcursul lucrării, vom pune accent pe limitele literaturii curente și vom evidenția noile direcții de progresie mondiale care privesc redefinirea rolului chirurgiei în cadrul acestei clase pretențioase de tumori.

1.2.4. Scop și obiective

Scopul celei de-a doua părți a studiului nostru a fost acela de a evalua oportunitatea rezecției hepatice în contextul metastazelor neoplasmelor non-colorectale non-neuroendocrine.

La pacienții cu *metastaze hepatice ale neoplasmelor non-colorectale, non-neuroendocrine, non-gastrointestinale stromale* am stabilit următoarele obiective: revizuirea experienței noastre în domeniul terapiilor direcționate asupra ficatului, de a evalua trăsăturile clinico-patologice ale bolii metastatice, de a raporta supraviețuirea pe termen lung, precum și de identifica factorii de prognostic asociați supraviețuirii îmbunătățite, pentru a putea analiza, în cele din urmă posibilele indicații sau contraindicații ale rezecției hepatice.

În cazul pacienților cu *metastaze hepatice ale tumorilor gastrointestinale stromale*, ne-am propus în plus, să identificăm existența unui eventual beneficiu adus supraviețuirii globale la pacienții supuși rezecției hepatice în contextul strategiei terapeutice multimodale, făcând o comparație cu pacienții care au fost supuși doar terapiei sistemice.

2. METODOLOGIA CERCETĂRII

2.1. Metastazele Hepatice ale Neoplasmelor Neuroendocrine

Am întocmit un studiu retrospectiv, desfășurat în Institutul Clinic “Fundeni”, centru terțiar, de excelență în chirurgie hepato-bilio-pancreatică. Am accesat o bază de date întocmită pe baza dosarelor medicale ale pacienților, disponibilă în institutul nostru, ce conține date colectate prospectiv (date preoperatorii și intraoperatorii) și date colectate retrospectiv (date postoperatorii), pentru a decela pacienții supuși terapiei multimodale pentru metastaze hepatice ale neoplasmelor

neuroendocrine diagnosticate din punct de vedere histologic și imunohistochimic pe o perioadă de 15 ani (între 1 ianuarie 2004 și 31 decembrie 2018). Am identificat astfel o serie de 93 pacienți, care au fost ulterior împărțiți în funcție de conduita terapeutică urmată în două grupe, după cum urmează: grupul A (45 pacienți) ce au fost supuși rezecției hepatice complementată de terapii sistemice și grupul B (48 pacienți) care au urmat doar terapii sistemice.

Am decis să stabilim supraviețuirea globală ca punct final al studiului, definită de la momentul de începere al tratamentului până la deces; informația a furnizată în mod oficial de către “Direcția pentru Evidența Persoanelor și Administrarea Bazelor de Date” la data de 13.04.2020.

Pentru a reduce discriminarea în selecția pacienților, am efectuat o analiză de tip determinare a scorului de propensitate și rularea funcției de matching (corelare). Acest instrument statistic este cunoscut pentru că reduce amplorarea efectului de discriminare și pentru faptul că oferă caracteristicile de design experimental tipice studiilor randomizate. Totuși el are un punct slab primar, acela de a reduce mărimea eșantionului, care mai departe duce la o scădere a puterii analizei statistice.

La calcularea scorului de propensitate am pornit de la parametrii offered în literatura actuală, la care am adăugat parametri pe care i-am considerat adecvați pentru a caracteriza mai bine metastazele hepatice. Astfel, a rezultat o serie redusă, cu un indice de 15% de pacienți corelați. Prin urmare, a trebuit să recurgem la o selecție tip bootstrapping cu corecția erorilor de tip Jackknife (10), al cărui scop a fost acela de a obține un eșantion mai relevant din punct de vedere statistic, pe care am putut face o analiză pertinentă în ceea ce privește ilustrarea diferențelor de supraviețuire între grupurile A și B și am putut identifica acei factori asociați cu o supraviețuire globală superioară; rezultatul acestor metode matematice a fost obținerea unui eșantion mai mare, de 2.000 de pacienți virtuali, identici în ceea ce privește caracteristicile cu pacienții reali. Am repetat analiza scorului pe propensitate pe acesta, folosind același etalon și covariate ca mai sus, ceea ce a dus la același procent de cazuri corelate de 15%, validând prin acest fapt calculul (adică 152 în fiecare, în total 304 pacienți virtuali) și în final am desfășurat analiza supraviețuirii.

Covariatele care au dovedit a avea o influență statistică semnificativă asupra supraviețuirii în cadrul eșantionului corelat extins au fost supuse analizei univariante, folosind modelul hazardului proporțional Cox prin selecție secvențială. Am exprimat rezultatele ca rata de hazard (RH); totodată, am acceptat un interval de încredere (IC) de 95%.

2.2. Metastazele Hepatice ale Neoplasmelor Non-Colorectale, Non-Neuroendocrine

Conform datelor din literatură, ce sugerează limite statistice evidente consecutive raportării unei cohorte unice de pacienți fără să se țină cont de biologia tumorală diferită a tumorilor primare,

am hotărât să abordăm metastazele hepatice non-colorectale, non-neuroendocrine în funcție de originea tumorii primare.

Atunci când a fost posibil, am abordat o direcție de cercetare care a cuprins un grup de control, fiind necesară compararea pacienților supuși rezecției hepatice în contextul de terapiei multimodale cu cei care au fost supuși doar terapiei sistemice. Această metodologie a putut fi aplicată în studiul *metastazelor hepatice ale tumorilor gastrointestinale stromale*. Planul metodologiei aplicate a fost similar cu cel folosit în cazul metastazelor hepatice ale neoplasmelor neuroendocrine. Am accesat aceeași bază de date ante-menționată, pentru a identifica pe cei 57 pacienți supuși tratamentului multimodal pentru GLM diagnosticate din punct de vedere histologic și imunohistochimic în cadrul centrului nostru, pe o perioadă de 12 ani, între 1 ianuarie 2007 și 31 decembrie 2018. Am împărțit pacienții în două grupuri, în funcție de conduita terapeutică urmată: grupul A (n = 31 pacienți) au fost supuși rezecției hepatice alăturată terapiei sistemice, iar grupul B (n = 26 pacienți) care au urmat doar terapiei sistemice. Am stabilit același punct final al studiului: supraviețuirea globală, definită identic; informația a furnizată în mod oficial de către “Direcția pentru Evidența Persoanelor și Administrarea Bazelor de Date” la data de 13.04.2020. Pentru a reduce discriminarea în selecția pacienților, am efectuat o analiză de tip determinare a scorului de propensitate și rularea funcției de matching (corelare). Astfel, a rezultat o serie redusă de pacienți corelați, cu un indice de 49%. Prin urmare, a trebuit să recurgem la o selecție tip bootstrapping cu corecția erorilor de tip Jackknife, al cărui scop a fost acela de a obține un eșantion mai relevant din punct de vedere statistic, pe care am putut face o analiză pertinentă în ceea ce privește ilustrarea diferențelor de supraviețuire între grupurile A și B și am putut identifica acei factori asociați cu o supraviețuire globală superioară; rezultatul acestor metode matematice a fost obținerea unui eșantion mai mare, de 1.000 de pacienți virtuali, identici în ceea ce privește caracteristicile cu pacienții reali. Am repetat analiza scorului pe propensitate pe acesta, folosind același etalon și covariate ca mai sus, ceea ce a dus la același procent de cazuri corelate de 49%, validând prin acest fapt calculul (adică 244 în fiecare, în total 488 pacienți virtuali) și în final am desfășurat analiza supraviețuirii.

