

## **REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Tratamentul multidisciplinar al metastazelor hepatice ale cancerului colorectal

Doctorand: **Angela Părău**

Conducător de doctorat: Prof. Dr. **Liviu Vlad**

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>13</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII .....</b>	<b>15</b>
1. EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI COLORECTAL.....	17
2. PROCESUL METASTAZĂRII HEPATICE .....	18
2.1. <i>Istorie naturală</i> .....	18
2.2. <i>Biologie moleculară</i> .....	18
3. DIAGNOSTICUL RADIOLOGIC AL METASTAZELOR HEPATICE .....	21
3.1. <i>Anatomie descriptivă funcțională și radiologică</i> .....	21
3.2. <i>Aspectul imagistic general</i> .....	21
3.3. <i>Metode imagistice de detecție</i> .....	21
4. CHIRURGIA ÎN TRATAMENTUL METASTAZELOR HEPATICE ALE CANCERULUI COLO-RECTAL .....	24
4.1. <i>Tendințe în tratamentul chirurgical de-a lungul timpului</i> .....	24
4.2. <i>Progresele tehnicii chirurgicale</i> .....	25
4.3. <i>Definirea rezecabilității</i> .....	27
4.4. <i>Clasificarea metastazelor hepatice în funcție de rezecabilitatea chirurgicală</i> .....	29
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....</b>	<b>39</b>
1. INTRODUCERE: IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE.....	41
2. METODOLOGIE GENERALĂ.....	43
2.1. <i>Criterii de includere</i> .....	43
2.2. <i>Criterii de excludere</i> .....	43
2.3. <i>Protocol de studiu</i> .....	43
2.4. <i>Bilanț preterapeutic</i> .....	51
2.5. <i>Chimioterapie</i> .....	52
2.6. <i>Evaluarea răspunsului</i> .....	58
2.7. <i>Caracteristicile lotului de pacienți</i> .....	59
2.7. <i>Metode statistice</i> .....	62
3. STUDIUL 1 – STUDIUL INTERVALULUI LIBER DE BOALĂ ILB0 POSTCOLECTOMIE LA PACIENȚII CU METASTAZE METACRONE ALE CANCERULUI COLORECTAL .....	63
3.1. <i>Introducere</i> .....	63
3.2. <i>Ipoteza de lucru</i> .....	63
3.3. <i>Material și metodă</i> .....	64
3.4. <i>Rezultate</i> .....	65
3.5. <i>Discuții</i> .....	74
3.6. <i>Concluzii</i> .....	76
4. STUDIUL 2 - STUDIUL INTERVALULUI LIBER DE BOALĂ ILB1 POSTMETASTAZECTOMIE HEPATICĂ .....	77
4.1. <i>Introducere</i> .....	77
4.2. <i>Ipoteza de lucru</i> .....	77

4.3. Material și metodă.....	78
4.4. Rezultate .....	79
4.5. Discuții.....	100
4.6. Concluzii.....	103
5.1. Introducere.....	105
5.2. Ipoteza de lucru .....	105
5.3. Material și metodă.....	105
5.4. Rezultate .....	106
5.5. Discuții.....	122
5.6. Concluzii.....	126
6. STUDIUL 4 - STUDIUL INTERVALULUI LIBER DE BOALĂ POSTMETASTAZECTOMIE HEPATICĂ (ILB2) ȘI AL LOCALIZĂRII RECIDIVELOR DUPĂ PRIMA ȘI A DOUA METASTAZECTOMIE .....	129
6.1. Introducere.....	129
6.2. Ipoteza de lucru .....	129
6.3. Material și metodă.....	129
6.4. Rezultate .....	130
6.5. Discuții.....	137
6.6. Concluzii .....	139
7. CONCLUZII GENERALE.....	141
8. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI .....	143
<b>REFERINȚE.....</b>	<b>145</b>

**Cuvinte cheie:** cancer colo-rectal, metastaze hepatice, tratament multidisciplinar, rezecție hepatică, factori prognostici.

Cancerul colorectal rămâne una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică, în fiecare an la nivel mondial fiind diagnosticate peste 1,2 milioane cazuri noi. La nivel European ocupă locul al 3-lea ca și incidență și locul 3 ca și mortalitate, cea mai înaltă rată de mortalitate la nivel mondial fiind raportată în țările est-europene și centrale. România se menține tot ca locul 3 ca și incidență și locul 3 ca și rată de mortalitate.

În fiecare an în țara noastră sunt diagnosticate peste 8000 de cazuri de cancer colorectal și peste 5000 de decese din această cauză. Diagnosticul, tratamentul acestei patologii și asigurarea calității vieții pacienților și a unei supraviețuiri pe termen lung reprezintă unele dintre preocupările de bază al oricărui serviciu de chirurgie, medicină internă, gastroenterologie sau oncologie din țară și care consumă importante resurse ale comunității. Din păcate, marea majoritate a pacienților din România se prezintă într-un stadiu avansat de boală, în care metastazele sunt deja prezente și care impuneau abordarea bolii din punct de vedere strict paliativ.

