

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI,  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**INHIBITORII DE ANGIOGENEZĂ ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI  
COLORECTAL METASTAZAT**

**REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT LIMBA ROMÂNĂ**

**Conducător de doctorat:**

**PROF.UNIV. DR. DICULESCU MIHAI MIRCEA**

**Student-doctorand:**

**DR. ZOE (CĂS. DINU) IOANA MIHAELA**

**ANUL 2023**

## CUPRINS

INTRODUCERE.....	12
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. GENERALITĂȚI LEGATE DE ANGIOGENEZĂ, INHIBITORII DE ANGIOGENEZĂ ȘI CANCERUL COLORECTAL METASTAZAT .....	17
1.1 Angiogeneza.....	17
1.1.1 Definiția și rolul angiogenezei.....	17
1.1.2 Etapele cancerogenezei.....	18
1.1.3 Calea de semnalizare VEGF.....	19
1.1.4 Beneficiile agenților antiangiogenici în tratamentul CCR metastazat: dovezi preclinice și clinice.....	20
1.2 Cancerul de colon, epidemiologie și factori de risc.....	23
1.2.1 Incidența.....	23
1.2.2 Etiologie și Factori de risc.....	25
1.3 Diagnosticul cancerului de colon.....	31
1.3.1 Semne și simptome.....	31
1.3.2 Diagnostic.....	32
1.4 Stadializare cancer de colon.....	41
1.4.1 Clasificare clinică TNM.....	41
1.4.2 Clasificarea patologică pTNM.....	41
1.5 Tratamentul chirurgical al cancerului de colon.....	41
1.5.1. Tratamentul chirurgical al tumorii primare.....	41
1.4.2 Tratamentul chirurgical al mCCR.....	45
1.4.2.1 Tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice.....	47
1.4.2.2 Tratamentul chirurgical al metastazelor peritoneale.....	48
1.4.2.3 Tratamentul chirurgical al metastazelor pulmonare.....	50
2. BEVACIZUMAB, TRIALURI CLINICE DE LINIA I, LINIA II, DINCOLO DE PROGRESIE ȘI ÎN MENTENANȚĂ.....	50
2.1 Trialuri Clinice cu Bevacizumab.....	50
2.1.1 Trialul AVF2107g.....	50
2.1.2 Trialul AVF0780g.....	51
2.1.3 Trialul NO16966.....	52
2.1.4 Trialul E3200.....	53

2.1.5	Trialul ML18147.....	54
2.1.6	Trialul BRiTE.....	54
2.1.7	Trialul ARIES (The Avastin_ Registry: Investigation of Effectiveness and Safety).....	55
2.1.8	Trialul TRIBE(Triplet plus Bevacizumab).....	56
2.1.9	Trialul TRIBE-2.....	57
2.1.10	Trialul STEAM.....	59
2.1.11	Trialul AVEX.....	60
2.1.12	Trialul ARTIST.....	61
2.2	Tratamentul de linia I cu Bevacizumab.....	61
2.3	Tratamentul de linia a II-a cu Bevacizumab.....	66
2.4	Tratamentul dincolo de progresie cu Bevacizumab.....	70
2.5	Tratamentul de mentenanță cu Bevacizumab.....	74
2.6	Date de siguranță ale administrării Bevacizumabului.....	76
<b>II. CONTRIBUȚII PERSONALE</b>		
3.	IPOTEZĂ DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....	79
4.	METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	79
5.	Tratamentul cu Bevacizumab în CCR metastazat în practica clinică curentă	
5.1	Introducere.....	83
5.2	Material și metodă.....	83
5.3	Rezultate.....	87
5.3.1	Bevacizumabul în cancerul colorectal metastazat în combinație cu FOLFOX vs FOLFIRI.....	114
5.3.2	Analiza comparativă a tratamentului cu Bevacizumab în cancerul colorectal metastazat între perioada 2008-2012 și perioada 2013-2018.....	125
5.4	DISCUȚII.....	139
5.5	LIMITELE STUDIULUI.....	144
5.6	CONCLUZII.....	144
5.7	IMPORTANȚA STUDIULUI.....	148
6.	Originea embriologică a tumorii primare și statusul RAS și impactul asupra supraviețuirii după rezecția metastazelor hepatice colorectale.....	150
6.1	Scopul Studiului.....	150
6.2	Introducere.....	150
6.3	Material și metodă.....	150

6.4 Rezultate.....	153
6.5 Discuții.....	162
6.6 Concluzii.....	165
7. PREZENTĂRI DE CAZ CU BEVACIZUMAB ÎN CANCERUL COLORECTAL METASTAZAT	
7.1 Cazul clinic nr.1.....	167
7.2 Cazul clinic nr. 2.....	181
7.3 Cazul clinic nr. 3.....	194
7.4 Cazul clinic nr. 4.....	198
7.5 Cazul clinic nr. 5.....	204
7.6 Cazul clinic nr. 6.....	209
Bibliografie.....	213
ANEXE.....	229

## I. INTRODUCERE

Cancerul colorectal(CCR) este o cauză de mortalitate și morbiditate global și reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică în România. Conform GLOBOCAN în România CCR este cel mai frecvent tip de cancer. În ciuda îmbunătățirii ratelor de mortalitate prin CCR în anumite țări Europene în ultima decadă, ratele de supraviețuire la pacienții din România cu CCR sunt semnificativ mai mici.

Aproximativ 20%-25% din toate cazurile de CCR sunt metastatice la diagnostic, și aproximativ 30% din cancerele diagnosticate în stadiul II sau III de boală vor dezvolta boala metastatică recurentă după tratamentul inițial.