Covariatele care au dovedit a avea o influență statistică semnificativă asupra supraviețuirii în cadrul eșantionului corelat extins au fost supuse analizei univariate, folosind modelul hazardului proporțional Cox prin selecție secvențială. Am exprimat rezultatele ca rata de hazard (RH); totodată, am acceptat un interval de încredere (IC) de 95%.

În cazul celorlalte metastaze hepatice non-colorectale, non-neuroendocrine la care nu am putut identifica un grup de control valid, am hotărât să aplicăm o altă metodologie de investigație, considerată fezabilă în raportarea experienței unui singur centru ce privește rezecția hepatică fără existența unui grup de control. Aceasta a presupus caracterizarea trăsăturilor clinico-patologice ale

bolii metastatice, urmată de raportarea supraviețuirii pe termen lung, și de identificarea factorilor de prognostic prin rularea modelului Cox al hazardului proporțional prin selecție secvențială.

3. CONȚINUTUL LUCRĂRII

3.1. Metastazele Hepatice ale Neoplasmelor Neuroendocrine

Analiza supraviețuirii a demonstrat faptul că rezecția hepatică aduce beneficiu atunci când este integrată într-un plan terapeutic multimodal. Supraviețuirea globală studiată în cohorta necorelată a fost de 44 luni (95% CI: 36–52). Grupul A a avut o rată superioară de supraviețuire (52 de luni, 95% CI: 38–67) față de grupul B (36 luni, 95% CI: 28–45), ($p = 0.034$, Log-Rank test). Supraviețuirea globală studiată în cohorta corelată virtuală a fost de 41 luni (95% CI 37–45). Pacienții virtuali corelați din grupul A au prezentat o rată mult mai mare de supraviețuire (52 luni, 95% CI: 45–59) decât cei din grupul B (31 luni, 95% CI: 27–35), ($p < 0.001$, Log-Rank test).

Legat de estimarea efectelor tratamentului asupra cohortei virtuale corelate, în urma analizei multivariate s-au putut identifica următorii factori potențial asociați cu o supraviețuire globală superioară: originea tumorii primare în tractul digestiv mediu ($HR = 0,014$; $p < 0,001$), absența metastazelor hepatice sincrone ($HR = 0,245$; $p = 0,001$), localizarea unilobară a metastazelor hepatice ($HR = 0,338$; $p = 0,009$). Factorii potențial asociați cu prognosticul negativ identificați sunt: stadiul G3 al tumorii primare ($HR = 2,228$; $p = 0,005$); numărul metastazelor hepatice: între 2 și 4 ($HR = 1,193$; $p < 0,001$), stadiul G3 al metastazelor hepatice ($HR = 9,906$; $p < 0,001$) și afectarea volumetrică hepatică la momentul diagnosticului MHNE: între 25 și 50% ($HR = 12,336$; $p < 0,001$).

3.2. Metastazele Hepatice ale Neoplasmelor Non-Colorectale, Non-Neuroendocrine

3.2.1. Metastazele hepatice ale tumorilor gastrointestinale stromale

Analiza supraviețuirii a demonstrat faptul că rezecția hepatică aduce beneficiu atunci când este integrată într-un plan terapeutic multimodal. Supraviețuirea globală studiată în cohorta necorelată a fost de 51 luni (95% CI: 40-62). Grupul A a avut o rată superioară de supraviețuire (65 luni, 95% CI: 47-82) față de grupul B (35 luni, 95% CI: 22-47), ($p=0.031$, test Log Rank). Supraviețuirea globală studiată în cohorta corelată virtuală a fost de 47 luni (95% CI: 34-60). Pacienții virtuali corelați din grupul A au prezentat o rată mult mai mare de supraviețuire globală

(56 luni, 95% CI: 37-75) decât cei din grupul B (38 luni, 95% CI: 19-56), ($p=0.007$, Log-Rank test).

Legat de estimarea efectelor tratamentului asupra cohortei virtuale corelate, în urma analizei multivariate s-a putut identifica un singur factor potențial asociat cu prognosticul negativ: prezența metastazelor hepatice la momentul diagnosticului tumorii primare ($HR = 4.245$; $p = 0.045$).

3.2.2. Metastazele hepatice ale neoplasmului mamar

Supraviețuirea globală mediană studiată a fost de 40 de luni (95% CI: 31.6-48.3). Supraviețuirea globală raportată la 1 an, 3 ani, 5 ani și respectiv 10 ani a fost de: 89.9%, 54.8%, 14,8% și respectiv 9,2%. Legat de estimarea efectelor tratamentului asupra cohortei, în urma analizei multivariate s-au identificat ca factori asociați cu prognosticul negativ: afectarea hepatică volumetrică la momentul diagnosticului între 25% și 50% ($HR = 1.581$; $p = 0.039$) și gradul ridicat de diferențiere al metastazelor hepatice ($HR = 1.703$; $p = 0.018$).

3.2.3. Metastazele hepatice ale neoplasmului gastric

Supraviețuirea globală mediană studiată a fost de 19 luni (95% CI: 11-26.9). Supraviețuirea globală raportată la 1 an, 3 ani, 5 ani și respectiv 10 ani a fost de: 63.8%, 25.1%, 22.2% și respectiv 22.2%. În urma analizei multivariate s-au identificat ca factori asociați cu prognosticul negativ: numărul metastazelor hepatice (> 3) ($HR = 3.029$; $p = 0.043$) și dimensiunea maximală a metastazelor hepatice (> 3 cm) ($HR = 2.416$; $p = 0.049$).

3.2.4. Metastazele hepatice ale adenocarcinomului pancreatic

Supraviețuirea globală mediană studiată a fost de 7 luni (95% CI: 2.3-11.6). Supraviețuirea globală raportată la 1 an, 3 ani, 5 ani și respectiv 10 ani a fost de: 34.8%, 13%, 13% și respectiv 8.7%. În urma analizei multivariate s-au identificat ca factori asociați cu prognosticul negativ: numărul metastazelor hepatice (> 3) ($HR = 2.579$; $p = 0.029$).

