



**HAL**  
open science

# Impact pronostique d'une mutation BRAF chez les patients opérés de métastases hépatiques de cancer colorectal: méta-analyse

Laurence Gau

► **To cite this version:**

Laurence Gau. Impact pronostique d'une mutation BRAF chez les patients opérés de métastases hépatiques de cancer colorectal: méta-analyse. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03528510

**HAL Id: dumas-03528510**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03528510v1>**

Submitted on 17 Jan 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

GAU, Laurence

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2021.

**Impact pronostique d'une mutation *BRAF* chez les patients opérés de métastases hépatiques de cancer colorectal : méta-analyse.**

Directeur de thèse : **Monsieur GAGNIERE Johan**, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Service de Chirurgie Digestive

Président du jury : **Monsieur PEZET Denis**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : **Monsieur BUC Emmanuel**, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

GAU, Laurence

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2021.

**Impact pronostique d'une mutation *BRAF* chez les patients opérés de métastases hépatiques de cancer colorectal : méta-analyse.**

Directeur de thèse : **Monsieur GAGNIERE Johan**, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Service de Chirurgie Digestive

Président du jury : **Monsieur PEZET Denis**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : **Monsieur BUC Emmanuel**, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand





## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: JOYON Louis  
: DOLY Michel  
: TURPIN Dominique  
: VEYRE Annie  
: DULBECCO Philippe  
: ESCHALIER Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: CABANES Pierre  
: FONTAINE Jacques  
: BOUTIN Christian  
: MONTEIL Jean-Marc  
: ODOUARD Albert  
: LAVIGNOTTE Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: BERNARD Mathias  
: DEQUIEDT Vianney  
: FOGLI Anne  
: HENRARD Pierre  
: PEYRARD Françoise  
: PAQUIS François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: DETEIX Patrice  
: CHAZAL Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: CLAVELOU Pierre  
: ROBERT Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOUX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### *CLASSE EXCEPTIONNELLE*

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes

M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUTVARD Marc	Médecine Interne

### 1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-physiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

## 2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAMDANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

### 1ère CLASSE

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

### 2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
------------------------------	-------------------

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

### 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

**2ème CLASSE**

M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
DE MEDECINE GENERALE**

**1ère CLASSE**

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

**2ème CLASSE**

Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----------------------	-------------------

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

**HORS CLASSE**

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

**CLASSE NORMALE**

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie

Mme MARTEIL Gaëlle  
M. PINEL Alexandre

Biologie de la Reproduction  
Nutrition Humaine

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

M. BERNARD Pierre  
Mme ESCHALIER Bénédicte  
Mme RICHARD Amélie  
M. TESSIERES Frédéric  
Mme ROUGE Laure

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

*Au Président du Jury de thèse,*

**Monsieur le Professeur Denis PEZET,  
Chef de service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire du CHU de Clermont-Ferrand.**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Merci de m'avoir accueilli il y a 4 ans sur cette belle terre auvergnate et de m'avoir intégré à votre équipe et ce, malgré mon accent « chantant ».

Merci de nous enseigner la rigueur nécessaire à la pratique de cet art qu'est la chirurgie.

Votre bienveillance et votre soutien font de nous des chirurgiens plus humains à l'écoute de nos patients.

Un seul souhait : Poursuivre à vos côtés cette formation qui me rend si fière.

*Au Jury de thèse*

**Monsieur le Professeur Emmanuel BUC,**

Merci de me faire l'honneur d'accepter de siéger au sein de ce jury.

Merci d'avoir largement contribué à ma formation.

Tu nous apprends à nous dépasser en puisant au fond de nous pour devenir de meilleurs médecins, et en cela je te remercie sincèrement.

*Au Directeur de thèse,*

**Monsieur le Professeur Johan Gagnière**

Merci de m'avoir fait l'honneur de m'accompagner dans ce travail.

Tu as su me guider avec bienveillance tout au long de cet exercice et a su faire preuve de tolérance au moment de la lecture de ma prose anglaise. De tout cœur, merci.

Au Professeur, je dirai merci de m'inculquer l'Excellence et le souci du détail pour progresser sur le long chemin de la chirurgie. Ta détermination est un exemple au quotidien.

A l'Ami, ces quelques lignes ne suffiront pas à résumer l'ensemble de notre Œuvre.

Nos longues discussions m'ont été précieuses durant mon internat. Merci de toujours prendre le temps de m'écouter et de me rassurer dans les moments de doute.



## Table des matières

<b>Liste des tableaux et figures.....</b>	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>15</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>2. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1. Critères d'éligibilité.....</b>	<b>18</b>
2.1.1. Critères d'inclusion.....	18
2.1.2. Critères d'exclusion.....	18
<b>2.2. Sources d'information.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3. Sélection des études.....</b>	<b>19</b>
<b>2.4. Recueil de données et données collectées.....</b>	<b>19</b>
<b>2.5. Analyse statistique.....</b>	<b>20</b>
<b>2.6. Évaluation de la qualité méthodologique des études.....</b>	<b>21</b>
<b>2.7. Critères de jugements.....</b>	<b>21</b>
2.7.1. Critère de jugement principal.....	21
2.7.2. Critères de jugement secondaires.....	21
<b>3. RESULTATS.....</b>	<b>22</b>
<b>3.1. Description des études.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2. Résultats sur les critères de jugement principaux.....</b>	<b>22</b>
3.2.1. La survie globale.....	22
3.2.2. Récidive.....	23
<b>3.3. Résultats sur les critères de jugements secondaires.....</b>	<b>24</b>
3.3.1. Localisation du primitif.....	24
3.3.2. Atteinte ganglionnaire.....	25
3.3.3. Nombre de métastases.....	25
3.3.4. Autres critères secondaires.....	26
<b>4. DISCUSSION.....</b>	<b>27</b>
<b>5. CONCLUSION.....</b>	<b>33</b>
<b>6. Références bibliographiques.....</b>	<b>34</b>
<b>7. ANNEXES.....</b>	<b>39</b>
<b>8. RESUME.....</b>	<b>65</b>
<b>9. ABSTRACT.....</b>	<b>66</b>

## Liste des tableaux et figures.

### TABLEAUX

**Tableau I.** Échelle MINORS: Methodological Items for Non- Randomized studies Score.

**Tableau II.** Données collectées selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Tableau III.** Survie globale et survie sans récurrence selon le statut mutationnel *BRAF*.

### FIGURES

**Figure 1.** Méthodologie de la sélection des études.

**Figure 2.** Résultats concernant la survie globale selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 3.** Résultats concernant la survie sans récurrence selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 4.** Résultats concernant la récurrence selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 5.** Résultats concernant la récurrence hépatique selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 6.** Analyse de prévalence concernant la récurrence hépatique selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 7.** Résultats concernant la récurrence extra-hépatique selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 8.** Analyse de prévalence concernant la récurrence extra-hépatique selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 9.** Résultats concernant les critères de jugements secondaires selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 10.** Résultats concernant la localisation de la tumeur primitive selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 11.** Analyse de prévalence concernant la localisation de la tumeur primitive selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 12.** Résultats concernant le statut ganglionnaire du primitif selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 13.** Analyse de prévalence concernant le statut ganglionnaire du primitif selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 14.** Résultats concernant la présence de métastases hépatiques multiples selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Figure 15.** Analyse de prévalence concernant la présence de métastases hépatiques multiples selon le statut mutationnel *BRAF*.

## SUPPLEMENTS

**Supplément 1.** Funnel plot sur les critères de jugement principaux et secondaires (A. récurrence, B. récurrence hépatique, C. récurrence extra hépatique, D. tumeur primitive du colon droit, E. ganglions lymphatiques primaires positifs, F. MHCCR multiples)

**Supplément 2.** “Impact of *BRAF* Mutations on Clinical Outcomes Following Liver Surgery for Colorectal Liver Metastases: An Updated Meta-Analysis”. Publié dans *EJSO* en 2021.

## Liste des abréviations

- BRAF : v – raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
- BRAF – mut : BRAF – muté
- BRAF – wt : BRAF – sauvage
- IC: Intervalle de Confiance
- CCR: Cancer Colorectal
- CPCI – S: Conference Proceedings Citation Index-Science
- MHCCR : Métastases Hépatiques de Cancer Colorectal
- EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
- FFR: Futur Foie Restant
- HR: Hazard Ratio
- MeSH: Medical Subject Heading
- MINORS: Methodological Index for Non – Randomized Studies
- OR: Odds Ratio
- SG : Survie Globale
- PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta Analyses
- RAS : Rat Sarcoma viral oncogene homolog
- SSR : Survie Sans Récidive

## 1. INTRODUCTION

Ces dernières décennies, l'impact pronostique de la biologie tumorale a suscité un grand intérêt chez les patients atteints de métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR). Les altérations génomiques retrouvées dans les tumeurs sont maintenant couramment utilisées comme biomarqueurs (1,2), venant ainsi compléter l'arsenal de facteurs pronostiques clinico-pathologiques déjà utilisés dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal (CCR). En particulier, l'impact des mutations de l'oncogène viral b (*BRAF*), comme nouveaux facteurs pronostiques chez les patients atteints de MHCCR, a récemment été étudié. *BRAF* est une protéine impliquée dans l'activation de la voie de signalisation des MAP-kinases impliquant l'EGFR et contrôlant la prolifération, l'apoptose, l'angiogenèse et l'invasion tumorale.

Bien que les mutations *BRAF* soient retrouvées chez 15% de l'ensemble des patients atteints de CCR (3,4), il s'agit d'une altération génétique assez rare chez les patients opérés de MHCCR, entre 0,6% et 5,5% (5–15), probablement car une grande proportion de ces patients *BRAF* mutés (*BRAF*-mut) présente une maladie extra-hépatique non-résécable associée au moment du diagnostic (15,16). Par conséquent, si l'impact pronostique péjoratif d'une mutation *BRAF* chez les patients atteints de CCR métastatiques traités par chimiothérapie a été bien documenté (17–19), les données concernant l'impact pronostique d'une mutation *BRAF* chez les patients opérés de MHCCR étaient parcellaires jusqu'à récemment, principalement basées sur des cohortes à faibles effectifs, avec des durées de suivi limitées, et peu de données concernant la récurrence post-opératoire. L'ensemble des données disponibles a été rapporté dans deux méta-analyses (20,21). Cependant, depuis la dernière méta-analyse sur le sujet, les trois plus grandes séries multicentriques de patients opérés de

MHCCR *BRAF*-mut ont été publiées (13,14,22), totalisant plus de 140 patients, décrivant des profils métastatiques particuliers chez ces patients et rapportant une altération de la survie globale (SG) chez les patients *BRAF*-mut par rapport aux patients *BRAF*-sauvage (*BRAF*-wt) (26-52 mois *versus* 60-81 mois), mais mettant aussi en évidence des disparités concernant à la fois la survie sans récurrence (SSR) et les profils de récurrence.

Néanmoins, sur la base de ces résultats concordants en terme de SG , il apparaît difficile à l'heure actuelle de ne pas proposer une chirurgie pour des MHCCR résécables chez les patients *BRAF*-mutés, la médiane de SG de ces patients opérés restant toujours supérieure à celle de ceux traités par chimiothérapie seule (10-14 mois) (17,18,23–26). Cependant, compte-tenu de la rareté des mutations *BRAF* chez les patients opérés de MHCCR, il apparaissait évident de devoir confirmer ces résultats dans une nouvelle méta-analyse, en éclaircissant notamment les données concernant la SSR et les profils de récurrence après chirurgie hépatique, ceci dans le but de mieux préciser la valeur pronostique des mutations *BRAF* dans cette situation, et ainsi éventuellement de permettre l'optimisation des stratégies de prise en charge péri-opératoire (chimiothérapies systémiques et intra-artérielles). Par conséquent, nous proposons une méta-analyse actualisée rapportant les résultats oncologiques après chirurgie pour MHCCR chez les patients *BRAF*-mut.

## 2. MATERIELS ET METHODES

Cette méta-analyse a été conduite selon la méthodologie « Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses » (PRISMA) (27).

### 2.1. Critères d'éligibilité.

#### 2.1.1. Critères d'inclusion.

Seules les études descriptives ou comparatives qui analysaient de manière prospective ou rétrospective les résultats oncologiques après résection complète de MHCCR chez des patients *BRAF*-mut ont été prises en compte. Le statut mutationnel *BRAF* pouvait avoir été obtenu à partir de prélèvements de la tumeur primitive et/ou des métastases hépatiques. Toutes les études rapportaient des données de SG et/ou de SSR suivant la résection hépatique.

#### 2.1.2. Critères d'exclusion.

Les études ne remplissant pas les critères d'inclusion et/ou ne permettant pas d'extraire ou de calculer des données nécessaires étaient exclues.

### 2.2. Sources d'information.

Une revue systématique de la littérature rapportant les résultats oncologiques après résection complète de MHCCR chez les patients *BRAF*-mut depuis 1975 a été effectuée. Les bases de données interrogées le 13 Octobre 2020 étaient : MEDLINE/ PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, the Web of Knowledge Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S) and Google Scholar databases. Les mots-clés

« Medical Subject Heading » (MeSH) utilisés étaient : « *BRAF* », « colorectal », et « liver metastases ». Tous les articles identifiés en doublons étaient triés. Aucun critère de langage n'a été appliqué.

### 2.3. Sélection des études.

Deux auteurs indépendants ont analysé les titres et résumés de l'ensemble des articles identifiés et ont exclu tous ceux considérés comme non-pertinents. Les articles potentiellement sélectionnables étaient ensuite lus dans leur intégralité pour ne garder que ceux remplissant les critères d'inclusion.

### 2.4. Recueil de données et données collectées.

Les données étaient extraites par un premier auteur, puis vérifiées par un second auteur. Les éventuels désaccords étaient résolus par la discussion et, si nécessaire, par l'intervention d'un troisième auteur indépendant.

Les données recueillies étaient les suivantes : nom du premier auteur, année de publication, taille de la population étudiée, « design » de l'étude, données démographiques, statut mutationnel *BRAF*, échantillons utilisés pour déterminer le statut mutationnel *BRAF*, localisation du primitif, statut ganglionnaire du primitif, caractéristiques des MHCCR (synchrones, métachrones, nombre, taille de la plus volumineuse lésion, caractère bilobaire), présence ou non d'une maladie extra-hépatique associée, administration d'une chimiothérapie péri-opératoire, marges de résection hépatique, durée de suivi après la chirurgie, SG et/ou SSR calculées à partir de la date de la chirurgie, et profils de récurrence.



## 2.5. Analyse statistique.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata software (version 15, StataCorp, College Station, TX) et « Comprehensive Meta-Analysis » (28). Cette méta-analyse a pris en compte la variabilité entre et au sein des études. Afin de prendre en compte la non-indépendance des données due à l'effet de l'étude, des modèles à effet aléatoire (29) ont été préférés aux tests statistiques habituels pour évaluer les risques relatifs (Hazard Ratio (HR) pour la survie globale et la survie sans récurrence, et Odds Ratio (OR) pour le statut ganglionnaire, le nombre de métastases, la localisation du primitif, les marges de résection hépatiques, la taille de la plus volumineuse lésion, le caractère synchrone ou métachrone des métastases, le caractère bilobaire, la présence d'une maladie extra-hépatique associée, les données de récurrence et les prévalences avec leurs intervalles de confiance à 95%. Concernant la SG et la SSR, la méthode indirecte a été utilisée (30). L'hétérogénéité dans les résultats a été étudiée à l'aide de Forest Plot et du test du  $I^2$ , qui est le test de référence pour mesurer l'importance de l'hétérogénéité entre les études. Les valeurs sont comprises entre 0% et 100% : l'hétérogénéité est considérée comme faible lorsque le résultat est inférieur à 25%, relative lorsque comprises entre 25 et 50%, et forte lorsque supérieures à 50% (31). Les biais de publication ont été évalués par les tests d'Egger, les funnel plot et les intervalles de confiance pour chaque méthode d'évaluation en raison de leur effet important sur l'hétérogénéité. Enfin, pour vérifier la robustesse des résultats, des analyses de sensibilité ont été réalisées permettant d'exclure les études inégalement réparties au niveau de la base du funnel plot.

## 2.6. Évaluation de la qualité méthodologique des études.

La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant l'échelle MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies) (32). Les résultats sont présentés dans le

### **Tableau I.**

## 2.7. Critères de jugements.

### 2.7.1. Critère de jugement principal.

Les critères de jugement principaux étaient la SG et la SSR calculées à partir de la date de la chirurgie hépatique, ainsi que les profils de récurrence.

### 2.7.2. Critères de jugement secondaires.

Les critères de jugement secondaires étaient : les données démographiques, la localisation du primitif, le statut ganglionnaire du primitif, les caractéristiques des MHCCR (synchrones, métachrones, nombre, taille de la plus volumineuse lésion, caractère bilobaire), la présence d'une maladie extra-hépatique associée, les marges de résection hépatique et l'administration d'une chimiothérapie péri-opératoire.

## 3. RESULTATS

### 3.1. Description des études.

Trois-cents vingt-sept études ont été identifiées. Trois-cents neuf études ont été exclues après examen du titre et du résumé, et 5 autres après l'étude détaillée du texte intégral. Les 13 études restantes remplissaient les critères d'inclusion et ont donc constitué la base de cette méta-analyse (6–8,10,11,13,14,16,22,33–36).

Ces 13 études ont été publiées entre 2012 et 2020, totalisant 5192 patients, inclus dans l'analyse (6–8,10,11,13,14,16,22,33–36). Parmi les patients inclus, 232 étaient *BRAF-mut*. Toutes ces études étaient rétrospectives et 10 étaient comparatives. Ces éléments sont résumés dans la **Figure 1**.

Les données collectées sont résumées dans le **Tableau II**.

### 3.2. Résultats sur les critères de jugement principaux.

#### 3.2.1. La survie globale.

Les données concernant la SG sont résumées dans le **Tableau III**. La méta-analyse sur la médiane de SG n'a pas été possible en raison du manque de données nécessaires à l'analyse par méthode indirecte (HR, IC 95%, *p* values).

En considérant les données de SG à 2 ans, 3 ans et 5 ans, une analyse groupée a montré que la SG était altérée chez les patients opérés de MHCCR *BRAF-mut* (OR = 1,981; IC 95% = [1,613 - 2,432]). En considérant uniquement les données de SG à 5 ans, disponibles pour 3 études (7,10,14), la SG à 5 ans était significativement altérée chez les patients opérés de

MHCCR *BRAF-mut* (OR = 2,7; IC 95% = [1,795 – 4,061];  $p < 0,001$ ;  $I^2 < 0,001\%$ ). Ces résultats sont présentés dans la **Figure 2**.

### 3.2.2. Récidive.

#### 3.2.2.1. Taux de récurrence et survie sans récurrence.

Les données concernant les taux de récurrence et la SSR sont résumées dans les **Tableaux II et III**. Tout comme pour la SG, la méta-analyse sur la médiane de SSR et la SSR à 5 ans n'a pas été possible du fait d'un manque de données.

L'analyse groupée sur les données disponibles à 3 ans et 5 ans a montré que la SSR était significativement altérée chez les patients opérés de MHCCR *BRAF-mut* (OR = 1,49 ; IC 95% = [1,01 - 2,21]). Les résultats sont présentés dans la **Figure 3**.

En prenant en compte les données de récurrence de 3 des études incluses (8,14,22), l'analyse groupée a montré que les patients opérés de MHCCR *BRAF-mut* avaient un risque significativement plus élevé de récurrence après chirurgie hépatique (OR = 0,40; IC 95% = [0,10 – 1,56];  $p = 0,186$ ;  $I^2 = 79\%$ ), avec des taux de récurrence allant de 66% à 91% (8,10,14,22,33). Les résultats sont présentés dans la **Figure 4**.