Peste 50% din pacienții cu cancer colo-rectal prezintă sau dezvoltă după diagnosticare metastaze hepatice. Ficatul acționează ca un filtru pentru celulele maligne, care odată depășit permite dezvoltarea metastazelor pulmonare, cerebrale, peritoneale, osoase. Ficatul este interesat în 15-25% dintre pacienți la momentul diagnosticului inițial. În aditie față de aceștia, alți 35-45% dintre pacienți vor dezvolta metastaze hepatice în cursul evoluției bolii.

Managementul metastazelor hepatice ale cancerului colorectal este una dintre ariile în care se înregistrează progresele cele mai rapide, iar schimbările în ceea ce privește tehnica operatorie, indicațiile intervenției chirurgicale, rolul tratamentelor oncologice, se produc de la un an la altul. Toate aceste progrese au obligat specialiștii să redefinească strategiile terapeutice existente. O abordare chirurgicală tot mai agresivă a stat la baza lărgirii indicațiilor metastazectomiilor hepatice astfel încât în centre specializate se efectuează tehnici chirurgicale de vârf cum ar fi: rezecții complexe multiviscerale adresate atât pentru boala hepatică cât și extrahepatică, rezecții hepatice în bloc cu rezecțiile vasculare ale venei cave inferioare, ale venei hepatice, limfadenectomia la nivelul pediculului hepatic. Tehnici inovatoare cum ar fi ecografia intraoperatorie, dispozitive noi de transecție parenchimală, tehnici de ocluzie vasculară lărgesc spectrul procedurilor disponibile și reduc morbiditatea și mortalitatea perioperatorie.

Din păcate, marea majoritate a pacienților cu metastaze hepatice, aproximativ 80%, sunt inoperabili datorită extensiei tumorale, numărului, dimensiunilor, localizării metastazelor hepatice. Pentru aceștia chimioterapia paliativă va rămâne tratamentul de elecție, care în ultimul deceniu a înregistrat o explozie ca număr de molecule aprobate atât în ceea ce privește chimioterapia clasică cât și terapia moleculară țintită. Totuși, la 5 ani trăiesc doar aproximativ 5% dintre bolnavi, ceea ce relevă faptul că, în ciuda progreselor, chimioterapia nu vindecă boala metastatică. Din această cauză, ori de câte ori este tehnic posibil trebuie oferită pacientului oportunitatea intervenției chirurgicale care

asigură șanse de supraviețuire de 30-40% la 5 ani. În cazul în care pacientul nu se încadrează la criteriile de rezecabilitate per primam, chimioterapia poate avea rolul de a asigura o reducere a volumului tumoral iar intervenția chirurgicală să poată fi aplicată în al doilea timp, obținându-se rezultate excelente pe termen lung.

Cercetarea care face obiectul prezentei teze face parte dintr-un proiect mult mai amplu, un studiu internațional, prospectiv, multicentric, observațional, denumit LiverMetSurvey, la care am fost invitați să participăm în anul 2005 de către Societatea Franceză de Chirurgie Hepatobiliară: Prof. Renee Adam și Prof Gerard Pascal de la Spitalul Paul Brousse, Villejuif.

**Scopul studiului** este analiza rezultatelor tratamentului multimodal chirurgical și oncologic al pacienților cu metastaze hepatice operate ale cancerului colo-rectal, datele fiind utile în definirea unor ghiduri de tratament și strategii terapeutice, mai ales în situațiile clinice care sunt încă controversate în ceea ce privește beneficiul chirurgiei sau combinația sa adecvată cu chimioterapia și terapia moleculară țintită.

**Obiectivele** care au stat la baza acestei cercetări au fost:

- ✓ colectarea și analiza unor date critice ale pacienților care au beneficiat de hepatectomie curativă pentru metastaze hepatice de origine colo-rectală;
- ✓ descrierea acestei populații de pacienți, a procedurilor terapeutice și a rezultatelor tratamentului multidisciplinar aplicat (rezeccție chirurgicală, ablare in situ, chimioterapie adjuvantă, perioperatorie, paliativă, terapie moleculară țintită);
- ✓ analiza rezultatelor tratamentului, a datelor de supraviețuire a loturilor de pacienți în funcție de caracteristicile acestora la includerea în studiu și tipurile de tratament aplicate;
- ✓ compararea rezultatelor tratamentului în funcție de caracteristicile pacienților la includerea în studiu și respectiv în funcție de abordarea terapeutică în vederea identificării unor factori prognostici.

**Obiective principale:**

- ✓ Evaluarea eficacității tratamentului multimodal (chirurgie + chimioterapie) prin analiza supraviețuirii și a intervalului liber de boală, a patternurilor de recurență.

**Obiective secundare:**

- ✓ Evaluarea morbidității și mortalității postoperatorii la 30 de zile, evaluarea toxicității chimioterapiei.