3.2.5. Metastazele hepatice ale neoplasmului ovarian

Supraviețuirea globală mediană studiată a fost de 19 luni (95% CI: 9.33-28.66). Supraviețuirea globală raportată la 1 an, 3 ani, 5 ani și respectiv 10 ani a fost de: 65.8%, 39.1%, 33.3% și respectiv 25%. În urma analizei multivariate s-au identificat ca factori asociați cu prognosticul negativ: prezența bolii neoplazice restante ($HR = 6.738$; $p = 0.019$).

3.2.6. Metastazele hepatice ale neoplasmului uterin

Supraviețuirea globală mediană studiată a fost de 17 luni (95% CI: 5.24-28.7). Supraviețuirea globală raportată la 1 an, 3 ani, 5 ani și respectiv 10 ani a fost de: 56.3%, 18.8%, 12.5% și respectiv neatinsă. În urma analizei multivariate s-au identificat ca factor protectiv, asociat cu supraviețuirea globală îmbunătățită: dimensiunea maximală a metastazelor hepatice (< 3 cm) (HR = 0.194; $p = 0.011$).

3.2.7. Metastazele hepatice ale neoplasmului pulmonar

Supraviețuirea globală mediană studiată a fost de 12 luni (95% CI: 1.77-22.2). Supraviețuirea globală raportată la 1 an, 3 ani, 5 ani și respectiv 10 ani a fost de: 44.4%, 33.3%, 16.7% și respectiv neatinsă. În urma analizei multivariate s-au identificat ca factori asociați cu prognosticul negativ: statusul de performanță ECOG crescut (HR = 2.729; $p = 0.043$).

3.2.8. Metastazele hepatice ale neoplasmului renal

Supraviețuirea globală mediană studiată a fost de 28 luni (95% CI: 1.16-54.83). Supraviețuirea globală raportată la 1 an, 3 ani și respectiv 5 ani a fost de: 66.7%, 26.7% și respectiv neatinsă. În urma analizei multivariate s-au identificat ca factor protectiv, asociat cu supraviețuirea globală îmbunătățită: dimensiunea maximală a metastazelor hepatice (< 3 cm) (HR = 0.457; $p = 0.036$) este factor protectiv, asociat cu supraviețuirea globală îmbunătățită.

3.2.9. Metastazele hepatice ale melanomului

Supraviețuirea globală mediană studiată a fost de 7 luni (95% CI: 4.85-9.14). Supraviețuirea globală raportată la 1 an și respectiv 3 ani a fost de: 40% și respectiv 0%.

4. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

4.1. Metastazele Hepatice ale Neoplasmelor Neuroendocrine

Recomandăm direcționarea pacienților cu metastaze hepatice provenite din neoplasmelor neuroendocrine către un centru terțiar, în vederea unei selecții corespunzătoare efectuată de către o comisie multidisciplinară, unde promovăm abordarea printr-o strategie terapeutică multimodală.

Rezultatele prezentului studiu susțin și promovează rezecția hepatică, ca parte integrată a unui plan terapeutic multimodal, considerând-o fezabilă pe termen scurt prin mortalitatea scăzută, iar pe termen lung - eficace, prin beneficiul net superior adus supraviețuirii globale comparativ cu terapia sistemică singulară.

Considerăm că terapia chirurgicală este în mod cert cheia de boltă în managementul metastazelor hepatice ale neoplasmelor neuroendocrine și deține într-adevăr potențialul de vindecare, dar ea trebuie inclusă într-un concept multimodal în care rezecția și terapiile sistemice se combină pentru a obține controlul continuu și pe termen lung asupra bolii sau o vindecare autentică.

Cele mai bune rezultate în ceea ce privește supraviețuirea s-au observat la pacienții selectați cu atenție (aceia care nu au tumori de grad histologic înalt, prezintă afectare hepatică tumorală în procent scăzut și nu prezintă comorbidități severe) atunci când au fost supuși rezecției cu margini negative.

Însă, dacă am aplica aceste criterii foarte stricte de selecție, mai puțin de 20% dintre pacienți ar fi candidați pentru rezecție cu intenție curativă. În plus, chiar și atunci când rezecția cu intenție curativă este fezabilă, recidiva post-rezecție constituie o certitudine iar vindecarea se atinge extrem de rar.

Atunci când rezecția cu margini negative nu poate fi îndeplinită, considerăm că o citoreducție de minim 70% poate să aducă beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea. Acest deziderat poate fi atins atât prin rezecții hepatice anatomice, cât și prin proceduri ce cruță parenchimul hepatic sănătos cum ar fi: rezecție parcellară, enucleere, și ablație. Acestea din urmă trebuie luate în considerare ori de câte ori este posibil deoarece aduc avantajul: riscului post intervențional scăzut și conservarea parenchimului normal, de vreme ce procentajele de recurență sunt aproape universale indiferent de metoda folosită pentru citoreducție.

4.2. Metastazele Hepatice ale Neoplasmelor Non-Colorectale, Non-Neuroendocrine

Rezultatele studiului susțin rolul și utilitatea rezecției hepatice la pacienți selecționați, promovând-o drept singura modalitate ce oferă o șansă de supraviețuire pe termen-lung și chiar “vindecare” din punct de vedere statistic.

Conduita terapeutică chirurgicală trebuie individualizată și stabilită într-un centru terțiar de chirurgie hepato-bilio-pancreatică, prin consens într-un cadru multidisciplinar, după o evaluare foarte atentă, luându-se în considerare potențiala morbiditate și mortalitate asociate rezecției hepatice, strategiile de tratament alternativ și existența factorilor de prognostic.

Tabloul metastazelor hepatice ale neoplasmelor non-neuroendocrine se pretează perfect la nevoia unei echipe multidisciplinare deoarece: aceste cazuri se situează la limita indicației chirurgicale, nu există recomandări terapeutice clare, iar managementul se bazează pe diverși factori ce trebuie luați în considerare pentru a decide asupra unei strategii benefice.

Pentru ca pacienții să beneficieze de pe urma actului chirurgical în ceea ce privește supraviețuirea, considerăm că terapiile direcționate asupra ficatului trebuie să fie împlinite, pentru a se realiza citoreducția maximală, apropiată de complet, fără boală reziduală restantă și cu margini de rezecție negative. Totodată considerăm că terapia chirurgicală trebuie să facă parte integrată dintr-o strategie terapeutică multimodală, în care de terapia sistemică completează rezecția spre a îmbunătăți rezultatele supraviețuirii pe termen lung.