#### 3.2.2.2. Profils de récurrence.

Les données concernant les profils de récurrence sont présentées dans les **Tableaux II et III**. En considérant les données de 3 des études incluses (8,11,14), le risque de développer une récurrence hépatique après résection complète de MHCCR chez les patients *BRAF-mut* était significativement augmenté (OR = 0,42; IC 95% [0,18 - 0,98];  $p = 0,04$ ;  $I^2 = 30\%$ ), avec des taux de récurrence hépatique allant de 0 % à 58 %. Les résultats sont présentés dans la **Figure 5**.

De plus, en prenant en compte les données de 5 des études incluses (8,11,14,16,33), il a été retrouvé une tendance à l'augmentation de la prévalence des récurrences hépatiques chez les patients *BRAF*-mut (38% [25-51] versus 28% [9-52];  $p = 0,39$ ;  $I^2 = 95\%$ ). Les résultats sont présentés dans la **Figure 6**.

De la même manière, en analysant les données de 3 des études incluses (11,14,22), le risque de développer une récurrence extra-hépatique après résection complète de MHCCR chez les patients *BRAF*-mut était significativement augmenté (OR = 0,53; IC 95% [0,33 – 0,83];  $p = 0,006$ ;  $I^2 = 0\%$ ), avec des taux de récurrence extra-hépatique allant de 25 % à 100 %. Ces résultats sont présentés dans la **Figure 7**.

De plus, en prenant en compte les données de 5 des études incluses (11,14,16,22,33), il existait également une tendance à l'augmentation de la prévalence de récurrence extra-hépatique chez les patients *BRAF*-mut (46% [26-63] versus 32% [19-48]). Ces résultats sont présentés dans la **Figure 8**.

### 3.3. Résultats sur les critères de jugements secondaires.

Tous les résultats concernant l'analyse des critères de jugements secondaires sont résumés dans la **Figure 9**.

#### 3.3.1. Localisation du primitif.

En considérant les données de 6 études comparatives incluses (8,10,11,13,14,22), les patients opérés de MHCCR *BRAF*-mut étaient significativement plus fréquemment

diagnostiqués d'un cancer du côlon droit (OR = 0,33; IC 95% [0,19 – 0,58];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 43\%$ ).

Les résultats sont présentés dans les **Figures 9 et 10**.

De plus, l'analyse groupée de 8 des études incluses (6,8,10,11,13,14,22,33) a permis de mettre en évidence que la prévalence des patients présentant un cancer du côlon droit était significativement augmentée chez les patients *BRAF-mut* (53% [45-61] versus 24% [16-33];  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 94\%$ ). Les résultats sont présentés dans la **Figure 11**.

### 3.3.2. Atteinte ganglionnaire.

L'analyse de 6 études comparatives (8,11,13,14,22,34) a permis de montrer que les patients opérés de MHCCR *BRAF-mut* présentaient significativement plus fréquemment une atteinte ganglionnaire sur la tumeur primitive (OR = 0,50; IC 95% [0,30 – 0,83];  $p = 0,007$ ;  $I^2 = 38\%$ ). Les résultats sont présentés dans les **Figures 9 et 12**.

De plus, l'analyse groupée des résultats de 7 des études incluses (8,11,13,14,22,33,34) a montré que la prévalence des patients avec une atteinte ganglionnaire primitive était significativement augmentée chez les patients *BRAF-mut* (71% [61-81] versus 53% [43-63];  $p = 0,023$ ;  $I^2 = 92\%$ ). Les résultats sont présentés dans la **Figure 13**.

### 3.3.3. Nombre de métastases.

En considérant les données de 5 études comparatives (8,10,11,13,14), les patients opérés de MHCCR *BRAF-mut* présentaient significativement un plus grand nombre de métastases hépatiques que les patients *BRAF-wt* (OR = 0,51; IC 95% [0,31 – 0,83];  $p = 0,007$ ;  $I^2 = 12\%$ ). Les résultats sont présentés dans les **Figures 9 et 14**.

De plus, en considérant les résultats de 6 des études incluses (8,10,11,13,14,33), il existait une tendance à l'augmentation de la prévalence des métastases multiples chez les patients *BRAF*-mut (60% [39-80] versus 51% [39-63];  $p = 0,46$ ;  $I^2 = 93\%$ ). Les résultats sont présentés dans la **Figure 15**.

#### 3.3.4. Autres critères secondaires.

L'âge, le score ASA, le nombre exact de MHCCR et la taille de la plus grande lésion n'ont pas pu être analysés en raison du manque de données et/ou de trop faibles effectifs.

Le sexe, le taux de MHCCR > 50mm, le caractère bilobaire des MHCCR et le taux de marges de résection hépatique positives étaient comparables dans les deux groupes. Les résultats sont présentés dans la **Figure 9**.

Il existait une tendance à l'augmentation à la fois des taux de MHCCR synchrones (OR = 0,75 ; 95% IC [0,47 - 1,20];  $p = 0,262$ ;  $I^2 = 21,2\%$ ) et de maladie extra-hépatique associée (OR = 0,60; 95% IC [0,28 – 1,28];  $p = 0,33$ ;  $I^2 = 12,7\%$ ) au moment du diagnostic chez les patients *BRAF*-mut par rapport aux patients *BRAF*-wt. Les résultats sont présentés dans la **Figure 9**. Par ailleurs, les patients *BRAF*-mut avaient tendance à recevoir plus souvent une chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante que les patients *BRAF*-wt, mais ces différences n'étaient pas significatives. Les résultats sont présentés dans la **Figure 9**.

## 4. DISCUSSION

La pertinence de l'utilisation de la biologie tumorale comme facteur pronostique chez les patients atteints de CCR a récemment suscité un grand intérêt, en particulier pour la prédiction de la réponse à la chimiothérapie et des résultats oncologiques (37). Outre les facteurs clinico-pathologiques utilisés en routine (1,2,38,39), les biomarqueurs sont maintenant couramment utilisés comme facteurs prédictifs et pronostiques chez les patients présentant des MHCCR (37,40,41), mais la plupart d'entre eux n'ont pas été suffisamment étudiés pour impacter de façon significative la stratégie thérapeutique chez les patients résecables. Néanmoins, le statut mutationnel *RAS* est maintenant un facteur prédictif validé de la réponse tumorale aux chimiothérapies ayant pour cible le récepteur de l'EGFR (6,25,42–44). De plus, il est maintenant admis que les mutations *RAS* sont associées à une altération de la SG après résection hépatique (5,7,45), en particulier lorsqu'elles sont associées à d'autres facteurs de risque clinico-pathologiques (46), avec une SG comparable au CCR métastatique traité par chimiothérapie seule (47). De la même manière, la mutation *BRAF* est une anomalie génétique qui définit un sous-groupe de patients présentant un CCR avec un pronostic péjoratif, de par un comportement chimio-réfractaire et un profil clinico-pathologique particulier, avec des taux élevés d'atteinte ganglionnaire et péritonéale (23,48,49). En effet, les mutations *BRAF* ont été fortement associées à une altération de la SG chez les patients atteints de CCR métastatique traités par chimiothérapie seule (23–25), et les données actuellement disponibles soutiennent désormais également l'utilisation de la mutation *BRAF* comme biomarqueur prédictif négatif de l'activité des anticorps anti-récepteur de l'EGFR (17–19,50–52). Cependant, les données concernant l'impact de la mutation *BRAF* sur les résultats oncologiques après chirurgie pour MHCCR étaient rares chez ces patients pour



lesquels la chirurgie reste la seule chance de guérison et de survie à long terme, principalement basées sur de petites cohortes chirurgicales avec un suivi et des détails limités concernant la récurrence après chirurgie. Certaines études rapportent néanmoins des récurrences précoces, notamment au niveau extra-hépatique (20,21,53). Plus récemment, trois larges études multicentriques sur ce sujet ont été publiées (13,14,22), confirmant l'impact négatif des mutations *BRAF* sur la SG après résection hépatique pour MHCCR, mais mettant en évidence des disparités concernant à la fois la SSR et les profils de récurrence. Par conséquent, il est apparu nécessaire de mieux préciser la valeur pronostique des mutations *BRAF* à travers une méta-analyse actualisée rapportant les résultats oncologiques après résection hépatique pour MHCCR.

Cette méta-analyse, incluant les trois dernières études multicentriques aux plus larges effectifs rapportant les résultats oncologiques après chirurgie pour MHCCR *BRAF*-mut (13,14,22), a confirmé que les patients *BRAF*-mut constituent une faible proportion des patients sélectionnés pour la chirurgie, représentant seulement 4,4 % de cette population, moins que les 7-15 % de patients *BRAF*-mut rapportés chez l'ensemble des patients présentant un CCR métastatique (54–57). Cela reflète probablement le fait que les patients *BRAF*-mut atteints de MHCCR présentent plus fréquemment une maladie non-résécable (15,23,24,48), mais que ces patients sont aussi probablement sélectionnés de manière plus restrictive pour une chirurgie hépatique, même si il existait dans cette méta-analyse une tendance à l'augmentation des taux de maladie extra-hépatique associée au moment du diagnostic chez ces patients *BRAF*-mut. Ce travail montre également que les patients *BRAF*-mut ne présentent pas de profils clinico-pathologiques radicalement différents des patients *BRAF*-wt, avec seulement une certaine tendance à avoir plus de MHCCR synchrones et multiples, provenant

de tumeurs primitives plus volontiers latéralisées à droite et avec atteinte ganglionnaire. Par ailleurs, les mutations *BRAF* ne semblent pas être significativement associées à des marges de résection hépatique positives plus fréquentes comme cela fut suggéré après résection de MHCCR *KRAS*-mutées (58). Sans surprise, les analyses concernant la SG ont confirmé que la SG à 5 ans est significativement altérée chez les patients opérés de MHCCR *BRAF*-mut, avec une survie médiane allant de 7 à 52 mois alors qu'elle est de 19 à 88 mois pour les patients *BRAF*-wt, corroborant ainsi les résultats provenant des deux précédentes méta-analyses traitant du sujet (20,21). Néanmoins, une SSR altérée et des taux de récurrence plus élevés chez les patients opérés de MHCCR *BRAF*-mut semblent maintenant confirmés par cette nouvelle méta-analyse, avec une SSR pour les patients *BRAF*-mut et *BRAF*-wt allant respectivement de 3 à 21 mois et de 10 à 58 mois, associé à des taux plus élevés de récurrence hépatique et extra-hépatique. Ensemble, ces résultats confirment que la mutation *BRAF* est un biomarqueur pronostique péjoratif chez les patients opérés de MHCCR. Cependant, en se basant sur les données récentes et concordantes concernant la SG, il apparaît difficile de ne pas proposer une chirurgie chez les patients *BRAF*-mut présentant des MHCCR résécables, la SG des patients opérés restant supérieure à celle des patients traités par chimiothérapie seule (10-14 mois) (17,18,23–26). Par conséquent, sur les données actuelles, les patients *BRAF*-mut présentant des MHCCR résécables devraient être candidats à une chirurgie hépatique, à condition d'être sélectionnés de manière plus restrictive. Par ailleurs, chez ces patients, pourraient être envisagées des stratégies de chimiothérapies néoadjuvantes agressives, d'autant plus s'il existe d'autres facteurs de mauvais pronostic associés. Quoiqu'il en soit, ces patients doivent être informés du risque plus important de récurrence.

Bien que la chirurgie reste le traitement potentiellement curatif de référence chez les patients présentant des MHCCR, il est légitime de questionner la pertinence de la chirurgie, avec le risque de complications post-opératoires et l'altération de la qualité de vie qui lui sont associés, chez ces patients ayant un pronostic péjoratif, alors que les traitements systémiques modernes peuvent permettre une survie à long terme (59). Cette question est particulièrement pertinente lorsque des résections hépatiques étendues et extrêmes, associées à une morbi-mortalité post-opératoire significative (60–62), sont envisagées, situation dans laquelle la sélection des patients présentant des MHCCR qui pourraient réellement bénéficier de la chirurgie apparaît donc cruciale. De nos jours, peu d'outils validés sont disponibles pour définir avec précision quels patients présentant des MHCCR pourraient de bons candidats pour la chirurgie hépatique, et sont principalement basés sur des facteurs clinico-pathologiques, mais prenant maintenant également en compte la biologie tumorale (1,2,26,37–41,63,64). Les scores pronostiques les plus couramment utilisés pour soutenir le processus décisionnel incluent le stade TNM du primitif, le profil des MHCCR, la charge tumorale, le taux d'ACE, la présence d'une maladie extra-hépatique et le statut mutationnel *KRAS* (1,2,46). Chez les patients *BRAF* mutés opérés de MHCCR, une SG altérée a été associée à : une atteinte ganglionnaire initiale, un taux d'ACE >200 µg/L et un « clinical risk score » (1) supérieur ou égal à 4 (14). Sur les résultats de cette méta-analyse, le statut mutationnel *BRAF* devrait probablement être inclus dans d'autres scores pronostiques pour l'évaluation prospective des résultats oncologiques après chirurgie de résection des MHCCR, en combinaison avec les autres facteurs clinico-pathologiques, biologiques, radiologiques et moléculaires validés.

Cependant, malgré des tailles d'échantillons suffisantes pour effectuer les analyses, ces conclusions doivent être pondérées du fait de l'existence de biais potentiels. En effet, même si certaines données ont été collectées de manière prospective, les études incluses étaient toutes rétrospectives et menées sur des populations très hétérogènes, avec notamment des biais de sélection chez les patients *BRAF*-mut amenés à la chirurgie, mais aussi des disparités dans les critères d'inclusion, dans la définition d'une résection hépatique complète ou encore sur les stratégies de chimiothérapie péri-opératoire. De plus, le manque de données concernant les résultats oncologiques et l'hétérogénéité des paramètres d'évaluation de la survie doivent également être soulignés car ne permettant pas des analyses exhaustives, en particulier concernant la SG, la SSR et l'étude des profils de récurrence. De plus, le statut mutationnel *BRAF* a été obtenu à partir d'échantillons de MHCCR dans la plupart des études incluses mais, dans 3 des 13 études prises en compte, il a été obtenu à partir de la lésion primitive. Même si de nombreuses études ont montré une forte concordance entre les statuts mutationnels *BRAF* de la tumeur primitive et les métastases (65), certaines ont également montré des divergences génomiques entre le CCR primitif et les sites métastatiques (66) qui pourraient fausser l'interprétation des résultats. Enfin, en raison à la fois de la rareté des mutations *BRAF* chez les patients éligibles à une chirurgie pour MHCCR et du manque de données concernant les types de mutations *BRAF* dans les études incluses, les analyses de sous-groupes sur les résultats oncologiques prenant en compte les mutations *BRAF* V600E et non-V600E n'étaient pas possibles. En effet, les mutations non-V600E, qui représentent environ 20% des mutations *BRAF*, seraient associées à un meilleur pronostic chez les patients opérés de MHCCR (26), ce qui a récemment été confirmé avec une SG à 5 ans de 18 % après hépatectomie chez des patients V600E *BRAF*-mut(67). Néanmoins, les conclusions de cette méta-analyse reposent essentiellement sur des données d'études

comparatives, dont les trois plus larges portant sur le sujet, et doivent donc être prises en compte. Toutefois, d'autres études prospectives multicentriques avec des populations de patients homogènes, en particulier en ce qui concerne à la fois la sélection des patients *BRAF*-mut jugés éligibles à la chirurgie, mais aussi les protocoles de chimiothérapie péri-opératoire sont probablement nécessaires pour établir des conclusions solides.

## 5. CONCLUSION

En conclusion, cette méta-analyse a confirmé la faible proportion de la mutation *BRAF* parmi les patients opérés de MHCCR, mais également le pronostic péjoratif de ces patients avec une SG et une SSR altérées, et des taux plus élevés de récurrence hépatique et extra-hépatique. Il n'a pas été possible d'établir des profils clinico-pathologiques radicalement différents entre patients *BRAF*-mut et *BRAF*-wt, avec seulement une certaine tendance à plus de métastases hépatiques synchrones ayant pour origine des tumeurs coliques droites avec atteinte ganglionnaire. Cependant, même si les patients *BRAF*-présentent un plus mauvais pronostic, la présence de la mutation ne semble pas empêcher la possibilité d'une survie à long terme. Par conséquent, les patients *BRAF*-mut porteurs de MHCCR résécables doivent être proposés à une résection au même titre que les patients *BRAF*-wt, mais doivent probablement être sélectionnés de manière plus restrictive, et informés quant au risque de récurrence post-opératoire plus élevé. Par ailleurs, le statut mutationnel *BRAF* devrait probablement être intégré dans les futurs scores pronostiques afin de permettre une évaluation plus précise et personnalisée des résultats oncologiques attendus après une chirurgie pour MHCCR. Cependant, ces conclusions doivent être pondérées de par l'existence de biais potentiels dans ces analyses qui n'ont été réalisés qu'à partir d'études rétrospectives hétérogènes, et la réalisation d'études prospectives multicentriques de grande envergure est probablement nécessaire afin de pouvoir tirer des conclusions solides.

Clermont-Ferrand, le  
Pierre CLAVELOU

Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le 07/09/2021  
Le Président du Jury  
Pr Pezet D.

## 6. Références bibliographiques

1. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* sept 1999;230(3):309-18; discussion 318-321.
2. Brudvik KW, Jones RP, Giulianti F, Shindoh J, Passot G, Chung MH, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 2019;269(1):120-6.
3. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 27 juin 2002;417(6892):949-54.
4. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature.* 29 août 2002;418(6901):934.
5. Frankel TL, Vakiani E, Nathan H, DeMatteo RP, Kingham TP, Allen PJ, et al. Mutation location on the RAS oncogene affects pathologic features and survival after resection of colorectal liver metastases. *Cancer.* 15 2017;123(4):568-75.
6. Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, Azad NS, Diaz LA, Donehower RC, et al. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer.* 1 déc 2013;119(23):4137-44.
7. Vauthey J-N, Zimmitti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* oct 2013;258(4):619-26; discussion 626-627.
8. Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S, Aprile G, et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer.* 9 juin 2015;112(12):1921-8.
9. Shoji H, Yamada Y, Taniguchi H, Nagashima K, Okita N, Takashima A, et al. Clinical impact of c-MET expression and genetic mutational status in colorectal cancer patients after liver resection. *Cancer Sci.* août 2014;105(8):1002-7.
10. Teng H-W, Huang Y-C, Lin J-K, Chen W-S, Lin T-C, Jiang J-K, et al. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. *J Surg Oncol.* 1 août 2012;106(2):123-9.
11. Umeda Y, Nagasaka T, Mori Y, Sadamori H, Sun D-S, Shinoura S, et al. Poor prognosis of KRAS or BRAF mutant colorectal liver metastasis without microsatellite instability. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* févr 2013;20(2):223-33.
12. Kemeny NE, Chou JF, Capanu M, Gewirtz AN, Cercek A, Kingham TP, et al. KRAS mutation influences recurrence patterns in patients undergoing hepatic resection of colorectal metastases. *Cancer.* 15 déc 2014;120(24):3965-71.
13. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Kim Y, Wagner D, Sasaki K, et al. Association of BRAF Mutations With Survival and Recurrence in Surgically Treated Patients With Metastatic Colorectal Liver Cancer. *JAMA Surg.* 18 2018;153(7):e180996.
14. Gagnière J, Dupré A, Gholami SS, Pezet D, Boerner T, Gönen M, et al. Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases?: A Multi-institutional Analysis of 1497 Patients. *Ann Surg.* janv 2020;271(1):147-54.
15. Kadowaki S, Kakuta M, Takahashi S, Takahashi A, Arai Y, Nishimura Y, et al. Prognostic value of KRAS and BRAF mutations in curatively resected colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 28 janv 2015;21(4):1275-83.

16. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 1 août 2014;120(15):2316-24.
17. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 oct 2014;20(20):5322-30.
18. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(9):1746-53.
19. Morris V, Overman MJ, Jiang Z-Q, Garrett C, Agarwal S, Eng C, et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. sept 2014;13(3):164-71.
20. Tosi F, Magni E, Amatu A, Mauri G, Bencardino K, Truini M, et al. Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(3):e153-63.
21. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Galvano A, Vincenzi B, Russo A. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. mars 2016;99:150-7.
22. Bachet J-B, Moreno-Lopez N, Vigano L, Marchese U, Gelli M, Raoux L, et al. BRAF mutation is not associated with an increased risk of recurrence in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2019;106(9):1237-47.
23. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2009;27(35):5931-7.
24. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 15 oct 2011;117(20):4623-32.
25. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2011;29(15):2011-9.
26. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, Schrock AB, Rankin A, Zhang BY, et al. Non-V600 BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2017;35(23):2624-30.
27. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 1 janv 2015;4:1.
28. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Comprehensive Meta-Analysis Version 3*, Biostat, Englewood, NJ 2013. 2013.
29. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials*. nov 2015;45(Pt A):139-45.



30. Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes - Williamson - 2002 - Statistics in Medicine - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.1303>
31. Higgins: Measuring inconsistency in meta-analyses - Google Scholar [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Measuring%20inconsistency%20in%20meta-analyses&publication\\_year=2003&author=J.P.%20Higgins&author=S.G.%20Thompson&author=J.J.%20Deeks&author=D.G.%20Altman](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Measuring%20inconsistency%20in%20meta-analyses&publication_year=2003&author=J.P.%20Higgins&author=S.G.%20Thompson&author=J.J.%20Deeks&author=D.G.%20Altman)
32. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* sept 2003;73(9):712-6.
33. Deshwar A, Margonis GA, Andreatos N, Barbon C, Wang J, Buettner S, et al. Double KRAS and BRAF Mutations in Surgically Treated Colorectal Cancer Liver Metastases: An International, Multi-institutional Case Series. *Anticancer Res.* 2018;38(5):2891-5.
34. Lin Q, Jian M, Niu Z-C, Xu P-P, Zheng P, Xu J-M. Prognostic impact of KRAS and BRAF mutations in patients who underwent simultaneous resection for initially resectable colorectal liver metastases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(12):5981-91.
35. Lin Q, Ye Q, Zhu D, Wei Y, Ren L, Ye L, et al. Determinants of long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastases. *PloS One.* 2014;9(8):e105747.
36. Løes IM, Immervoll H, Sorbye H, Angelsen J-H, Horn A, Knappskog S, et al. Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *Int J Cancer.* 01 2016;139(3):647-56.
37. Marks KM, West NP, Morris E, Quirke P. Clinicopathological, genomic and immunological factors in colorectal cancer prognosis. *Br J Surg.* 2018;105(2):e99-109.
38. Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, DeMatteo R, D'Angelica M, Weiser M, et al. A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* févr 2008;247(2):282-7.
39. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* janv 2008;247(1):125-35.
40. Lo Nigro C, Ricci V, Vivenza D, Granetto C, Fabozzi T, Miraglio E, et al. Prognostic and predictive biomarkers in metastatic colorectal cancer anti-EGFR therapy. *World J Gastroenterol.* 14 août 2016;22(30):6944-54.
41. Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P, Sforza V, Ciardiello D, et al. Present and future of metastatic colorectal cancer treatment: A review of new candidate targets. *World J Gastroenterol.* 14 juill 2017;23(26):4675-88.
42. Mise Y, Day RW, Vauthey J-N, Brudvik KW, Schwarz L, Prakash L, et al. After Pancreatectomy, the "90 Days from Surgery" Definition Is Superior to the "30 Days from Discharge" Definition for Capture of Clinically Relevant Readmissions. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* janv 2016;20(1):77-84; discussion 84.
43. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 12 sept 2013;369(11):1023-34.

44. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2008;26(10):1626-34.
45. Stremtizer S, Stift J, Gruenberger B, Tamandl D, Aschacher T, Wolf B, et al. KRAS status and outcome of liver resection after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab. *Br J Surg.* nov 2012;99(11):1575-82.
46. Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, Kim Y, Andreatos N, Rezaee N, et al. Genetic And Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg.* août 2018;105(9):1210-20.
47. Passot G, Denbo JW, Yamashita S, Kopetz SE, Chun YS, Maru D, et al. Is hepatectomy justified for patients with RAS mutant colorectal liver metastases? An analysis of 524 patients undergoing curative liver resection. *Surgery.* 2017;161(2):332-40.
48. Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1 mars 2011;104(5):856-62.
49. Loupakis F, Moretto R, Aprile G, Muntoni M, Cremolini C, Iacono D, et al. Clinico-pathological nomogram for predicting BRAF mutational status of metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 12 janv 2016;114(1):30-6.
50. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* mars 2015;51(5):587-94.
51. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 9 juin 2015;112(12):1888-94.
52. van Brummelen EMJ, de Boer A, Beijnen JH, Schellens JHM. BRAF Mutations as Predictive Biomarker for Response to Anti-EGFR Monoclonal Antibodies. *The Oncologist.* juill 2017;22(7):864-72.
53. Pikoulis E, Margonis GA, Andreatos N, Sasaki K, Angelou A, Polychronidis G, et al. Prognostic Role of BRAF Mutations in Colorectal Cancer Liver Metastases. *Anticancer Res.* 2016;36(9):4805-11.
54. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2 juill 2009;361(1):98-9.
55. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2010;28(3):466-74.
56. Tie J, Gibbs P, Lipton L, Christie M, Jorissen RN, Burgess AW, et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation. *Int J Cancer.* 1 mai 2011;128(9):2075-84.
57. Strickler JH, Wu C, Bekaii-Saab T. Targeting BRAF in metastatic colorectal cancer: Maximizing molecular approaches. *Cancer Treat Rev.* nov 2017;60:109-19.
58. Yamashita S, Chun YS, Kopetz SE, Vauthey J-N. Biomarkers in colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2018;105(6):618-27.
59. Ruers TJM, Joosten JJ, Wiering B, Langenhoff BS, Dekker HM, Wobbes T, et al. Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* mars 2007;14(3):1161-9.

60. Dupré A, Lefranc A, Buc E, Delpero JR, Quenet F, Passot G, et al. Use of bioresorbable membranes to reduce abdominal and perihepatic adhesions in 2-stage hepatectomy of liver metastases from colorectal cancer: results of a prospective, randomized controlled phase II trial. *Ann Surg.* juill 2013;258(1):30-6.
61. Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, Wirsching A, Lesurtel M, Clavien P-A. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *Br J Surg.* déc 2016;103(13):1768-82.
62. Lam VWT, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, Richardson AJ. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB.* juill 2013;15(7):483-91.
63. Shur J, Orton M, Connor A, Fischer S, Moulton C-A, Gallinger S, et al. A clinical-radiomic model for improved prognostication of surgical candidates with colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 3 déc 2019;
64. Simpson AL, Doussot A, Creasy JM, Adams LB, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Computed Tomography Image Texture: A Noninvasive Prognostic Marker of Hepatic Recurrence After Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* sept 2017;24(9):2482-90.
65. Vakiani E, Janakiraman M, Shen R, Sinha R, Zeng Z, Shia J, et al. Comparative genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 août 2012;30(24):2956-62.
66. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, Gambi V, Sarnataro CS, Gambacorta M, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2008;26(25):4217-9.
67. Kobayashi S, Takahashi S, Takahashi N, Masuishi T, Shoji H, Shinozaki E, et al. Survival Outcomes of Resected BRAF V600E Mutant Colorectal Liver Metastases: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. *Ann Surg Oncol.* 13 juill 2020;

## 7. ANNEXES

Supplemental table 1. MINORS: Methodological Items for Non-Randomized studies score.														
	Teng et al.	Vauthey et al.	Umeda et al.	Karagounis et al.	Yaeger et al.	Lin et al.	Schirripa et al.	Loes et al.	Deshwar et al.	Lin et al.	Margonis et al.	Bachet et al.	Gagnière et al.	
1. A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	
2. Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion)	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	
3. Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2	2	
4. Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	
5. Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events	2	2	2	1	1	2	2	2	1	2	2	1	2	
7. Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8. Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Additional criteria in the case of comparative study</i>														
9. An adequate control group: having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data	0	0	0	0	0	-	0	-	-	0	0	0	0	
10. Contemporary groups: control and studied group should be managed during the same time period (no historical comparison)	2	2	2	2	2	-	2	-	-	2	2	2	2	
11. Baseline equivalence of groups: the groups should be similar regarding the criteria other than the studied endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the results	1	2	1	2	2	-	2	-	-	2	2	2	2	
12. Adequate statistical analyses: whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk	2	2	2	2	2	-	2	-	-	2	2	2	2	
<b>TOTAL SCORE</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	

Items are scored as follows: 0, not reported; 1, reported but inadequate; or 2, reported and adequate

**Tableau I.** Échelle MINORS: Methodological Items for Non- Randomized studies Score.

<i>Characteristics</i>	<i>Teng et al.</i>	<i>Vauthey et al.</i>	<i>Umeda et al.</i>	<i>Karagkounis et al.</i>	<i>Yaeger et al.</i>	<i>Lin et al.</i>	<i>Schirripa et al.</i>	<i>Loes et al.</i>	<i>Deshwar et al.</i>	<i>Lin et al.</i>	<i>Margonis et al.</i>	<i>Bachet et al.</i>	<i>Gagnière et al.</i>
<b>Year</b>	2012	2013	2013	2013	2014	2014	2015	2016	2018	2018	2018	2019	2020
<b>Type of study</b>	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
<b>Comparative study</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Population</b>													
<i>BRAF-wt</i>	286 (98%)	191 (99%)	97 (97%)	198 (98%)	201 (90%)	140 (10%)	297 (96%)	154 (94%)	816 (99%)	129 (93%)	806 (95%)	183 (74%)	1462 (98%)
<i>BRAF-mut</i>	6 (2%)	2 (1%)	3 (3%)	4 (2%)	23 (10%)	14 (9%)	12 (4%)	10 (6%)	4 (1%)	10 (7%)	43 (5%)	66 (26%)	35 (2%)
<b>Tissue of origin</b>	Liver 100%	Liver 100%	Liver 100%	Liver 100%	Liver or CRC	Liver 100%	CRC (17.5%), Liver (16.5%), Both (66%)	Liver 100%	Liver or CRC	CRC 100%	Liver or CRC	Liver or CRC	Liver or CRC
<b>Male patients</b>													
<i>BRAF-wt</i>	174 (60%)	-	53 (28%)	-	-	-	185 (62%)	-	-	74 (57%)	311 (39%)	105 (57%)	813 (57%)
<i>BRAF-mut</i>	3 (50%)	-	2 (67%)	-	-	-	7 (58%)	-	4 (100%)	7 (70%)	16 (37%)	30 (45%)	19 (54%)
<b>Age</b>													
<i>BRAF-wt</i>	-	-	-	59	-	-	-	-	-	-	-	61.8 +/- 12.2	49.5 +/- 6.2
<i>BRAF-mut</i>	53.5 +/- 9.3	-	64 +/- 6.7	71	-	-	-	-	63.5 +/- 5.7	-	-	63.9 +/- 11.9	63.5 +/- 10.4
<b>Primary CRC location</b>													
<i>BRAF-wt</i>													
Left colon	123 (43%)	-	41 (42%)	-	-	-	135 (46%)	-	-	-	202 (25%)	96 (52%)	563 (39%)
Right colon	71 (25%)	-	19 (20%)	51 (26%)	-	-	80 (27%)	-	-	-	83 (10%)	54 (30%)	488 (33%)
Rectum	92 (32%)	-	37 (38%)	-	-	-	80 (27%)	-	-	36 (28%)	174 (65%)	33(18%)	336 (23%)
<i>BRAF-mut</i>													
Left colon	2 (33%)	-	2 (67%)	-	-	-	3 (25%)	-	2 (50%)	-	7 (16%)	29 (44%)	9 (26%)
Right colon	4 (67%)	-	1 (23%)	3 (75%)	-	-	7 (58%)	-	1 (25%)	-	27 (63%)	29 (44%)	19 (54%)
Rectum	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-	-	2 (17%)	-	1 (25%)	6 (60%)	6 (14%)	8 (12%)	7 (20%)
<b>Primary positive LN</b>													
<i>BRAF-wt</i>	-	-	31 (32%)	-	-	-	197 (66%)	-	-	80 (62%)	307 (38%)	116 (63%)	807 (55%)
<i>BRAF-mut</i>	-	-	0 (0%)	-	-	-	10 (83%)	-	3 (75%)	6 (60%)	31 (72%)	48 (78%)	25 (71%)
<b>Synchronous CRLM</b>													
<i>BRAF-wt</i>	159 (56%)	-	46 (47%)	-	-	140 (100%)	198 (67%)	-	-	129 (100%)	251 (31%)	145 (79%)	794 (54%)
<i>BRAF-mut</i>	4 (67%)	-	0 (0%)	-	-	14 (100%)	10 (83%)	-	2 (50%)	10 (100%)	15 (35%)	52 (79%)	27 (77%)
<b>Multiple CRLM</b>													
<i>BRAF-wt</i>	184 (64%)	-	47 (48%)	-	-	-	166 (56%)	-	-	-	255 (32%)	-	779 (53%)
<i>BRAF-mut</i>	4 (67%)	-	2 (67%)	-	-	-	7 (6%)	-	1 (25%)	-	19 (44%)	-	29 (83%)
<b>Largest CRLM &gt; 50mm</b>													
<i>BRAF-wt</i>	-	-	24 (25%)	-	-	-	58 (20%)	-	-	36 (28%)	-	-	329 (23%)
<i>BRAF-mut</i>	-	-	1 (33%)	-	-	-	4 (33%)	-	0 (0%)	3 (30%)	-	-	5 (14%)

<b>Bilobar CRLM</b>													
<i>BRAF</i> -wt	54 (19%)	-	37 (38%)	-	-	-	108 (36%)	-	-	-	-	96 (52%)	-
<i>BRAF</i> -mut	1 (17%)	-	1 (33%)	-	-	-	3 (25%)	-	1 (25%)	-	-	32 (48%)	-
<b>Extrahepatic disease</b>													
<i>BRAF</i> -wt	60 (2%)	-	10 (10%)	-	-	-	26 (9%)	-	-	0 (0%)	39 (5%)	0 (0%)	138 (9%)
<i>BRAF</i> -mut	1 (17%)	-	0 (0%)	-	-	-	2 (17%)	-	0 (0%)	0 (0%)	6 (14%)	0 (0%)	1 (3%)
<b>Positive liver margin</b>													
<i>BRAF</i> -wt	33 (12%)	-	-	-	-	-	49 (16%)	-	-	0 (0%)	48 (6%)	33 (18%)	109 (7%)
<i>BRAF</i> -mut	1 (17%)	-	0 (0%)	-	2 (9%)	-	2 (17%)	-	1 (25%)	0 (0%)	4 (9%)	8 (12%)	2 (6%)
<b>Recurrence</b>													
<i>BRAF</i> -wt													
Hepatic	-	-	25 (26%)	-	-	-	135 (45%)	-	-	-	-	-	209 (14%)
Extrahepatic	-	-	39 (40%)	-	8 (4%)	-	-	-	-	-	-	34 (19%)	582 (40%)
<i>BRAF</i> -mut													
Hepatic	-	-	0 (0%)	-	-	-	7 (60%)	-	2 (50%)	-	-	-	13 (37%)
Extrahepatic	-	-	3 (100%)	-	11 (48%)	-	-	-	1 (25%)	-	-	21 (31%)	18 (52%)

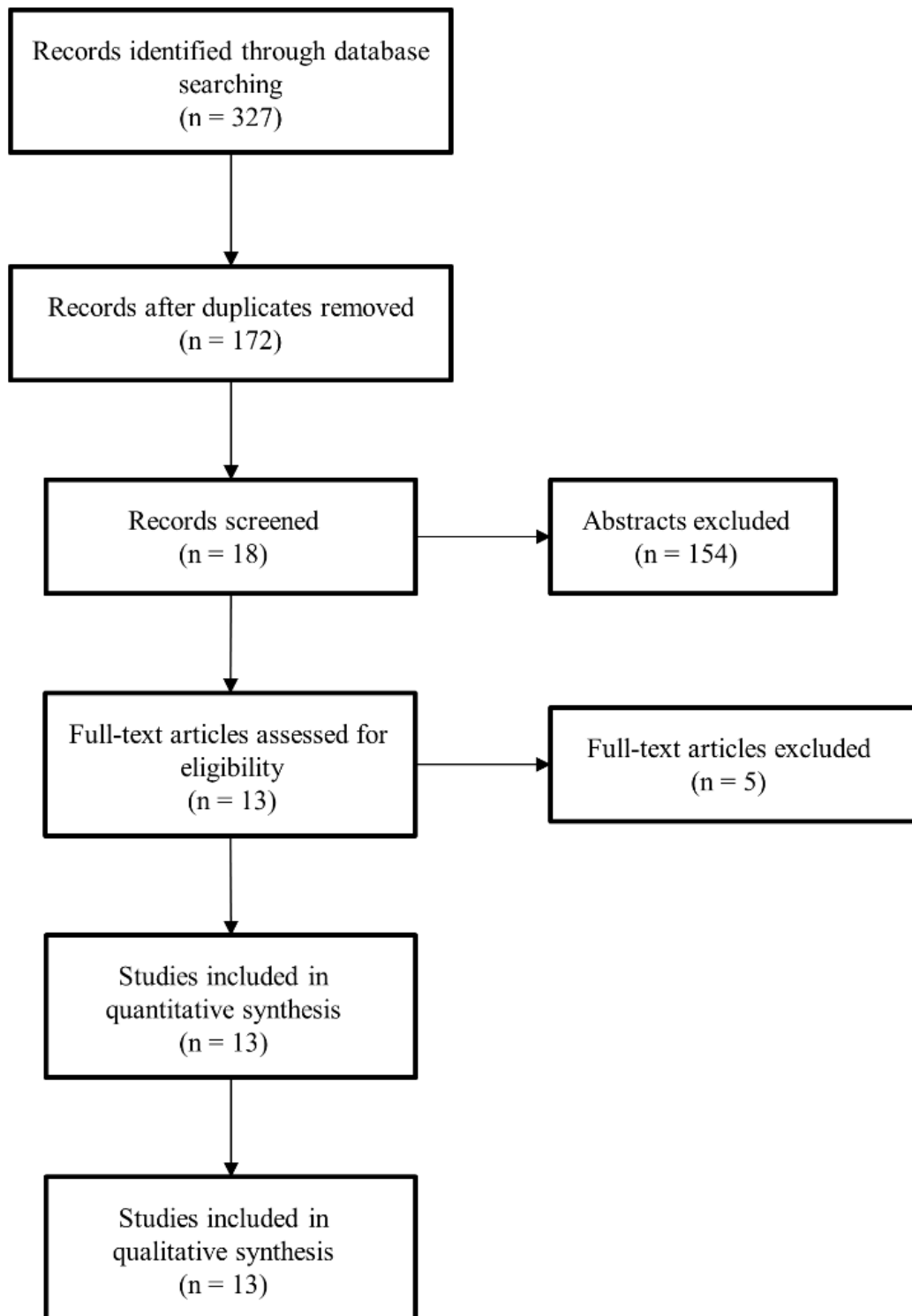
\*Values in the table are numbers of patients (percentages) or mean +/- standard deviation unless otherwise indicated  
*BRAF*-mut, *BRAF*-mutated; *BRAF*-wt, *BRAF*-wild type; CRC, Colorectal cancer; LN, Lymph-nodes; CRLM, Colorectal liver metastases