**Criterii de includere:**

- ✓ Pacienți cu cancer colo-rectal operat cu metastaze hepatice sincrone (std IV);
- ✓ Pacienți cu cancer colo-rectal operat cu metastaze hepatice metacrone (std I-III);
- ✓ Rezeccție radicală a tumorii primare;
- ✓ Rezeccție hepatică curativă a metastazelor hepatice asociată sau nu cu ablare cu radiofrecvență (Habib 4x sau electrodul tip umbrela "starburst").

**Criterii de excludere:**

- ✓ Pacienți cu cancer colo-rectal operați radical cu metastaze hepatice rezecate paliativ (metastaze hepatice/extrahepatice nerezecabile concomitente).

Rezectia hepatica s-a realizat fie prin metoda clasica fie asistata prin ablatia cu radiofrecventa cu ajutorului dispozitivului bipolar Habib care prezintă 2 tipuri de electrozi (dispozitivul tip umbrella si dispozitivul Habib 4x) cuplat la un generator de radiofrecvența 1500X. Primul tip umbrella sau "Starburst", permite ablarea in situ a unor leziuni de maxim 8 cm diametru, dar a fost folosită pentru leziuni de sub 5 cm în cazul în care lobul hepatic contralateral urma să fie rezecat. Cel de-al doilea, Habib 4X care prezintă 4 electrozi este utilizat ca dispozitiv de transecție parenchimală, determinând, în aria dintre electrozi, o zonă de necroză de coagulare care, atunci când este secționată cu bisturiul nu sângerează. Pe de altă parte, reduce riscul fistulelor biliare și al insuficienței hepatice reducând pierderile de sânge intraoperatorii, scade durata de spitalizare.

**Rezultate:**

În mod prospectiv, în decurs de 6 ani, între lunile ianuarie 2006 și decembrie 2011 au fost înrolați 70 de pacienți consecutivi adresați cabinetului de oncologie al Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Cluj-Napoca.

La cei 70 de pacienți s-au diagnosticat 129 de metastaze hepatice și s-au practicat 86 de rezecții hepatice. Urmărirea mediană a fost de 44,6 luni (13,7-73 luni). La sfârșitul perioadei de urmărire 30 (42.85%) de pacienți se află în viață, dintre care 11 sunt liberi de boală (15.71%), 7 au metastaze hepatice (10%), 5 prezintă metastaze extrahepatice ± hepatice (7.14%). Dintre cei 40 pacienți care au decedat (57.14%), 4 decese au reprezentat mortalitate postoperatorie la 30 de zile (5.71%), un pacient a prezentat deces toxic în cursul primului ciclu de chimioterapie adjuvantă (1.42%), iar 2 decese au fost de cauză cardiovasculară (2.85%).

**Primul studiu** si-a propus analiza intervalului liber de boala cuprins între rezectia cancerului colo-rectal si aparitia metastazelor hepatice la lotul de pacienti cu metastaze hepatice metacrone. Rezultatele studiului arata ca mediana intervalului liber de boală cuprins între rezecția tumorii primare colorectale și depistarea metastazelor hepatice a fost de 14,5 luni, ca cel mai important factor prognostic histopatologic care a influențat supraviețuirea liberă de boală a fost procentul ganglionilor invadați. Un procent de peste 20% din ganglioni invadați din totalul ganglionilor excizați a fost predictiv pentru un interval liber de boală semnificativ statistic mai redus. Datorită includerii acestor pacienți în studiu la data rezecției hepatice, un procent ridicat dintre aceștia au efectuat chimioterapia înainte de anul 2004. Acesta este unul dintre motivele pentru care nu li s-au aplicat schemele cele mai eficiente de chimioterapie continuând oxaliplatin, care sunt indicate în prezent.

**Cel de-al doilea studiu** si-a propus analiza intervalului de timp cuprins între rezecția metastazelor hepatice și diagnosticul unei resute locale sau la distanță a bolii pe lotul de 70 de pacienti care au beneficiat de rezectie hepatica curative si chimioterapie perioperatorie. Un procent de 38,7% au beneficiat de cel puțin 3 linii de chimioterapie perioperator, deci populația de pacienți este una pluritratată din punct de vedere al tratamentului citostatic combinat sau nu cu terapia moleculară țintită, cu o mediană de 14,1 cicluri de chimioterapie per pacient. Toxicitățile chimioterapiei perioperatorii au fost moderate și manageriabile. A existat un singur caz de deces toxic prin diaree cu

deshidratare. Supraviețuirea liberă de boală la 3 ani a fost de 14%. Mediana intervalului liber de boală după prima rezecție hepatică a fost de 18 luni.

Factorii prognostici care influențează semnificativ statistic intervalul liber de boală în analiza univariată cu influență favorabilă sunt: vârsta sub 53 ani, un procent de sub 50% ganglioni invadați din cei excizați, un nivel de sub 30 ng/ml al antigenului carcinoembrionar recoltat preoperator, marginile de rezecție hepatice de peste 1mm, efectuarea unui bilanț preoperator care include tomografia computerizată toracică și abdomino-pelvină cu substanță de contrast și efectuarea chimioterapie perioperatorii. Factorii prognostici care influențează semnificativ statistic intervalul liber de boală în analiza multivariată cu influență favorabilă sunt: marginile de rezecție peste 1 mm și efectuarea chimioterapie perioperatorii.