Totodată, mai presus de toate este important să înțelegem faptul că rezecția hepatică în contextual metastazelor non-neuroendocrine urmărește micșorarea încărcăturii tumorale și prelungirea vieții, nefiind tipic curativă în sine. Trebuie conștientizat faptul că rezecția poate să nu însemne vindecare, în schimb ar putea “da ceasul înapoi” și oferi o perioadă de timp în care terapia sistemică să acționeze.

Prin urmare rezecția acționează cu scop citoreductiv, iar acest efect ar putea fi potențat ulterior de către terapia sistemică, astfel atingându-se scopul de a prelungi supraviețuirea, însă fără a se atinge status-ul de vindecare. Un exemplu elocvent este cel al pacienților cu *metastaze hepatice ale tumorilor gastrointestinale stromale*, în care prezentul studiu a dovedit că este crucial ca orice pacient supus intervenției chirurgicale să reia terapia cu inhibitori ai tirozin kinazei (ITK) imediat în postoperator, indiferent de status-ul marginii de rezecție.

A. Considerăm că primul nivel de luare a deciziei se va axa pe evaluarea biologiei tumorale, fiind implementat la momentul în care echipa multidisciplinară stabilește conduita terapeutică,.

Considerăm în cazul pacienților cu *metastaze hepatice ale tumorilor gastrointestinale stromale* că succesul diferențiat al terapiei cu ITK complementat de rezecție demonstrează faptul că structura genetică este intens heterogenă și va influența crucial obținerea unei supraviețuirii globale prelungite. Odată ce discriminarea de selecție a pacienților a fost redusă, am putut demonstra că: rezecția hepatică alăturată terapiei cu ITK, reprezintă pilonul principal al strategiei terapeutice multimodale actuale în vederea obținerii unei supraviețuirii globale prelungite la pacienți selecționați corespunzător (în absența metastazelor hepatice sincrone la momentul diagnosticului tumorii primare), comparativ cu cea înregistrată la pacienții supuși doar tratamentului sistemic.

În plus, deoarece chemosensibilitatea este un predictor al supraviețuirii îmbunătățite, considerăm că evaluarea biologiei tumorale trebuie să aibă în vedere și evaluarea răspunsului pacienților la chimioterapie. Prin urmare, pacienții cu boală stabilă sau răspuns susținut post ITK înregistrează beneficii de pe urma rezecției (chiar dacă citoreducția completă nu a fost fezabilă), prin scăderea riscului de apariție a unor mutații genice secundare rezistente la terapia cu ITK.

B. Nivelul doi de luare a deciziei evaluează localizarea și histologia tumorii primare.

Rezultatele studiului dovedesc faptul că pacienții cu *metastaze hepatice ale adenocarcinoamelor pancreatice* prezintă o supraviețuire globală extrem de scăzută. Prezența metastazelor hepatice aproape întotdeauna denotă o boală incurabilă sistemică. Prin urmare, beneficiul adus de rezecție și de alte terapii direcționate asupra ficatului pentru tratamentul metastazelor hepatice ale adenocarcinoamelor pancreatice nu poate fi precizat cu certitudine.

Pacienții cu prezentare sincronă a bolii metastatice au un prognostic deosebit de sumbru, prin urmare rezecția trebuie avută în vedere doar la un număr limitat de pacienți - înalt selecționați. Deși pacienții cu metastaze hepatice metacrone au o supraviețuire la fel de sumbră pe termen lung, rezecția și terapiile direcționate asupra ficatului își găsesc indicația ceva mai frecvent, putând fi luate în considerare în situații foarte bine alese după un consult multidisciplinar foarte amănunțit.

Totuși, rezecția hepatică pentru metastazele adenocarcinomului pancreatic poate fi asociată cu rezultate favorabile în cazul pacienților foarte atent selecționați. În general, rezecția trebuie avută în vedere doar la pacienții cu boală limitată, cu o lungă perioadă fără boală și la aceia care nu au mai avut evoluție a bolii după chimioterapia sistemică preoperatorie, în prezența a maxim 3 metastaze hepatice.

Tipul tumorii primare pare a fi un parametru valid de selecție. Pacienții care beneficiază cel mai mult de pe urma rezecției hepatice par a fi cei cu metastaze provenite din GIST, neoplasme mamare, gastrice, uterine, ovariene, pulmonare, renale și ocazional: adenocarcinoame pancreatice și melanoame.

C. Al treilea nivel decizional pivotază în jurul afectării volumetrice hepatice. Aceasta include numărul și mărimea metastazelor hepatice, implicarea formațiunilor vasculare, gradul histologic și prezența bolii extrahepatice.

Prezentul studiu a reușit să identifice factori cu prognostic negativ, dar și factori asociați cu prognosticul pozitiv, implicați în predicția supraviețuirii globale și corelați cu beneficiul adus de rezecție. Prin urmare, am reușit să trasăm indicații și contraindicații ale rezecției hepatice.

Considerăm că rezecția hepatică trebuie să fie avută în vedere ca opțiune terapeutică în cazul *metastazelor hepatice ale neoplasmului mamar*, atunci când afectarea hepatică volumetrică la momentul diagnosticului este mai mică de 25% iar gradul de diferențiere al metastazelor hepatice este scăzut.

În ceea ce privește *metastazele hepatice ale neoplasmului gastric*, rezecția hepatică trebuie să fie luată în considerare atunci când numărul metastazelor hepatice este sub 3 iar dimensiunea maximală a metastazelor hepatice sub 3 cm.

În cazul *metastazelor hepatice ale neoplasmului ovarian*, am descoperit că prognosticul global scăzut este datorat prezentării tardive. Rezultatele studiului susțin utilitatea rezecției hepatice în stadiul IV neoplasmului ovarian ca parte a citoreducției primare sau secundare;

menționăm că prezența bolii extrahepatice nu reprezintă o contraindicație de rezecție. Considerăm că rezecția hepatică trebuie să fie avută în vedere ca opțiune terapeutică la pacientele selecționate corespunzător, atunci când se întrevede o rezecție cu margini negative.

Rezecția se indică la acei pacienți cu *metastaze hepatice ale neoplasmului uterin și renal* cu boală limitată, în prezența unor metastaze cu dimensiune maximă sub 3 cm.

D. Al patrulea nivel decizional include factori legați de pacient. Comorbiditățile și statusul funcțional sunt folosite pentru a determina reușita actului operator înainte de începerea unei intervenții chirurgicale majore.

În cazul *metastazelor hepatice ale neoplasmului pulmonar*, considerăm că rezecția hepatică este indicată la acei pacienți cu status de performanță ECOG scăzut.

Considerăm că numărul redus al pacienților supuși rezecției pentru *metastazele hepatice ale melanomului* a dus la dificultăți în a evalua impactul asupra supraviețuirii, împiedicând identificarea factorilor de prognostic.