**Tableau II.** Données collectées selon le statut mutationnel *BRAF*.

<i>Studies</i>	<b>OS</b>								<b>RFS</b>					
	<i>Median OS</i>		<i>5-year OS</i>		<i>3-year OS</i>		<i>2-year OS</i>		<i>Median RFS</i>		<i>5-year RFS</i>		<i>3-year RFS</i>	
	<i>BRAF-mut</i>	<i>BRAF-wt</i>	<i>BRAF-mut</i>	<i>BRAF-wt</i>	<i>BRAF-mut</i>	<i>BRAF-wt</i>	<i>BRAF-mut</i>	<i>BRAF-wt</i>	<i>BRAF-mut</i>	<i>BRAF-wt</i>	<i>BRAF-mut</i>	<i>BRAF-wt</i>	<i>BRAF-mut</i>	<i>BRAF-wt</i>
Teng et al.	8,2	19,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vauthey et al.	-	-	44,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Umeda et al.	-	-	0	59,1	0	70,8	-	-	-	-	0	26,1	0	33
Karagkounis et al.	25,4	70,7	-	-	25	68	-	-	-	-	-	-	-	-
Yaeger et al.	-	-	-	-	-	-	61	86	7,4	11	-	-	-	-
Lin et al.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schirripa et al.	22,6	63,3	0	-	-	-	-	-	5,7	14,4	0	-	-	-
Loes et al	16	49	-	-	-	-	-	-	3	16	-	-	-	-
Deshwar et al.	7,2	-	0	-	0	-	-	-	11,7	-	0	-	-	-
Lin et al	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-
Margonis et al.	26	60	-	-	-	-	-	-	9,9	-	-	-	-	-
Bachet et al	52,7	-	-	-	54	82,9	-	-	13	10	-	-	19	27,8
Gagnière et al.	47,2	88,5	37	67	51	80	-	-	21,2	59	8	35	14	47

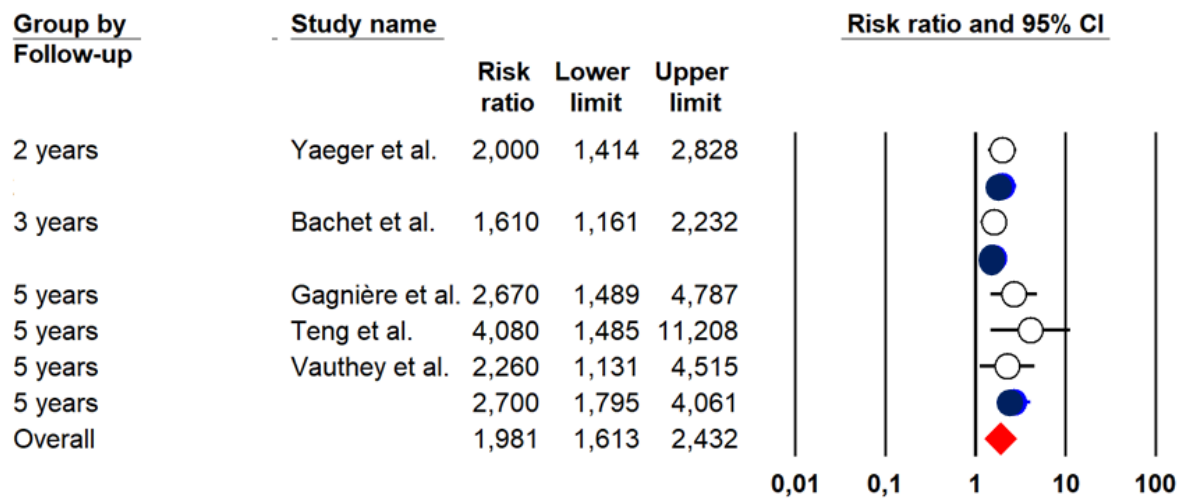
\*Values in the table are median [min-max] in months or percentages  
OS, Overall survival; RFS, Recurrence-free survival; *BRAF*-mut, *BRAF*-mutated; *BRAF*-wt, *BRAF*-wild type

**Tableau III.** Survie globale et survie sans récurrence selon le statut mutationnel *BRAF*.

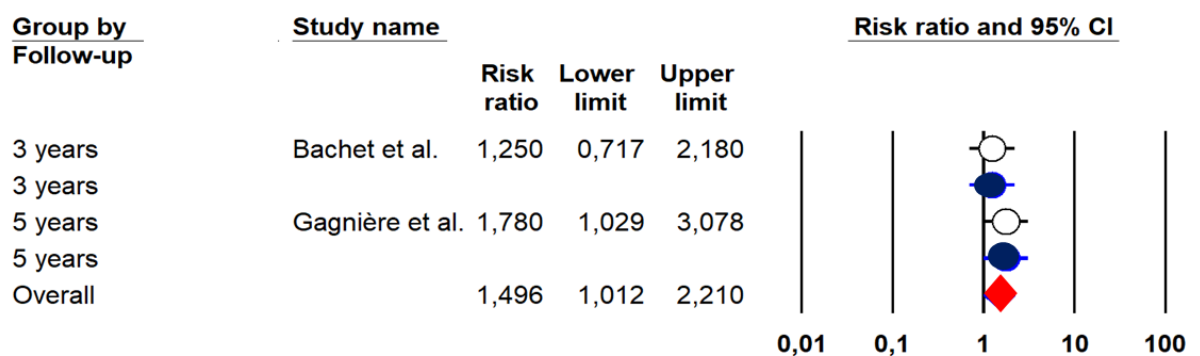


**Figure 1.** Méthodologie de la sélection des études.

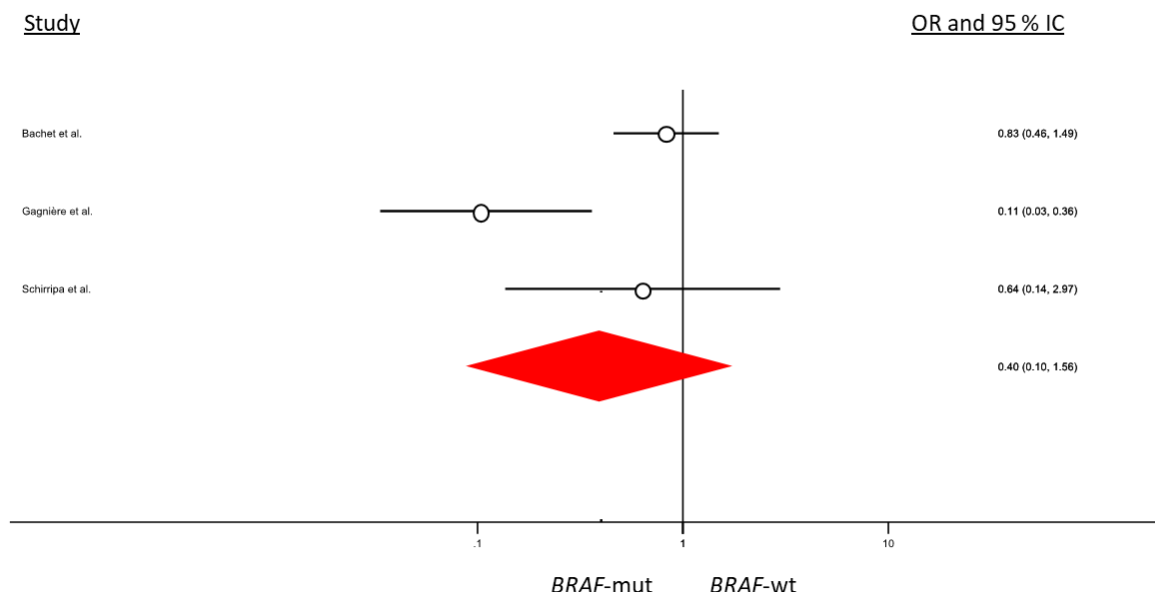




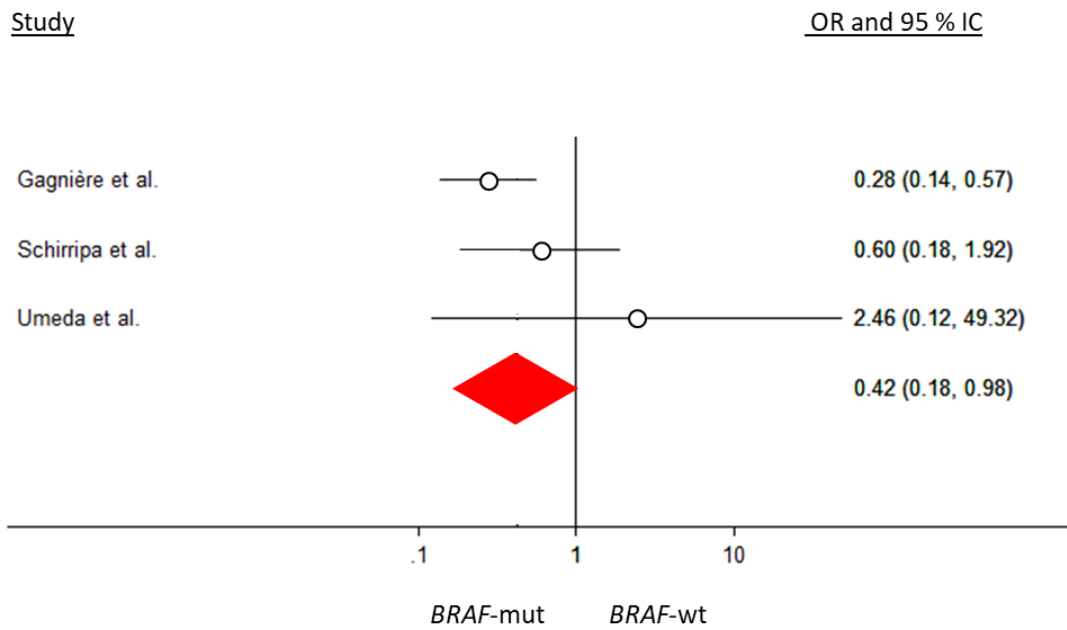
**Figure 2.** Résultats concernant la survie globale selon le statut mutationnel *BRAF*.



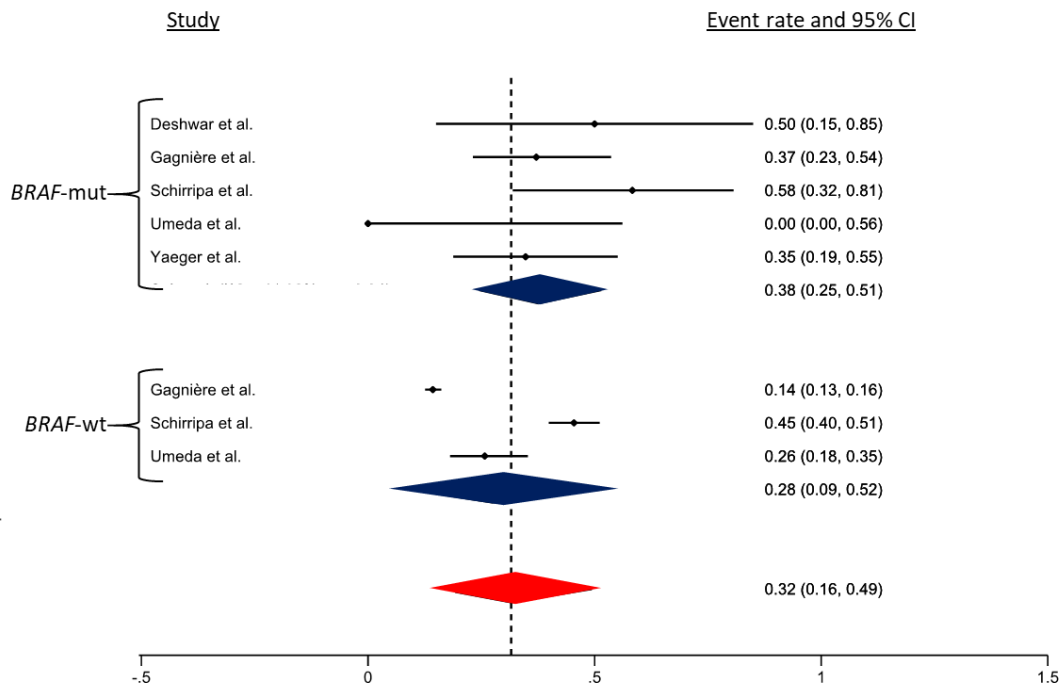
**Figure 3.** Résultats concernant la survie sans récurrence selon le statut mutationnel *BRAF*.



**Figure 4.** Résultats concernant la récurrence selon le statut mutationnel *BRAF*.

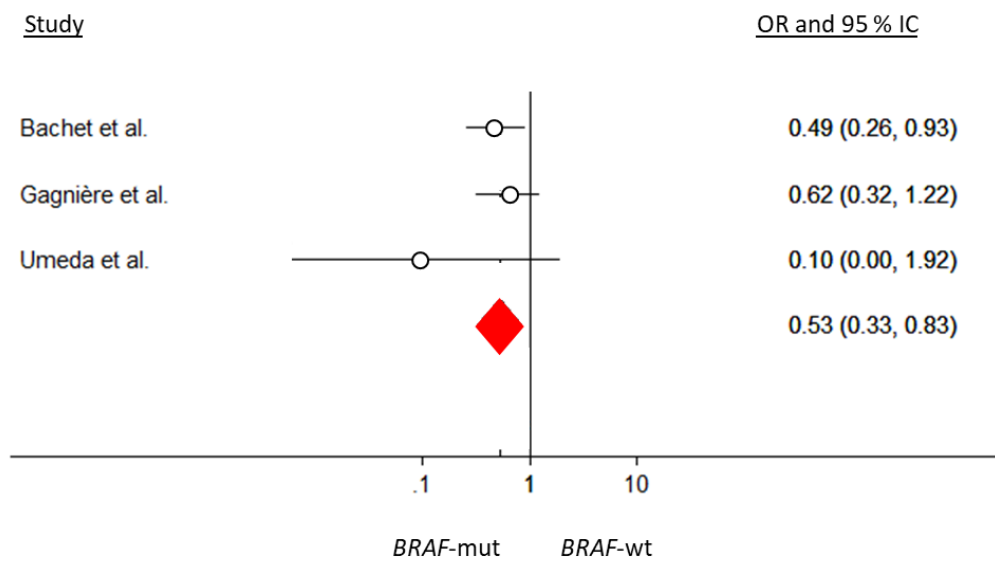


**Figure 5.** Résultats concernant la récurrence hépatique selon le statut mutationnel *BRAF*.

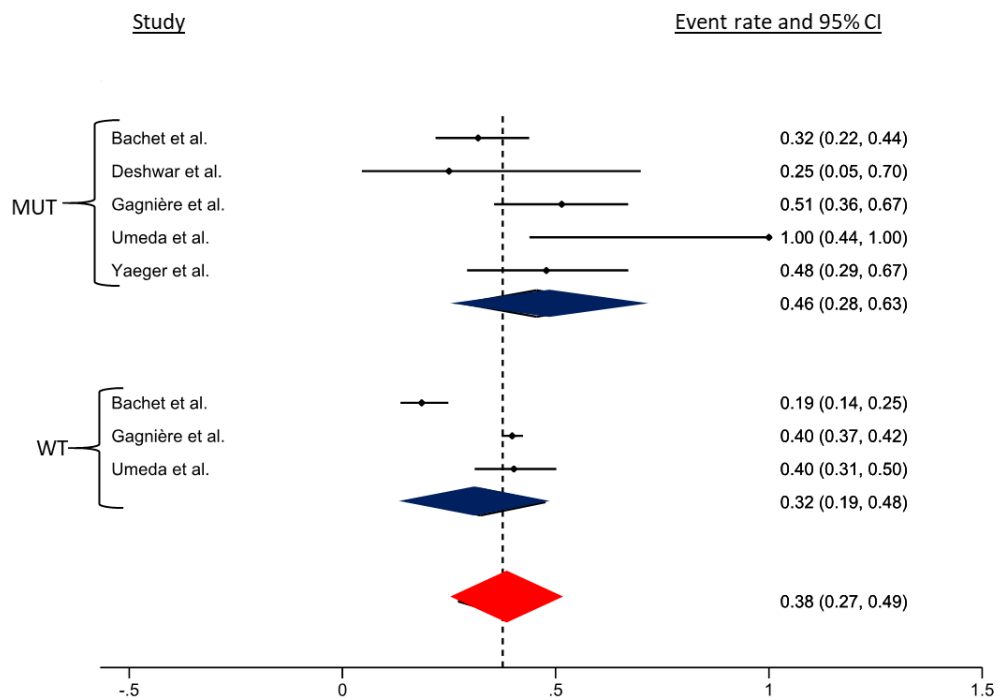


**Figure 6.** Analyse de prévalence concernant la récurrence hépatique selon le statut mutationnel

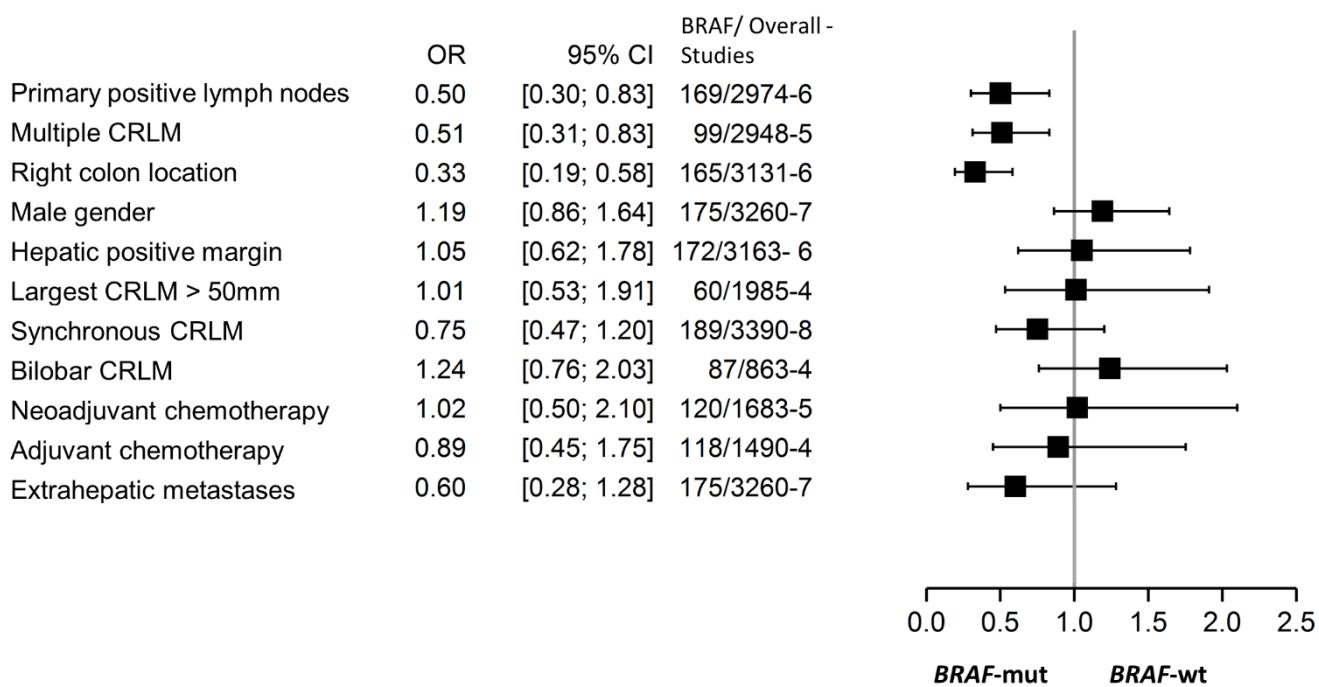
*BRAF*.