Compliance la tratamentul adjuvant post-rezecție hepatică a fost mai mic decât după rezecția colorectală, un element esențial în obținerea unor rezultate mai bune fiind o colaborare strânsă chirurg-oncolog.

***Cel de-al treilea studiu*** si-a propus am analizat intervalul de timp cuprins între rezecția metastazelor hepatice și deces sau încheierea studiului. Având în vedere că au existat pacienți decedați din motive diferite decât boala neoplazică (mortalitate postoperatorie, morbiditate cardio-vasculară, toxicitatea tratamentului citostatic), am calculat supraviețuirea specifică de cancer și nu supraviețuirea generală după prima metastazectomie, la pacienții la care decesul s-a datorat progresiei bolii neoplazice. Supraviețuirea specifică de boală a pacienților după prima rezecție hepatică la 3 ani a fost de 54%. Mediana supraviețuirii specifice de boală a pacienților după prima rezecție hepatică a fost 40,2 luni.

Factorii prognostici care influențează supraviețuirea specifică de cancer statistic semnificativ în analiza univariată sunt: vârsta sub 53 ani, stadiul T al tumorii primare, gradul de malignitate al tumorii primare, nivelul antigenului carcinoembrionar preoperator, marginile înguste de rezecție (<1 mm), marginile pozitive de rezecție, efectuarea unui bilanț corect și complet preoperator cu ajutorul mijloacelor de investigație de ultimă oră, un interval liber de boală sub 18 luni. Chimioterapia perioperatorie ameliorează supraviețuirea pe termen lung a pacienților (60% la 3 ani față de 23% la pacienții care nu au efectuat chimioterapie) cu o mediană a supraviețuirii specific de cancer de 42,4 luni comparativ cu 30,4 luni dar ameliorarea supraviețuirii nu atinge în acest studiu pragul de semnificație statistică ( $p=0,07$ ). Factorii prognostici care influențează detrimental supraviețuirea specifică de cancer statistic semnificativ în analiza multivariată sunt: marginile de rezecție înguste ( $\leq 1$  mm) și lipsa administrării chimioterapie perioperatorii. În prezența marginilor de rezecție înguste riscul de deces a crescut de 2,73 ori iar în absența efectuării chimioterapie perioperatorii riscul de deces a crescut de 2,6 ori. În prezența ambilor factori, riscul de deces a crescut de 7,11 ori. Morbiditatea postoperatorie la 30 de zile a fost 12,78%. Mortalitatea postoperatorie la 30 de zile a fost 7,13%.

***Cel de-al patrulea studiu*** si-a propus analiza recidivelor hepatice după prima metastazectomie cât și după a doua metastazectomie având în vedere că 17 pacienți din 70 au beneficiat de două rezecții hepatice de-a lungul urmăririi. De asemenea, am studiat intervalul liber de boală cuprins între cea de-a doua metastazectomie și momentul recidivei locale și/sau la distanța bolii sau încheierea studiului.

Majoritatea pacienților (47,14%) au prezentat recidivă exclusiv hepatică după prima hepatectomie. Procente similare de pacienți au prezentat recidivă extrahepatică concomitent cu cea hepatică și respectiv recidivă extrahepatică exclusivă (18% și respectiv 20%). Ca și localizare a recidivelor extrahepatice predomină localizarea peritoneală, urmată de cea pulmonară (în total 77,77%). Mediana supraviețuirii specifice de boală după cea de-a doua rezecție hepatică a fost de 24,2 luni, iar mediana intervalului liber de boală de 12 luni. S-a constatat că supraviețuirea la 4 ani după prima hepatectomie nu diferă semnificativ statistic pentru pacienții cu o rezecție hepatică comparativ cu cei care au efectuat două rezecții hepatice. Majoritatea pacienților (47,05%) au prezentat recidivă exclusiv hepatică după a doua hepatectomie.

La sfârșitul perioadei de urmărire de 4 ani 42.85% se aflau în viață, iar dintre aceștia 15,71% nu prezentau semne de boală, 57,14% au decedat, dintre care 47,16% au decedat prin progresia bolii neoplazice.

Reiese deci ca odată cu dezvoltarea tehnicilor chirurgicale moderne și a terapiilor din domeniul oncologic acești pacienți au o nouă șansă, prin eforturile conjugate ale echipelor de specialiști. Aceștia pot avea șansa unui tratament chirurgical radical și a unui tratament oncologic de ultimă oră care utilizează multiple molecule moderne și numeroase linii de tratament care pot asigura chiar și pacienților cu boală metastatică o supraviețuire pe termen lung, rezultatele abordării multidisciplinare fiind net superioare chimioterapiei pe termen lung.