4.3. Limitele cercetărilor efectuate

Limitele prezentului studiu sunt date de o potențială discriminare de selecție a pacienților, de natura sa retrospectivă și de dimensiunea redusă a eșantionului. Determinarea scorului de propensitate și rularea funcției de matching au o deficiență majoră: reduc mărimea eșantionului, ceea ce duce mai departe la o scădere în ceea ce privește semnificația statistică. Prin urmare, a trebuit să recurgem la o selecție tip bootstrapping cu corecția erorilor de tip Jackknife (10), al cărui scop a fost acela de a obține un eșantion mai relevant din punct de vedere statistic, asupra căruia să putem face o analiză pertinentă pentru a ilustra diferențele de supraviețuire între grupurile A și B și pentru a identifica acei factori asociați unei mai bune supraviețuiri globale; rezultatul a fost un eșantion mai mare, de 2.000 pacienți virtuali. Totuși, pot fi ridicate obiecții la această metodă de analiză, desfășurată pe un eșantion extins compus din subiecți virtuali corelați. În orice caz, această metodă (10) este recunoscută în literatura matematică, ce atestă faptul că pacienții virtuali au aceleași trăsături cu cei reali, fapt dovedit de calculele de verificare efectuate, ilustrative în acest sens. Deși ea nu a fost folosită anterior în literatura de specialitate medicală, o considerăm potrivită pentru a se ajunge la un număr de pacienți atunci când se raportează rezultatele unui singur centru privind tumori cu incidență mică. În acest sens, anunțăm că echipa noastră de cercetare a deschis drumul acestei metodologii, pe care am diseminat-o ulterior în literatura de specialitate sub forma a două articole științifice ce au tratat *metastazele hepatice ale neoplasmelor neuroendocrine* (11) și *metastazele hepatice ale tumorilor gastrointestinale stromale* (12).

În ceea ce privește metastazele hepatice ale neoplasmelor non-neuroendocrine, non-gastrointestinale stromale: în primul rând, studiul a fost structurat ca o revizuire retrospectivă a

unui eșantion de pacienți cu un număr relativ limitat, ce provin dintr-un singur centru terțiar, fără a avea grup de control și astfel nu s-au putut evita eficient o parte din posibilele erori survenite din discriminarea asociată acestei cercetări. În al doilea rând, studiul nostru a inclus unii pacienți cu o perioadă scurtă de urmărire. În al treilea rând, heterogenitatea caracteristicilor pacienților și tratamentelor poate constitui un factor de confuzie. În ultimul rând, din cauza perioadei lungi de studiu, nu poate fi exclusă posibila discriminare datorată diferențelor de diagnostic și de tehnici terapeutice. Totodată, progresele recente din chimioterapie din ultimii ani, ar putea modifica rezultatele acestor pacienți, acestea fiind cheia unei prognoze îmbunătățite; chimioterapia neoadjuvantă a fost recomandată în special și uzual pentru metastazele hepatice non-colorectale, non-neuroendocrine.

4.4. Măsura în care au fost atinse obiectivele de cercetare științifică

Scopul studiului nostru a fost acela de a evalua oportunitatea rezecției hepatice în contextul metastazelor non-colorectale.

Obiectivele au fost: revizuirea experienței noastre în domeniul rezecției hepatice pentru metastazele non-colorectale, de a evalua trăsăturile clinico-patologice ale bolii metastatice, de a raporta supraviețuirea pe termen lung, precum și de a identifica factorii de prognostic asociați supraviețuirii îmbunătățite, pentru a putea analiza, în cele din urmă posibilele indicații sau contraindicații ale rezecției hepatice pentru metastazele non-colorectale.

Data fiind situația întâlnită în contextul actual în literatura științifică de specialitate, prezentată în introducerea lucrării de față, considerăm că prezentul studiu are un grad ridicat de actualitate și importanță prin contribuția adusă.

Studiul a reușit să îndeplinească revizuirea la zi a experienței clinicii de chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant hepatic a Institutului Clinic "Fundeni", privind domeniul rezecției hepatice pentru metastazele non-colorectale, astfel diseminând date științifice relevante și actualizate care nu au fost supuse analizei în ultimul timp.

Totodată, supraviețuirea globală a fost actualizată la momentul prezent pentru pacienții supuși rezecției hepatice pentru metastazele non-colorectale. Considerăm că acest fapt are implicații cruciale legate de actualitatea datelor, deoarece aduce informații noi legate de evoluția pe termen lung a acestor pacienți, ce pot influența major stabilirea conduitei terapeutice.

Prin identificarea factorilor potențial asociați cu supraviețuire globală superioară sau cu prognosticul negativ, studiul își aduce contribuția în stabilirea eventualelor indicații sau contraindicații ale rezecției hepatice pentru metastazele neoplasmelor non-colorectale.

4.5. Aspecte rămase neadresate

Limitele prezentului studiu își lasă amprenta asupra anumitor aspecte ce nu au putut fi clarificate. Prin urmare, deși rezultatele noastre susțin și confirmă utilitatea rezecției hepatice la pacienții selectați cu metastaze non-colorectale, baza dovezilor furnizate are putere statistică relativ scăzută. În principal datorită structurării ca o revizuire retrospectivă a unui eșantion de pacienți cu un număr relativ limitat, ce provin dintr-un singur centru terțiar. Prin urmare, nu s-au putut evita eficient o parte din posibilele erori survenite din discriminarea asociată acestei cercetări. În plus, din cauză naturii retrospective a studiului, asocierile create sunt mai mult cu caracter corelativ, decât concluziv. La acestea se adaugă imposibilitatea de identificare a unui număr suficient de pacienți pentru a întocmi grupuri de control în cazul metastazelor hepatice ale tumorilor non-colorectale non-neuroendocrine non-GIST. Astfel, supraviețuirea globală raportată a trebuit comparată cu studiile din literatură pentru a decela evantualul beneficiu adus de rezecția hepatică.

Totodată, considerăm că studiul metastazelor hepatice ale neoplasmelor neuroendocrine și gastrointestinale stromale a reușit să elimine mult din discriminările de selecție prin implementarea unei metodologii de cercetare complet inovatoare, ce a presupus calculul scorului de propensitate și rularea funcției de corelare, urmată de crearea unui lot virtual extins de 2000, respectiv 1000 de pacienți pe care s-a efectuat ulterior analiza supraviețuirii și identificarea factorilor de prognostic.

4.6. Direcțiile viitoare de aprofundare a cercetării

Considerăm extrem de necesară întreprinderea acțiunilor necesare în viitor pentru a furniza o bază de date cu putere statistică însemnată, din care se poate trasa o conduită terapeutică precisă.