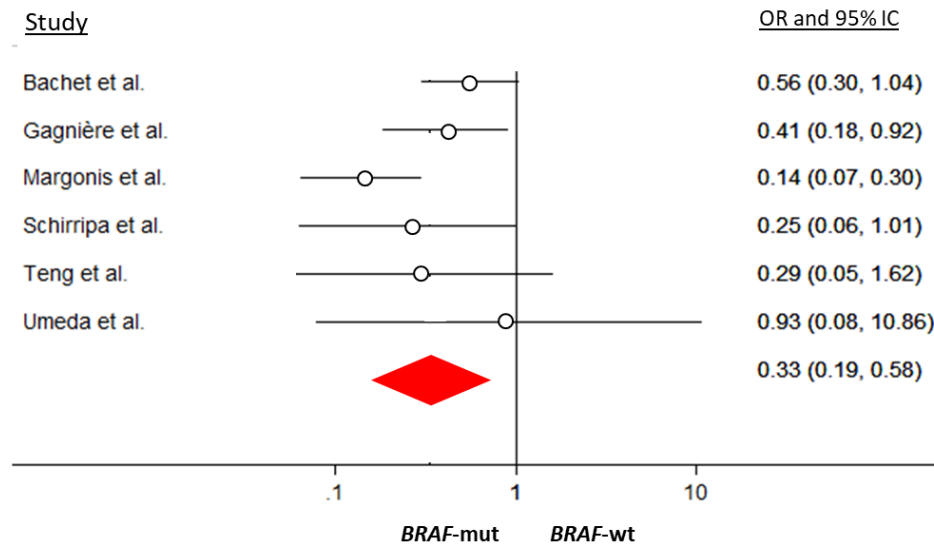
**Figure 7.** Résultats concernant la récurrence extra-hépatique selon le statut mutationnel *BRAF*.



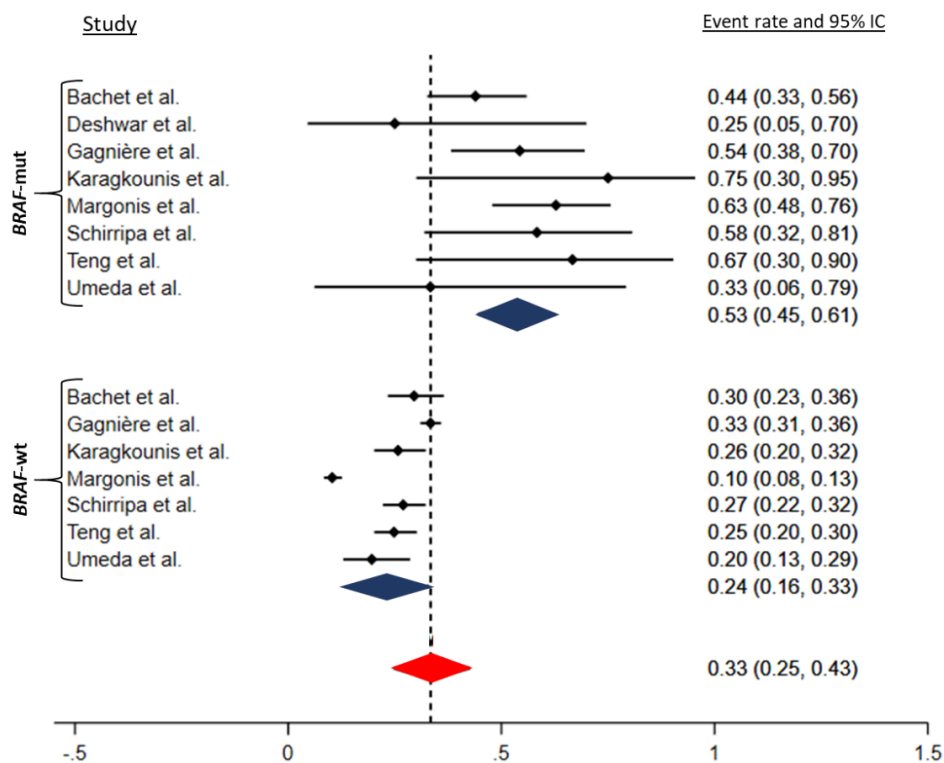
**Figure 8.** Analyse de prévalence concernant la récurrence extra-hépatique selon le statut mutationnel *BRAF*.



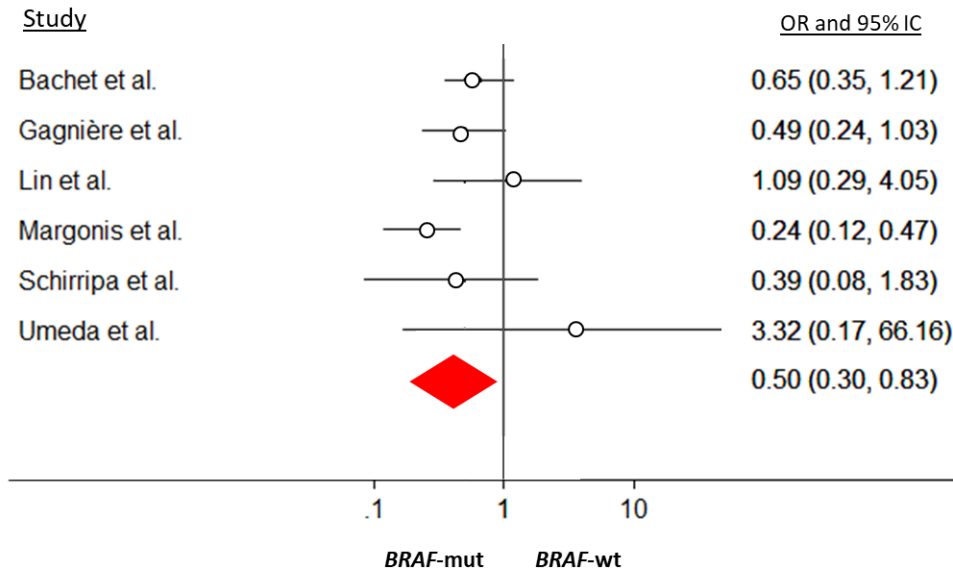
**Figure 9.** Résultats concernant les critères de jugements secondaires selon le statut mutationnel *BRAF*.



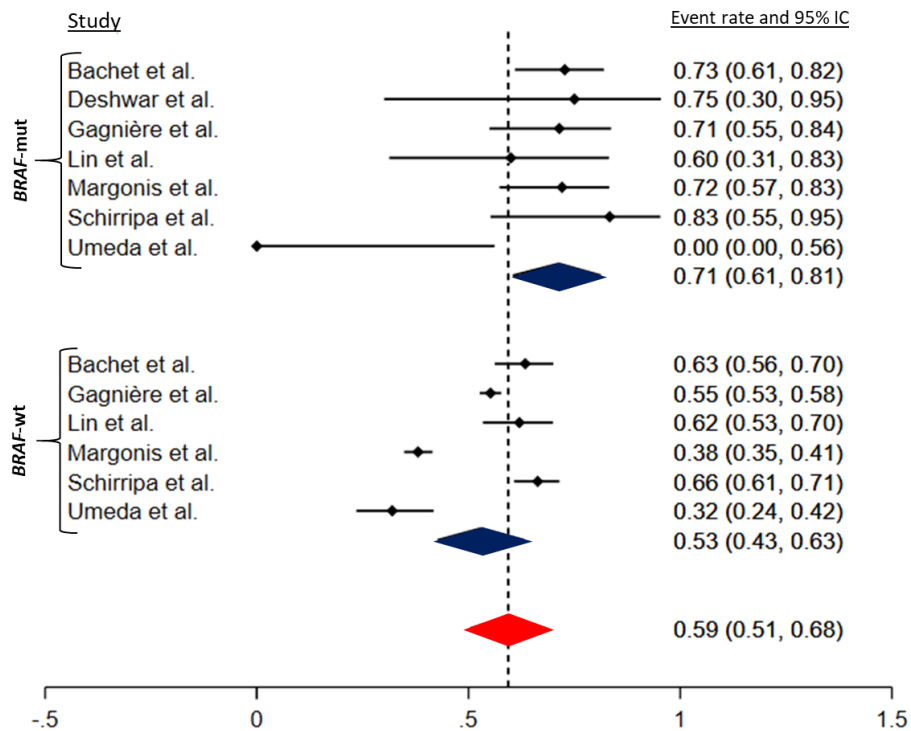
**Figure 10.** Résultats concernant la localisation de la tumeur primitive selon le statut mutationnel *BRAF*.



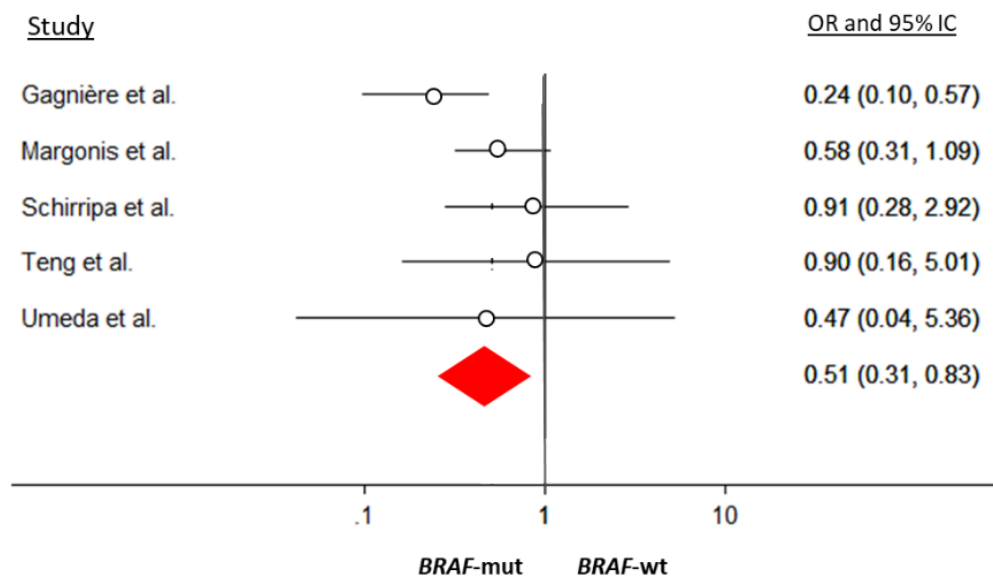
**Figure 11.** Analyse de prévalence concernant la localisation de la tumeur primitive selon le statut mutationnel *BRAF*.



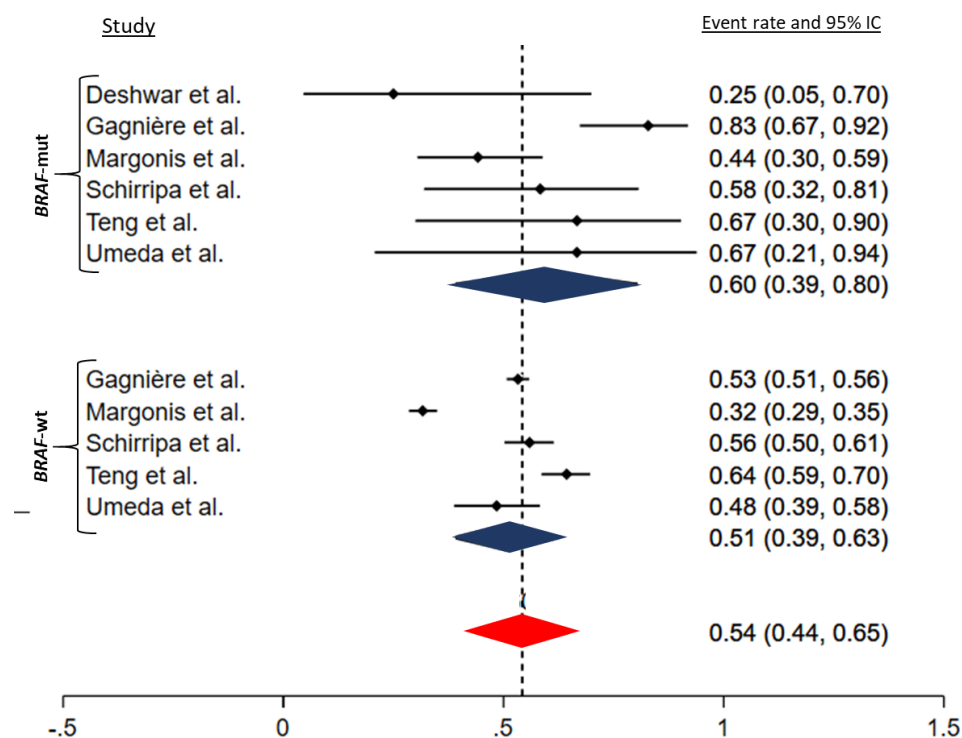
**Figure 12.** Résultats concernant le statut ganglionnaire du primitif selon le statut mutationnel *BRAF*.



**Figure 13.** Analyse de prévalence concernant le statut ganglionnaire du primitif selon le statut mutationnel *BRAF*.

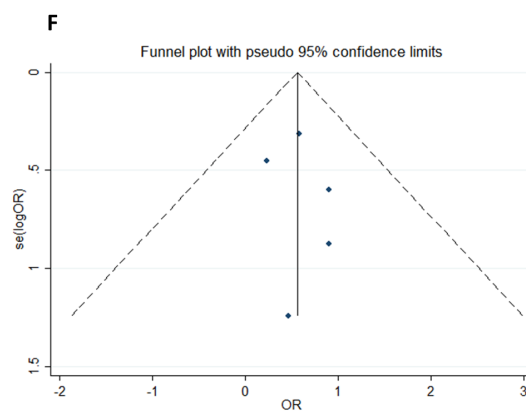
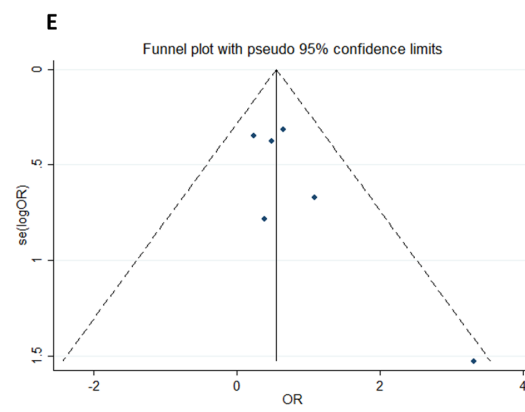
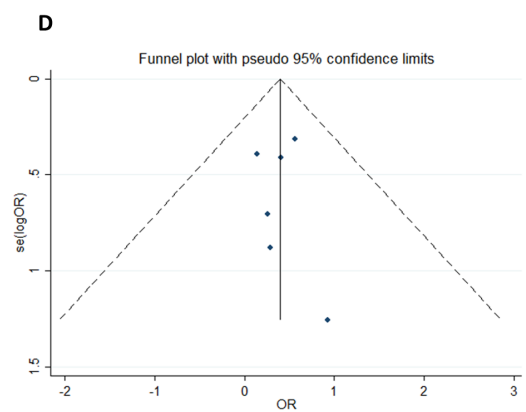
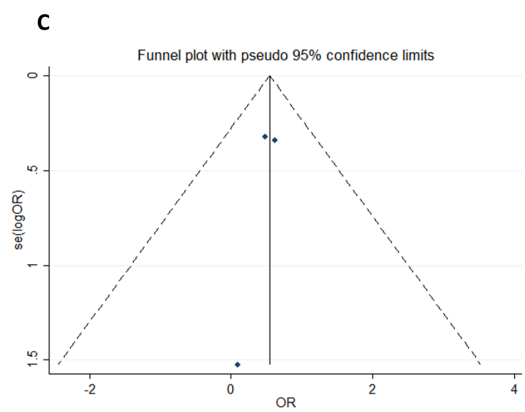
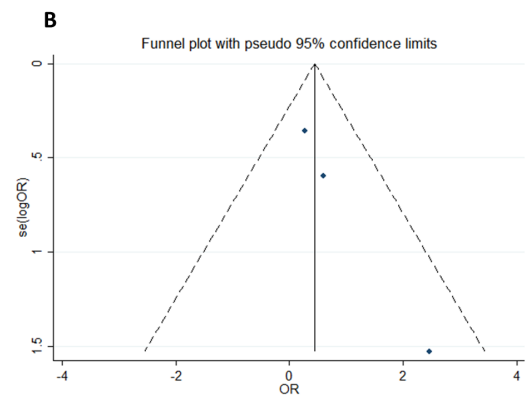
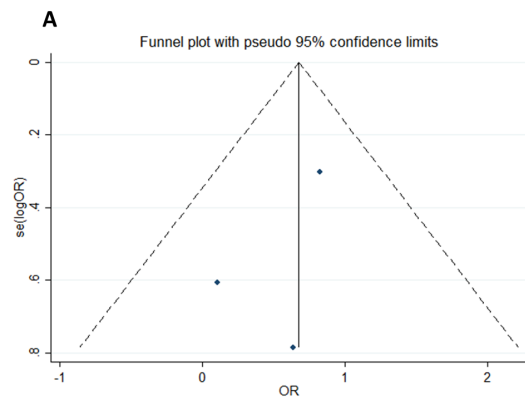


**Figure 14.** Résultats concernant la présence de métastases hépatiques multiples selon le statut mutationnel *BRAF*.



**Figure 15.** Analyse de prévalence concernant la présence de métastases hépatiques multiples selon le statut mutationnel *BRAF*.





**Supplément 1.** Funnel plot sur les critères de jugement principaux et secondaires (A. récurrence, B. récurrence hépatique, C. récurrence extra hépatique, D. tumeur primitive du colon droit, E. ganglions lymphatiques primaires positifs, F. MHCCR multiples)



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Surgical Oncology

journal homepage: [www.ejso.com](http://www.ejso.com)

## Impact of *BRAF* mutations on clinical outcomes following liver surgery for colorectal liver metastases: An updated meta-analysis

Laurence Gau<sup>a</sup>, Mathieu Ribeiro<sup>a</sup>, Bruno Pereira<sup>b</sup>, Karine Poirot<sup>a</sup>, Aurélien Dupré<sup>c</sup>, Denis Pezet<sup>a,d</sup>, Johan Gagnière<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Digestive and Hepatobiliary Surgery, University Hospital of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

<sup>b</sup> Biostatistics, Direction de La Recherche Clinique et de L'Innovation, University Hospital of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

<sup>c</sup> Department of Surgery, Léon Bérard Cancer Center, Lyon, France

<sup>d</sup> U1071 INSERM, Université Clermont-Auvergne, Clermont-Ferrand, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Accepted 25 May 2021

Available online xxx

#### Keywords:

Colorectal liver metastases

Surgery

*BRAF*

Hepatectomy

Prognosis

### ABSTRACT

**Background:** Data regarding clinical outcomes of patients undergoing hepatic resection for *BRAF*-mutated colorectal liver metastases (CRLM) are scarce. Most of the studies report an impaired median overall survival (OS) in *BRAF*-mutated patients, but controversial Results regarding both recurrence-free survival (RFS) and recurrence patterns. The purpose of this updated meta-analysis was to better precise the impact of *BRAF* mutations on clinical outcomes following liver surgery for CRLM study, especially on recurrence.

**Methods:** A systematic literature review was performed to identify articles reporting clinical outcomes including both OS and RFS, recurrence patterns, and clinicopathological details of patients who underwent complete liver resection for CRLM, stratified according to *BRAF* mutational status.

**Results:** Thirteen retrospective studies, including 5192 patients, met the inclusion criteria. The analysis revealed that both OS (OR = 1.981; 95% CI = [1.613–2.432]) and RFS (OR = 1.49; 95% CI [1.01–2.21]) were impaired following liver surgery for CRLM in *BRAF*-mutated patients. Risks of both hepatic (OR = 0.42; 95% CI [0.18–0.98]) and extrahepatic recurrences (OR = 0.53; 95% CI [0.33–0.83]) were significantly higher in *BRAF*-mutated patients. These patients tended to have higher rates of right-sided colon primary tumors, primary positive lymph nodes, and multiple CRLM.