#### ***Originalitatea si contributiile inovative ale tezei***

Contribuția originală a tezei este faptul că analizează rezultatele tratamentului multimodal chirurgical și oncologic al pacienților cu metastaze hepatice operate în situații clinice în care conduita terapeutică nu este clar definită. Astfel, există numeroase controverse referitoare la necesitatea chimioterapiei adjuvante, neoadjuvante respectiv perioperatorii în cazul metastazelor hepatice rezecabile, situații clinice care necesită definirea unor ghiduri de tratament și strategie terapeutică ulterioară.

Valoarea sa constă de asemenea, în faptul că aduce date de supraviețuire pe termen lung al unei populații de pacienți puțin studiată în trialuri clinice randomizate, pe de o parte datorită faptului că este necesar ca pacienții să fie recrutați într-un centru de vârf, cu experiență foarte mare în chirurgia tumorilor hepatice, iar pe de altă parte datorită faptului că realizarea sa necesită o permanentă interacțiune și cooperare inter- și multidisciplinară, ceea ce datorită strânsei colaborări cu echipele de specialiști din Institutul nostru a devenit posibilă, deschizând noi posibilități de tratament.



Au fost studiați multiplii parametri care descriu rezultatele pe termen lung ale tratamentului multidisciplinar: interval liber de boală post-rezecție colo-rectală, interval liber de boală post-rezecție hepatică, supraviețuire generală, supraviețuire specifică de boală, rata recidivelor locale, la distanță și descrierea caracteristicilor acestora, morbiditatea și mortalitatea perioperatorie, date complexe despre tratamentul chimioterapic și cu agenți de terapie moleculară țintită, succesiunea administrării tratamentelor, toxicitatea acestuia.

De asemenea, au fost comparate rezultatele tratamentului multidisciplinar al diferitelor categorii de pacienți și au fost identificați factori prognostici clinici, histologici, legați de metode de diagnostic și tratament care au influențat supraviețuirea pacienților. În ceea ce privește factorii prognostici, există multiplii factori care coincid cu cei demonstrați în studiul internațional care a inclus peste 20000 de pacienți, iar alții care în studiul nostru nu au atins nivelul de semnificație statistică datorită numărului restrâns de pacienți.

În condițiile în care datele despre eficacitatea chimioterapiei adjuvante post-rezecție metastazelor hepatice sunt foarte deficitare în literatură și pe de altă parte au rezultate contradictorii, studiul de față demonstrează că intervalul liber de boală la 3 ani după efectuarea primei rezecții hepatice pentru pacienții care au urmat chimioterapie perioperatorie este de 17% în timp ce pentru cei care nu au beneficiat de chimioterapie perioperatorie este de 10%, diferența fiind statistic semnificativă ( $p=0,03$ ).

## **PhD Thesis Abstract**

Multidisciplinary treatment of hepatic metastases of colorectal cancer

PhD student: **Angela Părau**

PhD coordinator: **Prof. Dr. Liviu Vlad, MD, PhD**

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>CURRENT STATE OF THE ART</b>	<b>15</b>
1. EPIDEMIOLOGY OF COLORECTAL CANCER	17
2. HEPATIC METASTASING PROCESS	18
2.1. <i>Natural history</i>	18
2.2. <i>Molecular biology</i>	18
3. RADIOLOGIC DIAGNOSIS OF HEPATIC METASTASES	21
3.1. <i>Functional and radiological descriptive anatomy</i>	21
3.2. <i>General imaging aspect</i>	21
3.3. <i>Imaging Methods of Detection</i>	21
4. SURGERY IN THE TREATMENT OF HEPATIC METASTASES OF COLO-RECTAL CANCER	24
4.1. <i>Tendencies in the surgical treatment across time</i>	24
4.2. <i>Progress of surgical technique</i>	25
4.3. <i>Definition of resectability</i>	27
4.4. <i>Classification of hepatic metastases depending on surgical resectability</i>	29
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	<b>39</b>
1. INTRODUCTION: WORK HYPOTHESIS AND OBJECTIVES	41
2. GENERAL METHODOLOGY	43
2.1. <i>Inclusion criteria:</i>	43
2.2. <i>Exclusion criteria:</i>	43
2.3. <i>Study protocol</i>	43
2.4. <i>Pretherapeutic balance</i>	51
2.5. <i>Chemotherapy</i>	52
2.6. <i>Evaluation of response</i>	58
2.7. <i>Patients</i>	59
2.7. <i>Statistic methods</i>	62
3. STUDY 1 – STUDY OF POSTCOLECTOMY DISEASE FREE INTERVAL IN PATIENTS WITH METACHRONE METASTASES OF COLORECTAL CANCER	63
3.1. <i>Introduction</i>	63
3.2. <i>Work hypothesis</i>	63
3.3. <i>Patients and method</i>	64
3.4. <i>Results</i>	65
3.5. <i>Discussions</i>	74
3.6. <i>Conclusions</i>	76
4. STUDY 2 – STUDY OF POSTHEPATIC RESECTION DISEASE FREE INTERVAL	77
4.1. <i>Introduction</i>	77
4.2. <i>Work hypothesis</i>	77
4.3. <i>Patients and method</i>	78
4.4. <i>Results</i>	79
4.5. <i>Discussions</i>	100
4.6. <i>Conclusions</i>	103
5. STUDY 3 – STUDY OF CANCER SPECIFIC SURVIVAL POSTHEPATIC RESECTION	105
5.1. <i>Introduction</i>	105
5.2. <i>Work hypothesis</i>	105
5.3. <i>Material and method</i>	105
5.4. <i>Results</i>	106
5.5. <i>Discussions</i>	122