În cazul metastazelor hepatice ale neoplasmelor non-neuroendocrine non-gastrointestinale, sugerăm în o primă etapă abordarea unei direcții de cercetare ce va identifica un grup de control. Pentru a evalua mai just oportunitatea și indicațiile rezecției hepatice în îmbunătățirea supraviețuirii globale, este necesară compararea pacienților supuși rezecției hepatice în contextul de terapiilor sistemice vs. cei care au fost supuși doar terapiei sistemice. În plus, este necesar ca discriminarea de selecție a pacienților să fie eliminată pe cât posibil. Pentru aceasta, propunem implementarea metodologiei de cercetare pe care am aplicat-o *metastazelor hepatice ale tumorilor gastrointestinale stromale* și în studiul *metastazelor hepatice ale neoplasmelor neuroendocrine*, pe care o considerăm potrivită pentru a se ajunge la un număr de pacienți atunci când se raportează rezultatele unui singur centru privind tumori cu incidență mică.

În cazul metastazelor hepatice ale neoplasmelor neuroendocrine și ale tumorilor gastrointestinale stromale propunem implementarea unor de studii prospective randomizate multicentrice. Nivelul acestora de credibilitate este cu mult crescut, prin faptul că furnizează o

bază solidă de evidență. Însă, având în vedere faptul că deja s-a sugerat în literatură beneficiul adus de rezecția hepatică, aplicarea sa este supusă dezbaterii din motive etice evidente. În plus, rezultatele unor studii controlate randomizate adesea nu sunt suficient de fundamentate, neputând fi generalizate pentru o populație mai mare de pacienți.

Prin urmare, opțiunea cea mai viabilă și fezabilă ar implica folosirea unor date observaționale non-randomizate extrase din baze de date; aceasta ar putea evidenția o practică clinică comună și completa studiile clinice în ceea ce privește concluziile lor.

4.7. Contribuții proprii

Studiul a reușit să îndeplinească revizuirea la zi a experienței clinicii de chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant hepatic a Institutului Clinic "Fundeni", privind domeniul rezecției hepatice pentru metastazele non-colorectale, astfel diseminând date științifice relevante și actualizate care nu au fost supuse analizei în ultimul timp.

Considerăm oportun să menționăm faptul că literatura științifică internațională recunoaște acest centru terțiar drept un etalon național și internațional în tratamentul patologieilor din sfera ante-menționată, precum și pe figura marcată a Acad. Prof. Univ. Dr. Irinel Popescu aflat la conducerea clinicii, considerat o somitate a chirurgiei la nivel mondial.

În plus, experiența vastă raportată în studiul actual depășește orice altă cohortă de pacienți cu metastaze hepatice ale neoplasmelor non-colorectale prezentată în literatura de specialitate românească.

Pentru a pune accent pe importanța studiului, menționăm faptul că nu există nici un alt studiu autohton de acest fel, efectuat pe o cohortă atât de cuprinzătoare și care să provină din Institutul Clinic Fundeni. Pentru a completa a cele ante-menționate: centrul de chirurgie hepato-bilio-pancreatică a Institutului Clinic Fundeni este consacrat pentru a deține volumul operator și experiența națională cea mai vastă.

La nivel global, considerăm că studiul își aduce contribuția cu însemnătatea cea mai ridicată pe termen lung, în identificarea factorilor de prognostic asociați supraviețuirii globale raportate. Aceștia sunt raportați pentru metastazele hepatice ale fiecărui tip tumoral în parte, în subcapitolele: 5.3.9.; 6.3.7.; 7.3.7.; 8.3.7.; 9.3.7.; 10.3.7.; 11.3.7.; 12.3.7.; 13.3.7.; 14.3.7.

Studii din literatură au consemnat faptul că populația Europei este surprinzător de heterogenă din punct de vedere genetic. Prin urmare, considerăm extrem de utilă raportarea supraviețuirii globale strict asupra populației României în contextul posibilei unicități genetice și a comparațiilor ulterioare cu rezultatele raportate de alte țări. Aceste date sunt raportate pentru metastazele hepatice ale fiecărui tip tumoral în parte, în subcapitolele: 5.3.7.; 5.3.8.; 6.3.5.; 6.3.6.; 7.3.6.; 8.3.6.; 9.3.6.; 10.3.6.; 11.3.6.; 12.3.6.; 13.3.6.; 14.3.6.

În plus, privind lucrurile nu doar prin prisma particularităților genetice, vom vedea că studiul își aduce aportul și în contextul actual al funcționării și organizării sistemului de sănătate public. Astfel, se pot contura posibile tipare ce privesc momentul diagnosticului și stadializarea bolii metastatice determinate de: gradul de cultură medicală al populației, accesibilitatea populației la serviciile de sănătate publică și capacitatea sistemului de sănătate public în lupta cu boala neoplazică.

În final, prezentul studiu contribuie la stabilirea posibilelor indicații sau contraindicații ale rezecției hepatice pentru metastazele non-colorectale, prin culegerea și diseminarea acestor date în literatura de specialitate. Acestea sunt raportate pentru metastazele hepatice ale fiecărui tip tumoral în parte, în subcapitolele: 5.5.; 6.5.; 7.5.; 8.5.; 9.5.; 10.5.; 11.5.; 12.5.; 13.5.; 14.5.