**Conclusions:** This meta-analysis confirms that *BRAF* mutations impair both OS and RFS following liver surgery. Therefore, *BRAF* mutational status should probably be included in further prognostic scores for the assessment of the expected clinical outcomes following surgery for CRLM.

© 2021 Elsevier Ltd, BASO – The Association for Cancer Surgery, and the European Society of Surgical Oncology. All rights reserved.

### Introduction

These past decades, the prognostic relevance of tumor genomics has generated great interest in patients with colorectal cancer liver metastases (CRLM), and tumor-related genomic alterations are now commonly used as biomarkers supplementing well-known clinicopathological prognostic factors [1,2]. Especially, the role of b-viral oncogene (*BRAF*) mutations as new prognosis factors in patients with CRLM has recently been investigated.

Although *BRAF* mutations are found in up to 15% of all colorectal cancer (CRC) patients [3,4], it is a pretty rare condition among patients undergoing surgery for CRLM, ranging from 0.6% to 5.5% [5–14], probably because a large proportion of patients with *BRAF*-mutated (*BRAF*-mut) CRLM present with associated unresectable extrahepatic disease at diagnosis [15,16]. Therefore, if the negative prognostic impact of *BRAF* mutations among all patients with metastatic CRC being treated with palliative chemotherapy has been well documented [17–19], scarce data regarding clinical outcomes of patients undergoing hepatic resection for *BRAF*-mut CRLM were available until recently, mainly based on very small surgical cohorts with limited follow-up and details regarding recurrence, and were reported in meta-analysis [20,21]. However, since the latest meta-analysis on the topic, the three largest multi-

\* Corresponding author. Department of Digestive and Hepatobiliary Surgery, Estaing University Hospital, 1, place Lucie et Raymond Aubrac, 63000, Clermont-Ferrand, France.

E-mail address: [jgagniere@chu-clermontferrand.fr](mailto:jgagniere@chu-clermontferrand.fr) (J. Gagnière).

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.039>

0748-7983/© 2021 Elsevier Ltd, BASO – The Association for Cancer Surgery, and the European Society of Surgical Oncology. All rights reserved.

Please cite this article as: L. Gau, M. Ribeiro, B. Pereira *et al.*, Impact of *BRAF* mutations on clinical outcomes following liver surgery for colorectal liver metastases: An updated meta-analysis, *European Journal of Surgical Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.039>

institutional relevant studies on this topic have been published [13,14,22], totaling more than 140 patients who underwent surgery for *BRAF*-mut CRLM, thus showing particular CRLM profiles in *BRAF*-mut patients and demonstrating an impaired median overall survival (OS) in these *BRAF*-mut patients (26–52 months) compared to *BRAF* wild-type (*BRAF*-wt) patients (60–81 months), but also highlighting controversial Results regarding both recurrence-free survival (RFS) and recurrence patterns.

Based on these recent concordant data regarding OS, it appears difficult not to propose surgery for resectable CRLM patients exhibiting *BRAF* mutations, median OS for *BRAF*-mut patients undergoing surgery for CRLM being still higher than median OS reported in *BRAF*-mut metastatic CRC treated with chemotherapy alone (10–14 months) [17,18,23–26]. However, given the rarity of *BRAF* mutations in patients undergoing surgery for CRLM, these findings should probably be confirmed in a meta-analysis, especially regarding RFS and recurrence patterns, in order to better precise the prognostic value of *BRAF* mutations in these settings, and to eventually optimize both systemic and hepatic arterial infusional perioperative chemotherapy strategies. Therefore, we present herein an updated meta-analysis reporting clinical outcomes following hepatectomy for *BRAF*-mut CRLM.

## Methods

All aspects of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement were followed [27].

### Eligibility criteria

#### Inclusion criteria

We considered only descriptive or comparative studies that retrospectively or prospectively reported clinical outcomes following complete resection of *BRAF*-mut CRLM. *BRAF* mutational status could have been obtained by genetic testing from primary CRC and/or resected CRLM specimens (Table 1). All included studies reported data on OS and/or RFS following liver resection.

#### Exclusion criteria

Studies were excluded from the analysis if they did not meet the inclusion criteria or if it was not possible to extract or calculate appropriate data from the published Results.

### Information sources and search

A systematic literature search with predefined search terms that reported clinical outcomes following complete resection of *BRAF*-mut CRLM was carried out from 1975 in MEDLINE/PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, the Web of Knowledge Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S) and Google Scholar databases on 13 October 2020. The following Medical Subject Heading (MeSH) terms and/or text words: "*BRAF*", "colorectal", "liver metastases" were used. All identified articles were screened for cross-references. Language restrictions were not applied.

### Study selection

Two authors independently assessed the titles or abstracts of all identified studies and excluded any articles considered irrelevant. The full-text articles of potentially relevant studies were assessed independently by the two authors to determine if they met the inclusion criteria.

### Data collection process

One author extracted the data from the included studies and a second author checked the extracted data. Disagreements were solved through discussion and, if necessary, by involving an independent third author.

### Data items

The following data were extracted: first author name, year of publication, samples sizes, study design, demographics, *BRAF* mutational status, specimens used to determine *BRAF* mutational status, primary CRC location, primary tumor nodal status, baseline characteristics of CRLM (timing, number, largest size, associated extrahepatic disease), administration and modalities of perioperative chemotherapy, liver resection margins, median follow-up after CRLM resection, OS and/or RFS from the date of liver surgery, and recurrence patterns. Data reporting the race/ethnicity distribution of all study participants were not available.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed with Stata software (version 15, StataCorp, College Station, TX) and Comprehensive Meta-Analysis [28]. The meta-analysis took account of between- and within-study variability. To address the non-independence of data due to study effect, random-effects models [29] were preferred to the usual statistical tests to assess risk ratios (hazard ratios for OS and RFS, and odds-ratios for primary tumor nodal status, number of CRLM, primary CRC location, liver resection margins, size of the largest CRLM, timing of CRLM, presence of bilobar CRLM, associated extrahepatic disease and recurrence patterns) and prevalence, and their 95% confidence intervals. For the meta-analysis on both OS and RFS, indirect method was conducted [30]. Heterogeneity in the study Results was assessed by forest plots and the  $I^2$  statistic, which is the most common metric for measuring the magnitude of between-study heterogeneity and is easily interpretable.  $I^2$  values range between 0% and 100% and are typically considered low for 25%, modest for 25%–50%, and high for 50% [31]. Publication bias was assessed by Egger's tests, funnel plots and confidence intervals for each assessment method one at a time owing to their great effect on heterogeneity. Finally, to check the robustness of the results, sensitivity analyses were performed which excluded studies that were not evenly distributed around the base of the funnel.

#### Assessment of Methodological Quality of the Included Studies.

The included studies were assessed for their methodological quality using the Methodological Index for Non-randomized Studies [32] (Supplemental Figure 1).

### Types of outcome measures and definitions

#### Primary outcomes

Primary outcomes were both OS and RFS calculated from the date of CRLM resection, and recurrence patterns.

#### Secondary outcomes

Secondary outcomes were demographics, primary CRC location, primary CRC nodal status, baseline characteristics of CRLM (timing, number, largest size, and laterality), presence of associated extrahepatic disease, liver resection margins, and perioperative chemotherapy.

**Table 1**  
Data collected from the included studies, according to *BRAF* mutation status\*.

Characteristics	Teng et al.	Vauthey et al.	Umeda et al.	Karakounis et al.	Yaeger et al.	Lin et al.	Schirripa et al.	Loes et al.	Deshwar et al.	Lin et al.	Margonis et al.	Bachet et al.	Gagnière et al.
Year	2012	2013	2013	2013	2014	2014	2015	2016	2018	2018	2018	2019	2020
Type of study	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Comparative study	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Population													
<i>BRAF</i> -wt	286 (98%)	191 (99%)	97 (97%)	198 (98%)	201 (90%)	140 (10%)	297 (96%)	154 (94%)	816 (99%)	129 (93%)	806 (95%)	183 (74%)	1462 (98%)
<i>BRAF</i> -mut	6 (2%)	2 (1%)	3 (3%)	4 (2%)	23 (10%)	14 (9%)	12 (4%)	10 (6%)	4 (1%)	10 (7%)	43 (5%)	66 (26%)	35 (2%)
Tissue of origin	Liver 100%	Liver 100%	Liver 100%	Liver 100%	Liver or CRC	Liver 100%	CRC (17.5%), Liver (16.5%), Both (66%)	Liver 100%	Liver or CRC	CRC 100%	Liver or CRC	Liver or CRC	Liver or CRC
Male patients													
<i>BRAF</i> -wt	174 (60%)	–	53 (28%)	–	–	–	185 (62%)	–	–	74 (57%)	311 (39%)	105 (57%)	813 (57%)
<i>BRAF</i> -mut	3 (50%)	–	2 (67%)	–	–	–	7 (58%)	–	4 (100%)	7 (70%)	16 (37%)	30 (45%)	19 (54%)
Age													
<i>BRAF</i> -wt	–	–	–	59	–	–	–	–	–	–	–	63.9± 11.9	49.5± 6.2
<i>BRAF</i> -mut	53.5±9.3	–	64±6.7	71	–	–	–	–	63.5±5.7	–	–	63.9± 11.9	63.5±10.4
Primary CRC location													
<i>BRAF</i> -wt													
Left colon	123 (43%)	–	41 (42%)	–	–	–	135 (46%)	–	–	–	202 (25%)	96 (52%)	563 (39%)
Right colon	71 (25%)	–	19 (20%)	51 (26%)	–	–	80 (27%)	–	–	–	83 (10%)	54 (30%)	488 (33%)
Rectum	92 (32%)	–	37 (38%)	–	–	–	80 (27%)	–	–	36 (28%)	174 (65%)	33 (18%)	336 (23%)
<i>BRAF</i> -mut													
Left colon	2 (33%)	–	2 (67%)	–	–	–	3 (25%)	–	2 (50%)	–	7 (16%)	29 (44%)	9 (26%)
Right colon	4 (67%)	–	1 (23%)	3 (75%)	–	–	7 (58%)	–	1 (25%)	–	27 (63%)	29 (44%)	19 (54%)
Rectum	0 (0%)	–	0 (0%)	–	–	–	2 (17%)	–	1 (25%)	6 (60%)	6 (14%)	8 (12%)	7 (20%)
Primary positive LN													
<i>BRAF</i> -wt	–	–	31 (32%)	–	–	–	197 (66%)	–	–	80 (62%)	307 (38%)	116 (63%)	807 (55%)
<i>BRAF</i> -mut	–	–	0 (0%)	–	–	–	10 (83%)	–	3 (75%)	6 (60%)	31 (72%)	48 (78%)	25 (71%)
Synchronous CRLM													
<i>BRAF</i> -wt	159 (56%)	–	46 (47%)	–	–	140 (100%)	198 (67%)	–	–	129 (100%)	251 (31%)	145 (79%)	794 (54%)
<i>BRAF</i> -mut	4 (67%)	–	0 (0%)	–	–	14 (100%)	10 (83%)	–	2 (50%)	10 (100%)	15 (35%)	52 (79%)	27 (77%)
Multiple CRLM													
<i>BRAF</i> -wt	184 (64%)	–	47 (48%)	–	–	–	166 (56%)	–	–	–	255 (32%)	–	779 (53%)
<i>BRAF</i> -mut	4 (67%)	–	2 (67%)	–	–	–	7 (6%)	–	1 (25%)	–	19 (44%)	–	29 (83%)
Largest CRLM > 50 mm													
<i>BRAF</i> -wt	–	–	24 (25%)	–	–	–	58 (20%)	–	–	36 (28%)	–	–	329 (23%)
<i>BRAF</i> -mut	–	–	1 (33%)	–	–	–	4 (33%)	–	–	3 (30%)	–	–	5 (14%)
Bilobar CRLM													
<i>BRAF</i> -wt	54 (19%)	–	37 (38%)	–	–	–	108 (36%)	–	–	–	–	96 (52%)	–
<i>BRAF</i> -wt	1 (17%)	–	1 (33%)	–	–	–	3 (25%)	–	1 (25%)	–	–	32 (48%)	–

(continued on next page)



Table 1 (continued)

Characteristics	Teng et al. 2012	Vaithy et al. 2013	Umeda et al. 2013	Kangskounis et al. 2013	Yeager et al. 2014	Lih et al. 2014	Schirripa et al. 2015	Loes et al. 2016	Deshwar et al. 2018	Lih et al. 2018	Margonis et al. 2018	Bachet et al. 2019	Cognigni et al. 2020
Year	2012	2013	2013	2013	2014	2014	2015	2016	2018	2018	2018	2019	2020
Type of study	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Extrahepatic disease													
BRAF-wt	60 (2%)	—	10 (10%)	—	—	—	26 (9%)	—	—	0 (0%)	39 (5%)	0 (0%)	138 (9%)
BRAF-mut	1 (17%)	—	0 (0%)	—	—	—	2 (17%)	—	0 (0%)	0 (0%)	6 (14%)	0 (0%)	1 (3%)
Positive liver margin													
BRAF-wt	33 (12%)	—	—	—	—	—	49 (16%)	—	—	0 (0%)	48 (6%)	33 (18%)	109 (7%)
BRAF-mut	1 (17%)	—	0 (0%)	—	2 (9%)	—	2 (17%)	—	1 (25%)	0 (0%)	4 (9%)	8 (12%)	2 (6%)
Recurrence													
BRAF-wt	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hepatic	—	—	25 (26%)	—	—	—	135 (45%)	—	—	—	—	—	209 (14%)
Extrahepatic	—	—	39 (40%)	—	8 (4%)	—	—	—	—	—	—	34 (19%)	582 (40%)
BRAF-mut	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hepatic	—	—	0 (0%)	—	—	—	7 (60%)	—	2 (50%)	—	—	—	13 (37%)
Extrahepatic	—	—	3 (100%)	—	11 (48%)	—	—	—	1 (25%)	—	—	21 (31%)	18 (52%)

\*Values in the table are numbers of patients (percentages) or mean ± standard deviation unless otherwise indicated. BRAF-wt, BRAF-wild type; BRAF-mut, BRAF-mutated; CRC, Colorectal cancer; LN, Lymph-nodes; CRLM, Colorectal liver metastases.

Results

Three hundred and twenty-seven articles were identified. Three hundred and nine studies were excluded following title and abstract review, and 5 further studies were excluded after evaluation of the full text in details. There were 13 remaining studies that fulfilled the inclusion criteria and formed the basis of this analysis [6–8,10,11,13,14,16,22,33–36].

Description of studies

Thirteen studies were published between 2012 and 2020, totalizing 5192 patients included in this analysis [6–8,10,11,13,14,22,33–36]. Among these included patients, 232 underwent hepatectomy for BRAF-mut CRLM (4.4%). These studies were all retrospective, and 10 were comparative.

Results of methodological quality assessment

The Results of the methodological quality assessment [32] of all included studies are described in Fig. 1.

Data collected from included studies

Data collected from the included studies are summarized in Table 1.

Results of meta-analysis on primary outcomes

Overall survival

Data regarding OS are summarized in Table 2. Meta-analysis on median OS was not possible due to the lack of data necessary to perform meta-analysis of censored data, especially by indirect method (HR, 95% CI and *p* values).

Considering data regarding 5-year, 3-year and 2-year OS, a pooled analysis showed that OS was impaired in patients undergoing hepatectomy for BRAF-mut CRLM (OR = 1.981; 95% CI = [1.613–2.432]) (Fig. 2A). Considering data regarding 5-year OS specifically, that were available for 3 of the included comparative studies [7,10,14], 5-year OS was significantly impaired in patients undergoing hepatectomy for BRAF-mut CRLM (OR = 2.7; 95% CI = [1.795–4.061]; *p* < 0.001; *I*<sup>2</sup> < 0,001%) (Fig. 2A).

Recurrence rates and recurrence-free survival

Data regarding recurrence rates and RFS are summarized in Tables 1 and 2. Meta-analysis on both median and 5-year RFS were not possible due to the lack of data necessary to perform meta-analysis of censored data, especially by indirect method (HR, 95% CI and *p* values).

Considering data regarding 5-year and 3-year RFS, a pooled analysis showed that RFS was significantly impaired in patients undergoing hepatectomy for BRAF-mut CRLM (OR = 1.49; 95% CI = [1.01–2.21]) (Fig. 2B).

Moreover, considering data from 3 included comparative studies [8,14,22], a pooled analysis showed that patients undergoing hepatectomy for BRAF-mut CRLM had a significantly higher risk of recurrence following liver resection (OR = 0.40; 95% CI = [0.10–1.56]; *p* = 0.186; *I*<sup>2</sup> = 79%), with recurrence rates ranging from 66% to 91% [8,10,14,22,33] (Fig. 2C).

Recurrence patterns

Data regarding recurrence patterns are summarized in Table 1. Considering data from 3 included comparative studies [8,11,14], the

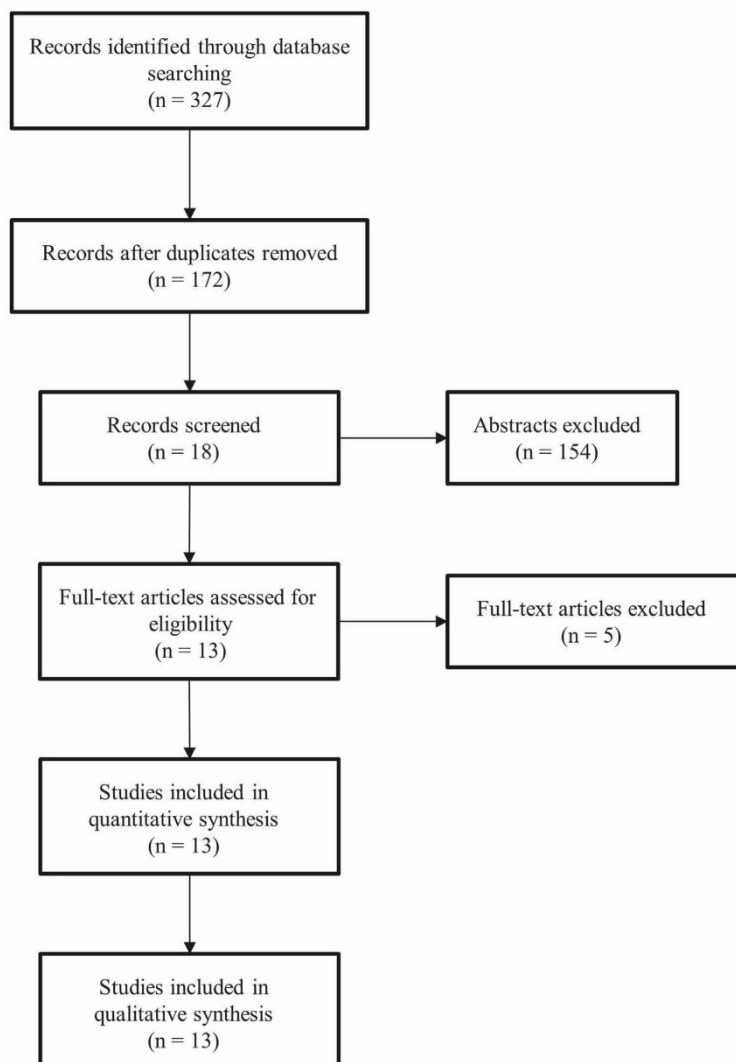


Fig. 1. PRISMA flow chart of literature search.

risk of developing hepatic recurrence following liver resection for *BRAF*-mut CRLM was significantly increased (OR = 0.42; 95% CI [0.18–0.98];  $p = 0.04$ ;  $I^2 = 30\%$ ), with hepatic recurrence rates ranging from 0% to 58% (Fig. 2D). Considering Results pooled from 5 included studies [8,11,14,16,33], there was a trend to an increase of the prevalence of hepatic recurrences in *BRAF*-mut patients (38% [25–51] versus 28% [9–52];  $p = 0.39$ ;  $I^2 = 95\%$ ) (Fig. 2E).