5.6. <i>Conclusions</i>	126
6. STUDY 4 – STUDY OF DISEASE FREE INTERVAL POSTMETASTASECTOMY AND LOCALIZATION OF RELAPSES AFTER THE FIRST AND SECOND METASTASECTOMY	129
6.1. <i>Introduction</i>	129
6.2. <i>Work hypothesis</i>	129
6.3. <i>Material and method</i>	129
6.4. <i>Results</i>	130
6.5. <i>Discussions</i>	137
6.6. <i>Conclusions</i>	139
7. GENERAL CONCLUSIONS	141
8. ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTION	143
<b>REFERENCES</b>	<b>145</b>

**Key words:** colo-rectal cancer, hepatic metastases, multidisciplinary treatment, hepatic resection, prognostic factors

Colorectal cancer remains one of the most important public health issues. Every year in the world over 1.2 million new cases are diagnosed. In Europe it comes on third place as incidence and third place as mortality, the highest mortality rate at world level being reported in East-European and Central countries. Romania maintains on third place as incidence and third place as mortality rate.

Every year in our country over 8000 cases of colorectal cancer are diagnosed and there are over 5000 deaths for this cause. The diagnosis, treatment of this pathology and the assurance of life quality of patients and a long-term survival represents one of the basic preoccupations of any surgery ward, internal medicine ward, gastroenterology or oncology ward in the country and which consumes important resources of the community. Unfortunately, the vast majority of patients in Romania are diagnosed in an advanced stage of the disease in which metastases are already present and which require the approach of disease from strictly palliative point of view.

Over 50% of patients with colo-rectal cancer present or develop hepatic metastases after diagnosis. The liver acts as a filter for malignant cells, which once exceeded allows the development of pulmonary, cerebral, peritoneal, bone metastases. The liver is interested in 15-25% of patients at the moment of initial diagnosis. In addition to them, other 35-45% of patients will develop hepatic metastases during the evolution of the disease.

The management of hepatic metastases of colorectal cancer is one of the areas in which the fastest progress is recorded, and the changes regarding the surgical technique, the indications of surgical intervention, the role of oncological treatments, occur from one year to another. All this progress forced the specialists to redefine the existing therapeutic strategies. A more aggressive surgical approach was at the basis of widening the indications of hepatic metastasectomies so that in specialized centres peak surgical techniques are performed such as: multivisceral resections addressed both to hepatic and extrahepatic disease, hepatic resections in block with vascular resections of inferior cava vein, of hepatic vein, lymphadenectomy at the level of hepatic pedicle. Innovative techniques such as intraoperative ultrasound, new parenchymal transection devices, vascular occlusion techniques enlarge the spectrum of available procedures and reduce morbidity and perioperative mortality.

Unfortunately, the vast majority of patients with hepatic metastases, about 80%, are inoperable because of tumoral extension, number, sizes, and localization of hepatic metastases. For these, palliative chemotherapy will remain the preferred treatment, which in the last decade recorded an explosion as number of approved molecules both regarding classical chemotherapy and targeted molecular therapy. Yet, at 5 years only about 5% of patients are alive, which shows that despite progress, the chemotherapy does not heal metastatic disease. For this reason, any time it is technically possible we must offer the patient the opportunity of surgical intervention which assures 30-40% five-

year survival rates. In case the patient does not fulfil the resectability criteria per primam, chemotherapy can play the role of assuring a reduction of tumoral volume and surgery can be applied after neoadjuvant chemotherapy, which obtains excellent long term results.

The research which makes the object of this thesis is part of a much larger project, an international, prospective, multicentre, observational trial called LiverMetSurvey, in which we were invited to participate in 2005 by the French Hepatobiliary Surgery Society: Prof. Renee Adam and Prof Gerard Pascal from Paul Brousse Hospital, Villejuif.

**The aim of the research** is the analysis of results of both surgical and oncological multimodal treatment of patients with hepatic metastases of colo-rectal cancer suitable for hepatic resection, the data obtained being useful in the definition of new treatment guidelines and therapeutic strategy, especially in clinical situations which are still controversial regarding the benefit of surgery or its adequate combination with chemotherapy and targeted molecular therapy.