Nu în cele din urmă, considerăm că studiul a reușit să deschidă drumul prin munca întregii echipe de statistică și cercetare, către o nouă metodologie implementată în studiul metastazelor hepatice ale neoplasmelor neuroendocrine și al tumorilor gastrointestinale stromale, detaliată în subcapitolele: 5.2.; 6.2. Chiar dacă această metodologie nu a fost folosită anterior în literatura de specialitate medicală, literatura matematică o consideră potrivită pentru a se ajunge la un număr de pacienți virtuali ce au aceleași trăsături cu cei reali. Singura condiție de aplicabilitate menționată în literatura de specialitate matematică este aceea că patologia raportată trebuie să aibe incidență scăzută în populație. Considerăm fezabilă aplicarea acestei metodologii ori de câte ori se raportează rezultatele unui singur centru referitoare la tumori cu incidență scăzută. Ca rezultat, se va obține un eșantion mai relevant din punct de vedere statistic, cu putere de analiză ridicată, ce deține caracteristicile de design experimental al studiilor randomizate. Pe această nouă cohortă, se pot discrimina eficient erorile de selecție, în vederea efectuării unei analize pertinente în ceea ce privește ilustrarea diferențelor de supraviețuire între cele 2 grupuri și identificarea acelor factori asociați cu o supraviețuire globală superioară. În acest sens, anunțăm că echipa noastră de cercetare a deschis drumul acestei metodologii, prin implementarea și diseminarea ei în literatura de specialitate sub forma articolelor științifice ce au abordat *metastazele hepatice ale tumorilor gastrointestinale stromale și ale neoplasmelor neuroendocrine*.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Kahlert, C., DeMatteo, R.P. and Weitz, J. Chapter 94: Noncolorectal nonneuroendocrine metastases. [book auth.] W.R. Jarnagin. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 6th ed.* Philadelphia, PA, USA : Elsevier, 2017; pp. 1368-1377.
2. Adair, A. and Wigmore, S.J. Chapter 7: Liver Metastases from Ovarian and Uterus Cancer. [book auth.] Di Carlo I. *Noncolorectal, Nonneuroendocrine Liver Metastases: Diagnosis and Current Therapies.* Cham, Switzerland : Springer International Publishing, 2015; pp. e89-103.
3. Fong Z.V.; Poultides G.A.; Qadan M. Chapter 23: Patient Selection and Guidelines for Resection and Liver-Directed Therapies: Non-colorectal, Non-neuroendocrine Liver Metastases. [book auth.] Maithel S.K. Cardona K. *Primary and Metastatic Liver Tumors: Treatment Strategy and Evolving Therapies.* Cham Switzerland : Springer Nature Switzerland AG, 2018.
4. Frilling, A., et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014, Vols. 15(1):e8-21, pp. 15, e8–e21.
5. Clift, A.K. and Frilling, A. Chapter 17: Neuroendocrine Liver Metastases. [book auth.] J.M., Pawlik, T.M. Cloyd. *In Neuroendocrine Tumors: Surgical Evaluation and Management.* Cham, Switzerland, : Springer Nature Switzerland AG, 2021; pp. e267–e284.
6. Smoot, R.L., Khan, S. and Nagorney, D.M. Chapter 93: Hepatic Metastases from Neuroendocrine Cancers. [book auth.] W.R. Jarnagin. *In Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 6th ed.* Philadelphia, PA, USA : Elsevier, 2017; p. 1355-1367.
7. Schreckenbach, T., et al. Surgical resection of neuroendocrine tumor liver metastases as part of multimodal treatment strategies: A propensity score matching analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2019, Vols. 45, 808–815.
8. Clift, A.K., et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Small Bowel and Pancreas. *Neuroendocrinology* . 2019, Vols. 110, p.444–476. .
9. Spolverato, G., et al. Neuroendocrine Liver Metastasis: Prognostic Implications of Primary Tumor Site on Patients Undergoing Curative Intent Liver Surgery . *J. Gastrointest. Surg.* 2017, Vols. 21, 2039–2047.
10. Efron, B. and Tibshirani, R. *An Introduction to the Bootstrap s.1.* Boca Raton, FL, USA : Chapman & Hall/CRC Monographs on Statistics & Applied Probability, CRC Press , 1994. ISBN 978-0412042317.

11. **Kraft, A.**, et al. Is Long-Term Survival in Metastases from Neuroendocrine Neoplasms Improved by Liver Resection? *Medicina*. 2022, Vols. 58(1), 22.
12. **Kraft, A.**, et al. Liver Resection for Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumors: Does it Improve Long-Term Survival? *Chirurgia (Bucur)*. 2021, Vols. 116(4):438-450.
13. Alexander E.S., and Soulen M.C. Liver Metastases From Noncolorectal Malignancies (Neuroendocrine Tumor, Sarcoma, Melanoma, Breast). *Cancer J*. 2016, Vols. 22(6):381-386.
14. Bauschke A., Altendorf-Hofmann A., Homman M., Manger T., Pertschy J., Helfritzsch H., Göbel H., Settmacher U. Surgical treatment of liver metastases from non-colorectal non-neuroendocrine carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022, Vols. 148(2):503-515.
15. Schwarz C., Kaczirek K., Bodingbauer M. Liver resection for non-colorectal metastases. . *Eur Surg* . 2018, Vols. 50:113–116.
16. Rashidian N., Alseidi A., Kirks R.C. Cancers Metastatic to the Liver. *Surg Clin North Am*. 2020, Vols. 100(3):551-563.
17. Sim D.P.Y, Goh B.K.P., Lee S.-Y., Chan C.-Y., et. al. Preoperative Prognostic Factors After Liver Resection for Non- Colorectal, Non-Neuroendocrine Liver Metastases and Validation of the Adam Score in an Asian Population. *World J Surg*. 2018, Vols. 42(4):1073-1084.
18. Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. . *World J Hepatol*. 2017, Vol. 9:242.
19. Pinotti E., Montuori M., Giani A., Uggeri F., Garancini M., Gianotti L. and Romano F. Surgical treatment of liver metastases from kidney cancer: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2019, Vols. 89(1-2):32-37. doi: 10.1111/ans.15000.
20. Labgaa I, Slankamenac K, Schadde E, et al. Liver resection for metastases not of colorectal, neuroendocrine, sarcomatous, or ovarian (NCNSO) origin: A multicentric study. *Am J Surg*. 2018, Vol. 215:125.
21. Bohlok A., Lucidi V., Bouazza F., Daher A., Germanova D., Van Laethem J.L., Hendlisz A. and Donckier V. The lack of selection criteria for surgery in patients with non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Surg Oncol*. 2020, Vol. 18(1):106.
22. Holzner P.A., Makowiec F., Klock A., Glatz T., et. al. Outcome after hepatic resection for isolated non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases in 100 patients - the role of the embryologic origin of the primary tumor. *BMC Surg*. 2018, Vol. 29;18(1):89.
23. **Kraft A.**, Bârcu A., Croitoru A., Lupescu I., D. et. al,. Resection of Giant Liver Metastasis of Gastrointestinal Stromal Tumor Using Intraoperative Ultrasound Guidance. *Chirurgia (Bucur)*. 2021, Vols. 116(4):506- 509.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PROPRII REPREZENTATIVE PENTRU TEMA ALEASĂ

1. Articole științifice publicate în reviste indexate Thomson Reuters - web of science

1. **Kraft, A.**; Croitoru, A.; Moldovan, C.; Lupescu, I.; Tomescu, D.; Purnichescu-Purtan, R.; Herlea, V.; Popescu, I.; Botea, F.: "*Is Long-Term Survival in Metastases from Neuroendocrine Neoplasms Improved by Liver Resection?*" Lucrare publicată în: *Medicina* 2022, 58, 22, Factor de impact: 2.430. <https://doi.org/10.3390/medicina58010022>

2. Articole științifice publicate în reviste românești recunoscute de CNCSIS - categoria B+.

1. **Alin Kraft**, Adina Croitoru, Cristian Gheorghe, Ioana Lupescu, Mugur Grasu, Dana Tomescu, Gabriela Droc, Vlad Herlea, Alexandru Barcu, Irinel Popescu, Florin Botea: "*Liver Resection for Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumors: Does it Improve Long-Term Survival?*". Lucrare publicată în: *Chirurgia* (2021) 116(4): 438-450. <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.116.4.438>

2. **Alin Kraft**, Alexandru Bârcu, Adina Croitoru, Ioana Lupescu, Dana Tomescu, Irinel Popescu, Florin Botea: "*Resection of Giant Liver Metastasis of Gastrointestinal Stromal Tumor Using Intraoperative Ultrasound Guidance*". Lucrare publicată în: *Chirurgia* (Bucur). 2021 Aug;116(4):506- 509. doi: 10.21614/chirurgia.116.4.506.