In the same way, considering data from 3 included comparative studies [11,14,22], the risk of developing extrahepatic recurrence following liver resection for *BRAF*-mut CRLM was significantly increased (OR = 0.53; 95% CI [0.33–0.83];  $p = 0.006$ ;  $I^2 = 0\%$ ), with extrahepatic recurrence rates ranging from 25% to 100% (Fig. 2F). Considering Results pooled from 5 included studies [11,14,16,22,33],

there was also a trend to an increase of the prevalence of extrahepatic recurrences in *BRAF*-mut patients (Fig. 2G).

#### Results of meta-analysis on secondary outcomes

All Results regarding the analysis on secondary outcomes are summarized in Fig. 3.

#### Primary CRC location

Considering data from 6 included comparative studies [8,10,11,13,14,22], patients undergoing hepatectomy for *BRAF*-mut CRLM were significantly more frequently diagnosed a right colon



**Table 2**  
Overall and recurrence-free survival data collected from the included studies, according to *BRAF* mutation status\*.

Studies	OS								RFS							
	Median OS		5-year OS		3-year OS		2-year OS		Median RFS		5-year RFS		3-year RFS			
	<i>BRAF</i> -mut	<i>BRAF</i> -wt	<i>BRAF</i> -mut	<i>BRAF</i> -wt	<i>BRAF</i> -mut	<i>BRAF</i> -wt	<i>BRAF</i> -mut	<i>BRAF</i> -wt	<i>BRAF</i> -mut	<i>BRAF</i> -wt	<i>BRAF</i> -mut	<i>BRAF</i> -wt	<i>BRAF</i> -mut	<i>BRAF</i> -wt		
Teng et al.	8,2	19,7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		
Vauthey et al.	–	–	44,7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		
Umeda et al.	–	–	0	59,1	0	70,8	–	–	–	–	0	26,1	0	33		
Karagkounis et al.	25,4	70,7	–	–	25	68	–	–	–	–	–	–	–	–		
Yaeger et al.	–	–	–	–	–	–	61	86	7,4	11	–	–	–	–		
Lin et al.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		
Schirripa et al.	22,6	63,3	0	–	–	–	–	–	5,7	14,4	0	–	–	–		
Loes et al.	16	49	–	–	–	–	–	–	3	16	–	–	–	–		
Deshwar et al.	7,2	–	0	–	0	–	–	–	11,7	–	0	–	–	–		
Lin et al.	–	–	0	–	–	–	–	–	–	–	0	–	–	–		
Margonis et al.	26	60	–	–	–	–	–	–	9,9	–	–	–	–	–		
Bachet et al.	52,7	–	–	–	54	82,9	–	–	13	10	–	–	19	27,8		
Gagnière et al.	47,2	88,5	37	67	51	80	–	–	21,2	59	8	35	14	47		

\*Values in the table are median [min-max] in months or percentages.

OS, Overall survival; RFS, Recurrence-free survival; *BRAF*-mut, *BRAF*-mutated; *BRAF*-wt, *BRAF*-wild type.

cancer at presentation (OR = 0.33; 95% CI [0.19–0.58];  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 43\%$ ) (Figs. 3 and 4A). Moreover, considering Results pooled from 8 included studies [6,8,10,11,13,14,22,33], the prevalence of patients presenting with right-sided primary CRC was significantly increased in *BRAF*-mut patients (53% [45–61] versus 24% [16–33];  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 94\%$ ) (Fig. 4B).

#### Primary positive lymph nodes

Considering data from 6 included comparative studies [8,11,13,14,22,34], patients undergoing hepatectomy for *BRAF*-mut CRLM significantly more frequently exhibited positive lymph nodes on primary CRC specimens (OR = 0.50; 95% CI [0.30–0.83];  $p = 0.007$ ;  $I^2 = 38\%$ ) (Figs. 3 and 4C). Moreover, considering Results pooled from 7 included studies [8,11,13,14,22,33,34], the prevalence of patients with primary positive lymph nodes was significantly increased in *BRAF*-mut patients (71% [61–81] versus 53% [43–63];  $p = 0.023$ ;  $I^2 = 92\%$ ) (Fig. 4D).

#### Number of CRLM

Considering data from 5 included comparative studies [8,10,11,13,14], patients undergoing hepatectomy for *BRAF*-mut CRLM significantly more frequently exhibited multiple liver CRLM than *BRAF*-wt patients (OR = 0.51; 95% CI [0.31–0.83];  $p = 0.007$ ;  $I^2 = 12\%$ ) (Figs. 3 and 4E). Moreover, considering Results pooled from 6 included studies [8,10,11,13,14,33], there was a trend to an increase of the prevalence of multiple CRLM in *BRAF*-mut patients (60% [39–80] versus 51% [39–63];  $p = 0.46$ ;  $I^2 = 93\%$ ) (Fig. 4F).

#### Other secondary outcomes

Age, performance status, and both actual number and largest size of CRLM could not have been analyzed because of the lack of collected data and/or the small population samples in the included studies.

Gender and rates of largest CRLM >50 mm, bilobar tumors and positive liver resection margins were comparable between *BRAF*-mut and *BRAF*-wt patients undergoing liver surgery for CRLM (Fig. 3).

There was a trend to an increase of both rates of synchronous CRLM (OR = 0.75; 95% CI [0.47–1.20];  $p = 0.262$ ;  $I^2 = 21.2\%$ ) and associated extrahepatic disease (OR = 0.60; 95% CI [0.28–1.28];  $p = 0.33$ ;  $I^2 = 12.7\%$ ) at presentation in *BRAF*-mut compared to

*BRAF*-wt patients, but these differences were not significant (Fig. 3). There was also a trend to an increase of both rates of neoadjuvant (OR = 1.02; 95% CI [0.50–2.10];  $p = 0.167$ ;  $I^2 = 41\%$ ) and adjuvant chemotherapy administration (OR = 0.80; 95% CI [0.45–1.75];  $p = 0.151$ ;  $I^2 = 43\%$ ) in *BRAF*-mut patients compared to *BRAF*-wt patients, but these differences were not significant (Fig. 3).

#### Discussion

The prognostic relevance of tumor genomics has recently generated great interest in patients with CRC, especially in predicting response to chemotherapy and oncologic outcomes [37]. Besides the commonly used clinicopathological factors [1,2,38,39], biomarkers are now commonly used as predictive and prognostic factors in patients with CRLM [37,40,41], but most of them have not been well validated enough to significantly impact clinical decision making in resectable patients. Nevertheless, rat sarcoma viral oncogene homolog (*RAS*) mutation status is now a validated predictor of tumor response to chemotherapy regimens targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) [6,25,42–44], and *RAS* mutations have already been associated with impaired survivals after liver resection [5–7,45], especially when combined with other clinicopathological risk factors [46], with reported survival comparable to *RAS* mutated metastatic CRC treated with chemotherapy alone [47]. In the same way, *BRAF* mutation is a genetic abnormality which defines a subgroup of CRC patients with poor prognosis, chemo-refractory behavior, and particular clinicopathologic profiles, especially with high rates of lymph nodes and peritoneal metastases [23,48,49]. Indeed, *BRAF* mutations have been strongly associated with poor survival in patients with metastatic CRC being treated with palliative chemotherapy [23–25], and available data now also support the use of *BRAF* mutation as a negative predictive biomarker for anti-EGFR antibodies activity in clinical practice [17–19,50–52]. However, data regarding the impact of *BRAF* mutations on clinical outcomes following surgery for CRLM were scarce in these patients for whom surgery offers the only chance of cure and long-term survival, mainly based on very small surgical cohorts with limited follow-up and details regarding recurrence, some studies nonetheless reporting early recurrences, especially at extrahepatic sites [20,21,53]. More recently, three large multi-institutional studies on this topic have been published [13,14,22], confirming the negative impact of *BRAF* mutations on OS after liver resection for CRLM, but also highlighting controversial Results regarding both RFS and recurrence patterns. Therefore, we sought

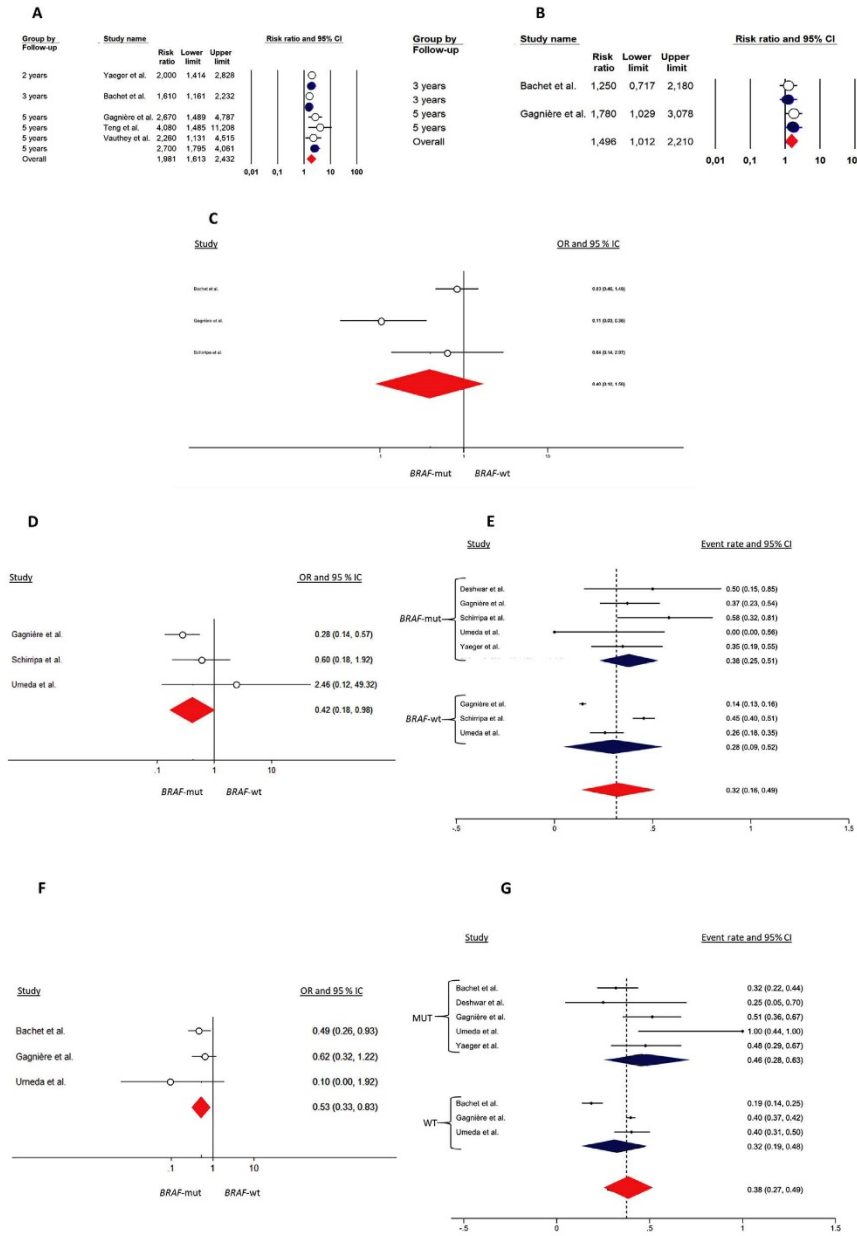


Fig. 2. Results of meta-analysis for primary outcomes according to BRAF mutation status (A. overall survival, B. recurrence-free survival, C. recurrence patterns, D. pooled analysis on hepatic recurrences, E. prevalence analysis on hepatic recurrences, F. pooled analysis on extrahepatic recurrences, G. prevalence analysis on extrahepatic recurrences).



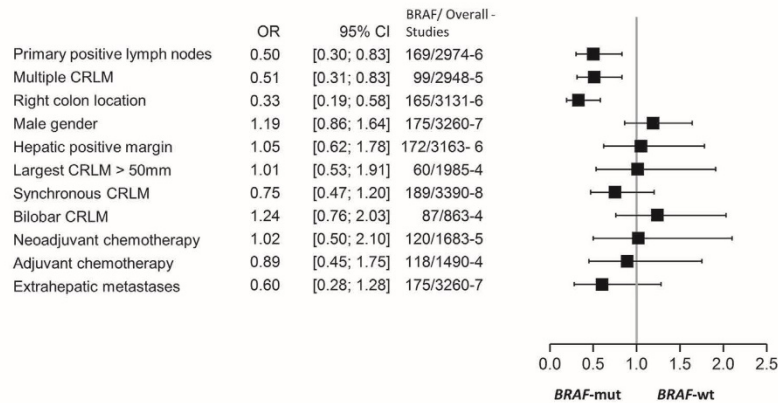


Fig. 3. Results of meta-analysis for all secondary outcomes according to *BRAF* mutation status.

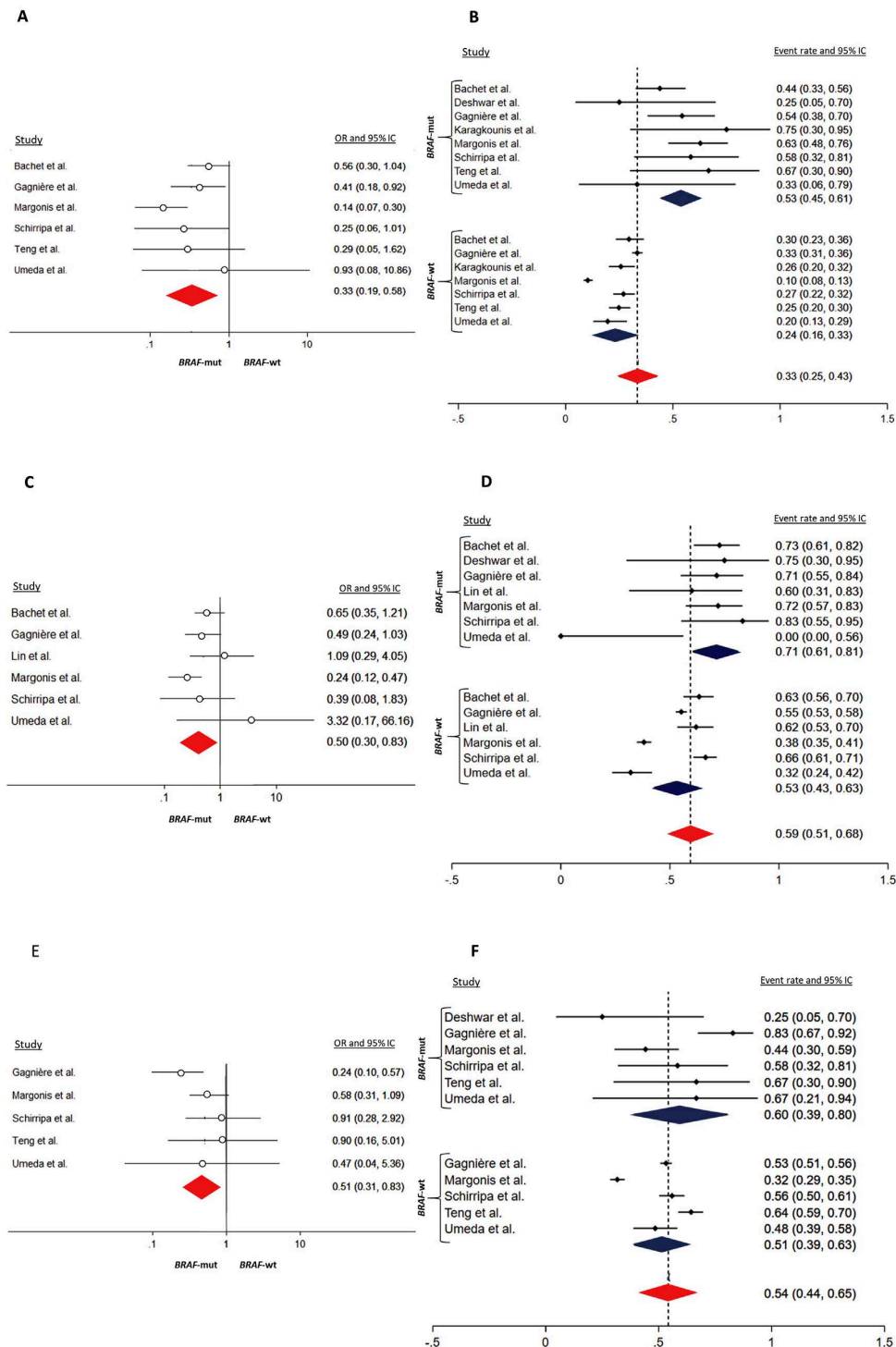
to better precise the prognostic value of *BRAF* mutations with an updated meta-analysis reporting clinical outcomes following hepatectomy for *BRAF*-mut CRLM.

The present meta-analysis, including the three latest largest multi-institutional studies reporting clinical outcomes following surgery for *BRAF*-mut CRLM [13,14,22], confirmed that *BRAF*-mut patients are rare among patients selected for liver resection, representing 4.4% of this population, less than the 7–15% of *BRAF* mutations reported in all metastatic CRC patients [54–57]. This highlights the fact that *BRAF*-mut patients with CRLM do not typically present with resectable disease [15,23,24,48], probably reflecting the restrictive selection of *BRAF*-mut patients eligible for surgery, even if there was a trend in this analysis to an increase of rates of associated extrahepatic disease at presentation in *BRAF*-mut patients. This meta-analysis also reports that *BRAF*-mut patients do not present with dramatically different clinicopathologic profiles compared to *BRAF*-wt patients, with some tendency to have more synchronous and multiple liver metastases from right-sided and lymph-nodes positive primary tumors. However, *BRAF* mutations appear not to be significantly associated with positive liver resection margins, as it has been suggested following resection of *KRAS* mutated CRLM [58]. Unsurprisingly, pooled analysis conducted on concordant data regarding OS confirms that 5-year OS is significantly impaired in patients undergoing surgery for *BRAF*-mut CRLM, with reported median OS for *BRAF*-mut and *BRAF*-wt patients ranging from 7 to 52 months and from 19 to 88 months, respectively, thus corroborating findings from previously published meta-analysis on this topic [20,21]. Nevertheless, impaired RFS and higher rates of recurrences in patients undergoing surgery for *BRAF*-mut CRLM now appears confirmed with this meta-analysis, reported median RFS for *BRAF*-mut and *BRAF*-wt patients ranging from 3 to 21 months and from 10 to 59 months, respectively, with higher rates of both hepatic and extrahepatic recurrences in *BRAF*-mut patients. Taken together, these Results confirm that *BRAF* mutation is a negative prognostic biomarker in patients undergoing resection of CRLM but, based on the recent concordant data regarding OS, it appears difficult not to propose surgery for resectable CRLM patients exhibiting *BRAF* mutations, median OS for *BRAF*-mut patients undergoing surgery for CRLM being still higher than median OS reported in *BRAF*-mut metastatic CRC treated with chemotherapy alone (10–14 months) [17,18,23–26]. Therefore, with current evidence, *BRAF*-mut patients who present with

resectable CRLM should be considered for liver surgery, but should probably be highly selected, considered for aggressive neoadjuvant strategies if multiple poor prognostic factors co-exist, and counseled about the high risk of recurrent disease.