**The objectives** of this research were:

- ✓ Collection and analysis of critical data of patients who benefited from curative hepatectomy for hepatic metastases of colorectal origin;
- ✓ Description of this population of patients, therapeutic procedures and results of the applied multidisciplinary treatments (surgical resection, in situ radiofrequency ablation, adjuvant chemotherapy, perioperative chemotherapy, palliative chemotherapy, targeted molecular therapy);
- ✓ Analysis of treatment results, survival data of lots of patients depending on their characteristics at inclusion in the study and types of treatment applied;
- ✓ Comparison of treatment results depending on the characteristics of patients at inclusion in the study and respectively depending on the therapeutic approach in view of identifying the prognosis factors.

**Main objectives:**

- ✓ Evaluation of multimodal treatment efficacy (surgery + chemotherapy) by analysiing cancer specific survival and disease free intervals, recurrence patterns.

**Secondary objectives:**

- ✓ Evaluation of morbidity and post-surgery 30 days mortality, evaluation of the toxicity of chemotherapy.

**Inclusion criteria:**

- ✓ Patients with colo-rectal cancer with surgically resected primary tumour with synchronous hepatic metastases (stage IV);
- ✓ Patients with colo-rectal cancer with surgically resected primary tumour with metachrone hepatic metastases (stage I-III);
- ✓ Radical resection of primary tumour;

- ✓ Curative hepatic resection of hepatic metastases associated or not with ablation with radiofrequency (Habib 4x electrode type or “starburst” umbrella electrode type).

***Exclusion criteria:***

- ✓ Patients with hepatic metastases of colo-rectal origin resected with non-curative intent (concomitant non-resectable hepatic/extrahepatic metastases).

Hepatic resection was performed either by classical method or assisted by radiofrequency ablation using 2 types of electrodes (umbrella device and Habib 4x device) coupled to a radiofrequency generator 1500X. The first electrode type, “Starburst”, allows the ablation in situ of lesions of maximum 8 cm diameter, but was used for lesions below 5 cm in case the contralateral hepatic lobe was to be resected. The second one, Habib 4X which has 4 electrodes is used as parenchymal transection device, which produces in the area between electrodes coagulative necrosis which does not bleed when it is sectioned. On the other hand, it reduces the risk of biliary fistulae and liver failure reducing the intra-operative blood losses, decreases the hospitalization duration.

***Results:***

Prospectively, during 6 years, between January 2006 and December 2011, 70 consecutive patients were enrolled at the Oncology Department of Regional Gastroenterology and Hepatology Institute Cluj-Napoca.

In the 70 patients, 129 hepatic metastases were diagnosed and 86 hepatic resections were performed. The median follow-up was 44.6 months (13.7-73 months). At the end of follow-up period 30 (42.85%) patients are alive, of whom 11 were disease free (15.71%), 7 have hepatic metastases (10%), 5 present extrahepatic metastases ± hepatic metastases (7.14%). Out of the 40 patients who died (57.14%), 4 deaths represented postsurgical 30 days mortality (5.71%), one patient presented toxic death during the first cycle of adjuvant chemotherapy (1.42%), and 2 deaths had cardiovascular cause (2.85%).

***The first study*** aimed to analyze the disease free interval between the colo-rectal cancer resection and the appearance of hepatic metastases in the lot of patients with metachrone hepatic metastases. The results show that the disease free interval median between the resection of colorectal primary tumour and the detection of hepatic metastases was 14.5 months, as the most important histopathological prognosis factor which influenced free disease survival was the percentage of invaded lymph nodes. A proportion of over 20% of invaded lymph nodes of total number of excised lymph nodes was predictive for a reduced disease free interval in a statistically significant manner. Because of inclusion of these patients in the study at hepatic resection date, a high percentage of them underwent chemotherapy before 2004. This is one of the reasons for which they did not received the most efficient chemotherapy schedules containig oxaliplatin, which are now indicated.

***The second study*** aimed to analyze the time interval between the resection of hepatic metastases and the diagnosis of a local or distant relapse of disease in the 70 patients population who benefited from curative hepatic resection and perioperative chemotherapy. A proportion of 38.7%

benefited from at least 3 perioperative chemotherapy lines, showing that this patient population is pluritreated from the point of view of cytostatic treatment combined or not with target molecular therapy, with a median of 14.1 chemotherapy cycles per patient. The toxicities of perioperative chemotherapy were moderate and manageable. There was only one case of toxic death by diarrhoea with dehydration. The free disease survival at 3 years was 14%. The disease free interval mean after the first hepatic resection was 18 months.

The prognostic factors which favourably influence the disease free interval in univariate analysis in a statistically significant way are: age below 53 years, a percentage below 50% invaded lymph nodes from excised lymph nodes, a preoperative carcinoembryonic antigen level below 30 ng/ml of, hepatic resection margins over 1mm, preoperative computed tomography and perioperative chemotherapy. The prognosis factors which significantly influence disease free interval in multivariate analysis with favourable influence are: resection margins over 1 mm and perioperative chemotherapy.

The compliance to adjuvant chemotherapy post-hepatic resection was more reduced than after colorectal resection, an essential element in obtaining better results was a closer collaboration between surgeon and oncologist.