3. Prezentări orale susținute la congrese științifice internaționale

1. **A. Kraft**, F. Botea, V. Brașoveanu, A. Croitoru, C. Gheorghe, , I. Lupescu, M. Grasu, D. Tomescu, G. Droc, V. Herlea, I. Popescu.: "*Does Liver Resection Increase Survival in Patients with Metastases from Neuroendocrine Tumors*". Lucrare prezentată la: *the 31th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists* „Excellent

Surgical Oncology”, October, 3-5, 2019, Bangkok, Thailand. Publicată în: Siriraj Medical Journal, Vol 71, Number 5, September-October 2019; pp. 56 ISSN: 2629-995x. www.smj.si.mahidol.ac.th

4. Prezentări orale susținute la congrese științifice naționale

1. **Kraft, A.**, Botea, F., Popescu, I.: *”Reducția tumorală în metastazele hepatice pentru tumori gastrointestinale stromale. Lucrare prezentată la Conferința Națională”*. Lucrare prezentată la *”Abordări inovative transdisciplinare în medicina modernă”*, 27-28 aprilie 2017, București, Universitatea ”Titu Maiorescu”, Facultatea de Medicină.
2. **Kraft, A.**, Botea, F., Brașoveanu, V., Dima S., Hrehoreț, D., Herlea, V., Popescu, I.: *”Rolul chirurgiei în tratamentul metastazelor hepatice ale tumorilor gastrointestinale stromale”*. Lucrare prezentată la *Conferința Națională de Chirurgie (CNC) 2017*. Iași, 4-7 octombrie 2017. Publicată în: Volumul de rezumate, editori Silviu Constantinoiu și Viorel Scripcariu. Iași, Editura Gr. T. Popa, UMF Iași, Vol. I, 2017, p. 640-641. ISSN 2601-0097; ISSN-L 2601-0097.
3. **Kraft, A.**, Botea, F., Brașoveanu, V., Dima, S., Popescu, I.: *”Long-Term Results of Multimodal Treatment in Liver Metastases of Gastrointestinal Stromal Tumors”*. Lucrare prezentată la *Simpozionul Academician Nicolae Cajal al Academiei de Științe Medicale* cu tema *”Cercetare Translațională – Actualități în Virusologie”*, organizat în perioada 22-24 martie 2018, la Biblioteca Academiei Române, București.
4. **A. Kraft**, F. Botea, V. Brașoveanu, Adina Croitoru, V. Herlea, Diana Nicolaescu, Dana Tomescu, Gabriela Droc, I. Popescu: *”Rezultatele pe Termen Lung ale Rezecției Metastazelor Hepatice ale Tumorilor Neuroendocrine ca Parte Strategică a Tratatamentului Multimodal”*. Lucrare prezentată la *Conferința Națională de Chirurgie (CNC) 2019*. Craiova, 8-11 Mai 2019. Publicată în: *Chirurgia*, editor Silviu Constantinoiu. București, Editura Celsius, Vol. 114, Supplement 2, 2019, OP-78, S60. ISSN: 1221-9118; ISSN (online): 1842-368X
5. **Kraft A.**, Bârcu A., Croitoru A., Lupescu I., Tomescu D., Popescu I., Botea F.: *”Resection of Giant Liver Metastasis of Gastrointestinal Stromal Tumor Using Intraoperative Ultrasound Guidance”*. Lucrare prezentată la a 14-a ediție a *Conferinței Naționale cu participare Internațională*, organizată de Asociația Română de Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatică și Transplant Hepatic, 25-28.11.2021, online event: https://chirurgiehbpo.ro/International_Congress_2021/
6. **Kraft A.**, Botea F., Barcu A., Verdea C., Croitoru A., Gheorghe C., Lupescu I., Grasu M., Tomescu D., Droc G., Herlea V., Popescu I.: *”Liver Resection for Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumors: Does it Improve Long-Term Survival?”* Lucrare prezentată la a 14-a ediție a *Conferinței Naționale cu participare Internațională*, organizată de Asociația Română

de Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatică și Transplant Hepatic, 25-28.11.2021, online event: https://chirurgiehbpo.ro/International_Congress_2021/

7. **Kraft A.**, Botea F., Barcu A., Verdea C., Croitoru A., Gheorghe C., Lupescu I., Grasu M., Tomescu D., Droc G., Herlea V., Popescu I.: “*Long-Term Survival after Liver Resection for Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumors: single center experience*” Lucrare prezentată la: “Zilele Științifice ale Institutului Clinic Fundeni”- „Provocări Și Soluții În Pandemia COVID-19”, 16-17 Decembrie 2021, București, Institutul Clinic “Fundeni”; <https://icfundeni.ro/wp-content/uploads/2021/12/PROGRAM-FINAL.pdf>

5. Prezentări sub formă de poster susținute la congrese științifice naționale

1. **Kraft, A.**, Botea, F., Dima, S., Popescu, I.: ”*Analysis of Survival Post-Hepatectomy for Liver Metastases of Gastrointestinal Stromal Tumors*”. Poster prezentat la Congresul Aniversar 160 de ani. Al 11-lea Congres Anual al Asociației Medicale Române. 20-22 aprilie 2017, București. Lucrare publicată în: *Revista medicală Română. Romanian Medical Journal, Suppl. An 2017. Editura Medicală AMALTEA. ISSN 1220-5478; e-ISSN 2069-606X; ISSN-L 1220-5478.*

6. Premii și distincții

1. Diplomă de excelență în cadrul Celui de-al 11-lea Congres Anual al Asociației Medicale Române. 20-22 aprilie 2017, *Sesiunea Postere doctoranzi*, acordată lui: **Kraft, A.**, Botea, F., Dima, S., Popescu, I. pentru ”*Analysis of Survival Post-Hepatectomy for Liver Metastases of Gastrointestinal Stromal Tumors*”.
2. PREMIU - TIENERI CERCETĂTORI în cadrul evenimentului ”Zilele Științifice ale Institutului Clinic Fundeni: Provocări și Soluții în Pandemia COVID-19. Sesiune Omagială Centenar Prof. Dr. Dan Setleceac”, 16-17 Decembrie 2021, pentru prezentarea susținută: “*Long-Term Survival after Liver Resection for Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumors: a single center experience*”.