Although surgery remains the only potentially curative treatment for patients presenting with CRLM, it is legitimate to question whether it is worth the risk of postoperative complications and alterations of the quality of life in patients with poor prognosis, while modern systemic therapies could offer long-term survivals [59]. Especially, when considering extensive liver resections associated with significant postoperative morbidity and mortality [60–62], appropriate selection of CRLM patients who could really benefit from surgery appears crucial. Nowadays, limited validated tools are available to accurately define which CRLM patients are good candidates for liver surgery, initially mainly based on clinicopathological factors, but now considering radiomics and tumor biology at a molecular level as well [1,2,26,37–41,63,64]. The more commonly used prognostic scoring systems to support the decision-making process thus include stage of CRC primary, CRLM patterns, tumor burden, carcinoembryonic antigen plasma level, presence of extrahepatic disease, and *KRAS* mutational status [1,2,46]. In *BRAF*-mut patients undergoing surgery for CRLM specifically, worse OS has been associated with node-positive primary tumor, CEA level >200 µg/L and clinical risk score [1]  $\geq 4$  [14]. Considering these data and the Results of the present meta-analysis, *BRAF* mutational status should probably be included in further prognostic scores for the prospective assessment of the clinical outcomes following surgery for CRLM, in combination with the other validated clinicopathological, biological, radiological and molecular factors.

However, despite sufficient sample sizes to perform adequate pooled analyses on this topic, these conclusions should be weighted given the existence of potential biases. Indeed, even if some data were collected prospectively, the included studies were all retrospective and conducted on very heterogeneous populations, especially with different selection influences among the *BRAF*-mut patients brought to surgery, discrepancies in both inclusion criteria and definitions of complete liver resections, and variations in perioperative chemotherapy strategies. Lack of several key data regarding clinical outcomes and heterogeneity in reported chosen survival endpoints should be highlighted as well, thus not allowing comprehensive analyses, especially regarding OS, RFS and



**Fig. 4.** Detailed Results of meta-analysis for secondary outcomes according to BRAF mutation status (A. pooled analysis on right-sided primary tumor, B. prevalence analysis on right-sided primary tumor, C. pooled analysis on primary positive lymph nodes, D. prevalence analysis on primary positive lymph nodes, E. pooled analysis on multiple colorectal liver metastases, F. prevalence analysis on multiple colorectal liver metastases).



recurrence patterns. Moreover, *BRAF* mutational status was obtained from CRLM specimens in most of included studies, but it has also been obtained from CRC primaries in 3 out of 13 studies. Even if very high concordance has been shown for *BRAF* mutation status between primary CRC and corresponding CRLM [65], some studies also reported genomic discrepancies between CRC primaries and matched metastatic sites [66] that could alter the interpretation of the Results. Finally, due to both the rarity of *BRAF* mutations in patients undergoing liver surgery for CRLM and a lack of data regarding *BRAF* mutations variants in the included studies, subgroups analyses on clinical outcomes considering V600E or non-V600E *BRAF* mutations were not possible. However, non-V600E mutations, which represent approximately 20% of *BRAF* mutations, were felt to portend a better prognosis in patients undergoing surgery for CRLM [26], what was recently confirmed with a reported 5-year OS of 18% following hepatectomy for V600E *BRAF*-mut CRLM [67]. Nevertheless, the conclusions of this meta-analysis were essentially made on data from comparative studies, including the largest available data on this topic, and should thus be considered. However, further large multi-institutional prospective studies in homogeneous patient samples, especially regarding both the selection of *BRAF*-mut patients deemed eligible for surgery and the perioperative chemotherapy strategies, are probably needed to make strong conclusions.

In conclusion, the present meta-analysis confirmed the rarity of *BRAF* mutations among patients undergoing liver surgery for CRLM, and the worse prognosis in these *BRAF*-mut patients, with impaired OS and RFS, and higher rates of both hepatic and extrahepatic recurrences. Nevertheless, it failed to highlight dramatically different clinicopathologic profiles compared to *BRAF*-wt patients, with only some tendency to have more synchronous and multiple liver metastases from right-sided and positive lymph-nodes primary tumors. However, while *BRAF*-mut patients have a worse prognosis, the presence of a *BRAF* mutation seemed not to preclude long-term survival. Therefore, *BRAF*-mut patients who present with resectable CRLM should be considered for liver surgery, but should probably be highly selected and counseled about the high risk of recurrent disease. *BRAF* mutational status should also probably be included in further prognostic scores for the prospective assessment of the clinical outcomes following surgery for CRLM. However, these conclusions should be weighted given the existence of potential biases in these analyses, which were performed only on heterogeneous retrospective studies, and further large multi-institutional prospective studies are probably needed to make strong conclusions.

#### Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Synopsis

This meta-analysis confirms that *BRAF* mutations impair both overall and recurrence-free survival following surgery for colorectal liver metastases. *BRAF* mutational status should probably be included in prognostic scores for the assessment of the expected clinical outcomes following surgery.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.039>.

#### References

- [1] Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309–18. <https://doi.org/10.1097/00006558-199909000-00004>. discussion 318–321.
- [2] Brudvik KW, Jones RP, Giulante F, Shindoh J, Passot G, Chung MH, et al. RAS mutation clinical risk score to predict survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2019;269:120–6. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002319>.
- [3] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949–54. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.
- [4] Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418:934. <https://doi.org/10.1038/418934a>.
- [5] Frankel TL, Vakiani E, Nathan H, DeMatteo RP, Kingham TP, Allen PJ, et al. Mutation location on the RAS oncogene affects pathologic features and survival after resection of colorectal liver metastases. *Cancer* 2017;123:568–75. <https://doi.org/10.1002/cncr.30351>.
- [6] Karagounis G, Torbenson MS, Daniel HD, Azad NS, Diaz LA, Donehower RC, et al. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer* 2013;119:4137–44. <https://doi.org/10.1002/cncr.28347>.
- [7] Vauthier J-N, Zimmitti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2013;258:619–26. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a5025a>. discussion 626–627.
- [8] Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S, Aprile G, et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Canc* 2015;112:1921–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.142>.
- [9] Shoji H, Yamada Y, Taniguchi H, Nagashima K, Okita N, Takashima A, et al. Clinical impact of c-MET expression and genetic mutational status in colorectal cancer patients after liver resection. *Canc Sci* 2014;105:1002–7. <https://doi.org/10.1111/cas.12453>.
- [10] Teng H-W, Huang Y-C, Lin J-K, Chen W-S, Lin T-C, Jiang J-K, et al. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. *J Surg Oncol* 2012;106:123–9. <https://doi.org/10.1002/jso.23063>.
- [11] Umeda Y, Nagasaka T, Mori Y, Sadamori H, Sun D-S, Shinoura S, et al. Poor prognosis of KRAS or BRAF mutant colorectal liver metastasis without microsatellite instability. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Sci* 2013;20:223–33. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0531-9>.
- [12] Kemeny NE, Chou JF, Capanu M, Gewirtz AN, Cercek A, Kingham TP, et al. KRAS mutation influences recurrence patterns in patients undergoing hepatic resection of colorectal metastases. *Cancer* 2014;120:3965–71. <https://doi.org/10.1002/cncr.28954>.
- [13] Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Kim Y, Wagner D, Sasaki K, et al. Association of BRAF mutations with survival and recurrence in surgically treated patients with metastatic colorectal liver cancer. *JAMA Surg* 2018;153:e180996. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.0996>.
- [14] Gagnière J, Dupré A, Gholami SS, Pezet D, Boerner T, Gönen M, et al. Is hepatectomy justified for BRAF mutant colorectal liver metastases?: a multi-institutional analysis of 1497 patients. *Ann Surg* 2020;271:147–54. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002968>.
- [15] Kadowaki S, Kakuta M, Takahashi S, Takahashi A, Arai Y, Nishimura Y, et al. Prognostic value of KRAS and BRAF mutations in curatively resected colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:1275–83. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i4.1275>.
- [16] Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014;120:2316–24. <https://doi.org/10.1002/cncr.28729>.
- [17] Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2014;20:5322–30. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332>.
- [18] Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016;27:1746–53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw261>.
- [19] Morris V, Overman MJ, Jiang Z-Q, Garrett C, Agarwal S, Eng C, et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Clin Colorectal Canc* 2014;13:164–71. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.06.001>.
- [20] Tosi F, Magni E, Amatu A, Mauri G, Bencardino K, Truini M, et al. Effect of KRAS and BRAF mutations on survival of metastatic colorectal cancer after liver resection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Canc* 2017;16:e153–63. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.004>.
- [21] Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Galvano A, Vincenzi B, Russo A. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal



- cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:150–7. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.015>.
- [22] Bachet J-B, Moreno-Lopez N, Viganò L, Marchese U, Gelli M, Raoux L, et al. BRAF mutation is not associated with an increased risk of recurrence in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2019;106:1237–47. <https://doi.org/10.1002/bjs.11180>.
- [23] Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:5931–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.4295>.
- [24] Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117:4623–32. <https://doi.org/10.1002/cncr.26086>.
- [25] Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.5091>. 2011–9.
- [26] Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, Schrock AB, Rankin A, Zhang BY, et al. Non-V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35:2624–30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.4394>.
- [27] Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
- [28] Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Comprehensive meta-analysis* version 3, vol. 2013. Englewood, NJ: Biostat; 2013.
- [29] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials* 2015;45:139–45. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.09.002>.
- [30] Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes - williamson - 2002 - statistics in Medicine - wiley Online Library n.d.. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.1303>. [Accessed 10 February 2021].
- [31] Higgins. Measuring inconsistency in meta-analyses - Google Scholar n.d. [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Measuring%20inconsistency%20in%20meta-analyses&publication\\_year=2003&author=J.P.%20Higgins&author=S.G.%20Thompson&author=J.J.%20Deeks&author=D.G.%20Altman](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Measuring%20inconsistency%20in%20meta-analyses&publication_year=2003&author=J.P.%20Higgins&author=S.G.%20Thompson&author=J.J.%20Deeks&author=D.G.%20Altman). [Accessed 10 February 2021].
- [32] Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg* 2003;73:712–6. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>.
- [33] Deshwar A, Margonis GA, Andreatos N, Barbon C, Wang J, Buettner S, et al. Double KRAS and BRAF mutations in surgically treated colorectal cancer liver metastases: an international, multi-institutional case series. *Anticancer Res* 2018;38:2891–5. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12535>.
- [34] Lin Q, Jian M, Niu Z-C, Xu P-P, Zheng P, Xu J-M. Prognostic impact of KRAS and BRAF mutations in patients who underwent simultaneous resection for initially resectable colorectal liver metastases. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11:5981–91.
- [35] Lin Q, Ye Q, Zhu D, Wei Y, Ren L, Ye L, et al. Determinants of long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastases. *PLoS One* 2014;9:e105747. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105747>.
- [36] Laes IM, Immervoll H, Sorbye H, Angelsen J-H, Horn A, Knappskog S, et al. Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *Int J Canc* 2016;139:647–56. <https://doi.org/10.1002/ijc.30089>.
- [37] Marks KM, West NP, Morris E, Quirke P. Clinicopathological, genomic and immunological factors in colorectal cancer prognosis. *Br J Surg* 2018;105:e99–109. <https://doi.org/10.1002/bjs.10756>.
- [38] Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, DeMatteo R, D'Angelica M, Weiser M, et al. A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2008;247:282–7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815aed67b>.
- [39] Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008;247:125–35. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2>.
- [40] Lo Nigro C, Ricci V, Vivenza D, Granetto C, Fabozzi T, Miraglio E, et al. Prognostic and predictive biomarkers in metastatic colorectal cancer anti-EGFR therapy. *World J Gastroenterol* 2016;22:6944–54. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i30.6944>.
- [41] Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P, Sforza V, Ciardiello D, et al. Present and future of metastatic colorectal cancer treatment: a review of new candidate targets. *World J Gastroenterol* 2017;23:4675–88. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i26.4675>.
- [42] Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:1626–34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7116>.
- [43] Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275>.
- [44] Mise Y, Day RW, Vauthey J-N, Brudvik KW, Schwarz L, Prakash L, et al. After pancreatectomy, the “90 Days from surgery” definition is superior to the “30 Days from discharge” definition for capture of clinically relevant readmissions. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2016;20:77–84. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2984-z>. discussion 84.
- [45] Stremtizer S, Stift J, Gruenberger B, Tamandl D, Aschacher T, Wolf B, et al. KRAS status and outcome of liver resection after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab. *Br J Surg* 2012;99:1575–82. <https://doi.org/10.1002/bjs.8909>.
- [46] Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, Kim Y, Andreatos N, Rezaee N, et al. Genetic and Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2018;105:1210–20. <https://doi.org/10.1002/bjs.10838>.
- [47] Passot G, Denbo JW, Yamashita S, Kopetz SE, Chun YS, Maru D, et al. Is hepatectomy justified for patients with RAS mutant colorectal liver metastases? An analysis of 524 patients undergoing curative liver resection. *Surgery* 2017;161:332–40. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.07.032>.
- [48] Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahara D, Shitara K, Nomura M, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Canc* 2011;104:856–62. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.19>.
- [49] Loupakis F, Moretto R, Aprile G, Muntoni M, Cremolini C, Iacono D, et al. Clinico-pathological nomogram for predicting BRAF mutational status of metastatic colorectal cancer. *Br J Canc* 2016;114:30–6. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.399>.
- [50] Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;51:587–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.054>.
- [51] Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Canc* 2015;112:1888–94. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.173>.
- [52] van Brummelen EMJ, de Boer A, Beijnen JH, Schellens JHM. BRAF mutations as predictive biomarker for response to anti-EGFR monoclonal antibodies. *Oncol* 2017;22:864–72. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0031>.
- [53] Pikoulis E, Margonis GA, Andreatos N, Sasaki K, Angelou A, Polychronidis G, et al. Prognostic role of BRAF mutations in colorectal cancer liver metastases. *Anticancer Res* 2016;36:4805–11. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11040>.
- [54] Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0904160>.
- [55] Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:466–74. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.3452>.
- [56] Tie J, Gibbs P, Lipton L, Christie M, Jorissen RN, Burgess AW, et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation. *Int J Canc* 2011;128:2075–84. <https://doi.org/10.1002/ijc.25555>.
- [57] Strickler JH, Wu C, Bekaii-Saab T. Targeting BRAF in metastatic colorectal cancer: maximizing molecular approaches. *Canc Treat Rev* 2017;60:109–19. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.08.006>.
- [58] Yamashita S, Chun YS, Kopetz SE, Vauthey J-N. Biomarkers in colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2018;105:618–27. <https://doi.org/10.1002/bjs.10834>.
- [59] Ruers TJM, Joosten JJ, Wiering B, Langenhoff BS, Dekker HM, Wobbes T, et al. Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1161–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9312-5>.
- [60] Dupré A, Lefranc A, Buc E, Delpero JR, Quenet F, Passot G, et al. Use of bio-resorbable membranes to reduce abdominal and perihepatic adhesions in 2-stage hepatectomy of liver metastases from colorectal cancer: results of a prospective, randomized controlled phase II trial. *Ann Surg* 2013;258:30–6. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182854949>.
- [61] Eshmunov D, Raptis DA, Linecker M, Wirsching A, Lesurtel M, Clavien P-A. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *Br J Surg* 2016;103:1768–82. <https://doi.org/10.1002/bjs.10290>.
- [62] Lam VWT, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, Richardson AJ. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB* 2013;15:483–91. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00607.x>.
- [63] Shur J, Orton M, Connor A, Fischer S, Moulton C-A, Gallinger S, et al. A clinical-radiomic model for improved prognostication of surgical candidates with colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1002/jso.25783>.
- [64] Simpson AL, Doussot A, Creasy JM, Adams LB, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Computed tomography image texture: a noninvasive prognostic marker of hepatic recurrence after hepatectomy for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2482–90. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5896-1>.
- [65] Vakiani E, Janakiraman M, Shen R, Sinha R, Zeng Z, Shia J, et al. Comparative

L. Gau, M. Ribeiro, B. Pereira et al.

European Journal of Surgical Oncology xxx (xxxx) xxx

- genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:2956–62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.2994>.
- [66] Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, Gambi V, Sarnataro CS, Gambacorta M, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:4217–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.7286>.
- [67] Kobayashi S, Takahashi S, Takahashi N, Masuishi T, Shoji H, Shinozaki E, et al. Survival outcomes of resected BRAF V600E mutant colorectal liver metastases: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *Ann Surg Oncol* 2020 Sep;27(9):3307–15. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08817-8>.

**Supplément 2.** “Impact of *BRAF* Mutations on Clinical Outcomes Following Liver Surgery for Colorectal Liver Metastases: An Updated Meta-Analysis”. *Publié dans EJSO en 2021.*

## 8. RESUME

**Introduction.** Les données concernant l'impact pronostique de la mutation *BRAF* chez les patients opérés de métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR) sont rares dans la littérature. La plupart des études rapportent une altération de la survie globale (SG) chez ces patients. En revanche, il existe une discordance concernant les données de survie sans récurrence (SSR). L'objectif de cette méta-analyse était de mieux caractériser le réel impact de la mutation *BRAF* chez les patients opérés de MHCCR.

**Matériels et méthodes.** Une revue systématique de la littérature a été réalisée permettant de sélectionner les articles dont les résultats incluaient la SG, la SSR, les profils de récurrence, mais aussi un certain nombre de données clinicopathologiques. Ces résultats étaient analysés selon le statut mutationnel *BRAF*.

**Résultats.** Treize études rétrospectives, incluant 5192 patients, répondaient aux critères d'inclusion. L'analyse a révélé que la SG (OR = 1,981; IC 95% = [1,613 – 2,432]) et la SSR (OR = 1,49; IC 95% [1,01 – 2,21]) étaient altérés après chirurgie pour MHCCR *BRAF*-mutées. Par ailleurs, ces patients présentaient un risque significativement plus élevé de récurrence hépatique (OR = 0,42; IC 95% [0,18 – 0,98]) et extra-hépatique (OR = 0,53; IC 95% [0,33 – 0,83]). Concernant le profil clinicopathologique de ces patients, il a été constaté une association plus fréquente entre une mutation *BRAF* et des tumeurs primitives localisées au colon droit avec atteinte ganglionnaire, et des métastases hépatiques multiples.

**Conclusion.** Cette méta-analyse confirme que la mutation *BRAF* péjore la SG et la SSR après une chirurgie pour MHCCR. Par conséquent, le statut mutationnel *BRAF* devrait probablement être inclus dans de futurs scores pronostiques prédictifs des résultats oncologiques après chirurgie des MHCCR.



## 9. ABSTRACT

**Background.** Data regarding clinical outcomes of patients undergoing hepatic resection for *BRAF*-mutated colorectal liver metastases (CRLM) are scarce. Most of the studies report an impaired median overall survival (OS) in *BRAF*-mutated patients, but controversial results regarding both recurrence-free survival (RFS) and recurrence patterns. The purpose of this updated meta-analysis was to better precise the impact of *BRAF* mutations on clinical outcomes following liver surgery for CRLM study, especially on recurrence.

**Methods.** A systematic literature review was performed to identify articles reporting clinical outcomes including both OS and RFS, recurrence patterns, and clinicopathological details of patients who underwent complete liver resection for CRLM, stratified according to *BRAF* mutational status.

**Results.** Thirteen retrospective studies, including 5,192 patients, met the inclusion criteria. The analysis revealed that both OS (OR = 1.981; 95% CI = [1.613-2.432]) and RFS (OR = 1.49; 95% CI [1.01-2.21]) were impaired following liver surgery for CRLM in *BRAF*-mutated patients. Risks of both hepatic (OR = 0.42; 95% CI [0.18-0.98]) and extrahepatic recurrences (OR = 0.53; 95% CI [0.33-0.83]) were significantly higher in *BRAF*-mutated patients. These patients tended to have higher rates of right-sided colon primary tumors, primary positive lymph nodes, and multiple CRLM.

**Conclusions.** This meta-analysis confirms that *BRAF* mutations impair both OS and RFS following liver surgery. Therefore, *BRAF* mutational status should probably be included in further prognostic scores for the assessment of the expected clinical outcomes following surgery for CRLM.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.



Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;  
que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom Signature

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom Signature