***In the third study*** aimed to analyze the interval between the resection of hepatic metastases and death or the end of study. Taking into account that there patients who died for other reasons than neoplastic disease (post-surgical mortality, cardiovascular morbidity, toxicity of cytostatic treatment), we calculated the cancer specific survival after the first metastasectomy in patients in which death occurred because of progression of neoplastic disease. The cancer specific survival of patients after the first hepatic resection at 3 years was 54%. The median survival of patients after the first hepatic resection was 40.2 months.

The prognostic factors which detrimentally influence the cancer specific survival statistically significant in univariate analysis are: age below 53 years old, stage T of primary tumour, histological differentiation of primary tumour, the level of preoperative carcinoembryonic antigen, narrow resection margins (<1 mm), positive resection margins, a correct and complete preoperative high performance imaging, a disease free interval above 18 months. Perioperative chemotherapy increases the long-term survival of patients (60% at 3 years compared to 23% in patients who did not undergo chemotherapy) with a median cancer specific survival of 42.4 months compared to 30.4 months, but the improvement of survival does not reach in this study the statistic significance threshold ( $p=0.07$ ). The prognosis factors which influence detrimentally the specific cancer survival significant statistically in multivariate analysis are: narrow resection margins ( $\leq 1$  mm) and lack of perioperative chemotherapy administration. In the presence of narrow resection margins the death risk increased 2.73 times and in the absence of perioperative chemotherapy the death risk increased 2.6 times. In the presence of both factors, the death risk increased 7.11 times. Postoperative 30 days morbidity at was 12.78%. Postoperative 30 days mortality was 7.13%.



**The fourth study** aimed to analyze the hepatic relapses after the first metastasectomy and after the second metastasectomy taking into account that 17 patients of 70 benefited of two hepatic resections. We also studied the disease free interval between the second metastasectomy and the moment of local relapse and/or distant relapse or the end of study.

Most of patients (47.14%) presented exclusively hepatic relapse after the first hepatectomy. Similar percentages of patients presented extrahepatic relapse concomitantly with hepatic relapse, respectively exclusively extrahepatic relapse (18% and respectively 20%). As localization of extrahepatic relapses peritoneal localization prevails, followed by pulmonary location (both representing 77.77%). The median cancer specific survival after the second hepatic resection was 24.2 months and the disease free interval median was 12 months. It was noticed that survival at 4 years after the first hepatectomy did not differ statistically significantly for patients with a hepatic resection compared to those who underwent two hepatic resections. Most of patients (47.05%) presented exclusive hepatic relapse after the second hepatectomy.

At the end of follow-up period of 4 years 42.85% were alive, and of whom 15.71% did not present any signs of disease, 57.14% died, of whom 47.16% died by progression of neoplastic disease.

It results that with the development of modern surgical techniques and therapies in the field of oncology these patients have an improved chance of survival, by the conjugated efforts of specialist teams. They can have the chance of a radical surgical treatment and an oncological treatment which uses multiple modern molecules and many treatment lines which can provide long-term survival even the patients with metastatic disease, as a result of multidisciplinary approach.

#### ***Originality and innovative contribution***

The original contribution of the thesis is that it analyses the results of surgical and oncological multimodal treatment of the patients with resected hepatic metastases in clinical situations in which therapeutic options are not clearly defined. Thus, there are many controversies regarding the use of adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, respectively perioperative chemotherapy in case of resectable hepatic metastases, clinical situations which require definition of new treatment guidelines and subsequent therapeutic strategy.

Its value is that it brings long-term survival data for a population of patients which is less studied in randomized clinical trials, on one hand because it is necessary that the patients are recruited in a high-volume center with very large experience in the surgery of hepatic tumours, and on the other hand its realization requires a permanent interaction and inter- and multidisciplinary cooperation, which became possible thanks to the close collaboration of the specialist teams from our Institute, and opened new possibilities of treatment.

We studied multiple parameters which describe the long-term results of multidisciplinary treatment: disease free interval after colorectal resection, disease free interval after hepatic resection, overall survival, cancer specific survival, local relapse rate, distant relapses and description of their

characteristics, perioperative morbidity and mortality, complex data about chemotherapy and the combination with targeted molecular therapy, sequence of treatment administration, its toxicity.

We also compared the results of multidisciplinary treatment of different categories of patients and identified clinical, histopathological prognostic factors, related to diagnosis and treatment methods which influenced the survival. As for prognosis factors, there are multiple factors which coincide with those demonstrated in the large multicentric international trial which included over 20000 patients, and other factors which in our study did not reach the statistical significance level because of the limited number of patients.

In the conditions in which the data about the effectiveness of adjuvant chemotherapy after resection of hepatic metastases is very sparse in literature and on the other hand, has contradictory results, this study demonstrates that the disease free interval at 3 years after first hepatic resection for patients who followed perioperative chemotherapy is 17%, while for those who did not benefit from perioperative chemotherapy is 10%, and the difference is significant from statistic point of view ( $p=0.03$ ).