Rezechțiile curative sunt posibile doar la un mic procent de pacienți cu CCR metastazat cu boală limitată. Chimioterapia sistemică paliativă este cea mai frecventă modalitate de tratament pentru a îmbunătăți supraviețuirea globală (SG) cu menținerea calității vieții. Au fost studiate variate combinații de chimioterapii pentru tratamentul CCR metastazat și adăugarea terapiilor țintite moleculare la chimioterapie și de asemenea folosirea secvențială a diferitelor scheme de chimioterapie disponibile au contribuit la îmbunătățirea supraviețuirii, cu o SG mediană ce poate ajunge la aproximativ 30 de luni.

Opțiunile de tratament includ un triplet (FOLFIRINOX), dublet (FOLFOX/CAPOX sau FOLFIRI/CAPIRI) sau monoterapie cu fluoropirimidine (5-FU/Leucovorin sau Capecitabină) în combinație cu un agent biologic țintit împotriva factorului de creștere vascular endotelial (VEGF) sau împotriva receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) la pacienții cu tumori RAS wild-type.

Agenții anti VEGF, ca Bevacizumab, Aflibercept, Regorafenib, și Ramucirumab, și-au dovedit eficiența în tratamentul CCR metastazat. De la introducerea agenților antiangiogenici s-a arătat un interes deosebit pentru a identifica markeri clinici sau moleculari care să ajute în a prezice care subgrup de pacienți va beneficia din inhibiția căii de angiogeneză.

În România primul agent antiangiogenic aprobat încă din 2008 a fost Bevacizumab un anticorp(Ac) monoclonal umanizat ce acționează prin inhibiția factorului de creștere endotelial vascular A (VEGF-A). Cel de-al doilea agent aprobat în Romania din 2017 a fost Aflibercept, o proteină de fuziune, recombinată, care acționează ca un receptor solubil ce leagă VEGF-A, factorul de creștere endotelial vascular B (VEGF-B) și factorul de creștere placentar (PIGF).

Bevacizumabul (Avastin) a fost aprobat în tratamentul CCR metastazat de către FDA (Food and Drug Administration) în 26 februarie 2004 în combinație cu chimioterapia pe

bază de 5-Fluorouracil intravenos (IV); recomandarea de aprobare a fost bazată pe date cu semnificație statistică înaltă care au arătat îmbunătățirea SG prin adăugarea Bevacizumabului în combinație cu Irinotecan, 5-Fluorouracil și Leucovorin. Trialul **AVF2107g** a fost primul trial de fază 3 care a evaluat Bevacizumabul în prima linie de tratament a CCR metastazat în combinație cu IFL (5-FU bolus, Leucovorin, și Irinotecan) și a dus la aprobarea sa. În aceeași lună, trialul **BRiTE**, un studiu observațional din Statele Unite, a fost inițiat pentru a evalua siguranța și eficiența Bevacizumabului în combinație cu chimioterapia, în practica medicală curentă, la pacienți cu CCR metastazat anterior netratați. Câteva luni mai târziu, trialul **BEAT** (Becacizumab Expanded Acces Trial) a fost inițiat în Europa cu același scop. În ambele studii, chimioterapia de combinație a fost la alegerea investigatorului, fiind cea folosită în practica clinică curentă. În ianuarie 2005 Bevacizumabul a primit autorizație de marketing în Uniunea Europeană, fiind astfel aprobată de către EMA (European Medicines Agency) în tratamentul CCR metastazat. În 20 iunie 2006 a fost aprobată extensia indicației de tratament cu Bevacizumab în linia a doua de tratament al CCR metastazat în acord cu rezultatele studiului **E3200** care a demonstrat siguranța și eficiența Bevacizumabului în combinație cu FOLFOX4 (Oxaliplatin, Fluoruracil, Leucovorin) versus FOLFOX4 prin îmbunătățirea semnificativă a SG.

Pentru a aborda particularitățile franțuzești ale folosirii Bevacizumabului în CCR metastazat, în 2008 a fost inițiat trialul **CONCERT** de către Roche S.A.S. La momentul inițierii trialului **CONCERT** Bevacizumabul primise aprobare de către EMA pentru tratamentul cancerului de colon și rect (indiferent de linia de tratament) în combinație cu chimioterapia pe bază de fluoropirimidine. Din acest motiv, spre deosebire de trialul **BRiTE**, trialul **BEAT** și trialul **CONCERT** nu s-au limitat la prima linie de tratament. Scopul trialului **CONCERT** a fost de a descrie caracteristicile pacienților, caracteristicile folosirii Bevacizumabului, eficacitatea sa în termenii supraviețuirii fără progresie(SFP) și a SG, și de asemenea și siguranța administrării la pacienții cu CCR metastazat pe care îi avem în grijă în practica medicală zilnică.

În ianuarie 2013 este aprobat tratamentul cu Bevacizumab dincolo de progresie în combinație cu regimurile pe bază de 5-Fluorouracil și Irinotecan sau 5-Fluorouracil și Oxaliplatin pentru pacienții cu CCR metastazat care au progresat după prima linie de tratament cu Bevacizumab (**ML18147**). În 2008 Bevacizumabul a obținut rambursarea în România prin aprobarea pe lista medicamentelor compensate la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate(CNAS).

La nivel de Europa s-a desfășurat și trialul **ACORN**(Avastin ColORectal Non-interventional) care a inclus exclusiv populația din UK și a avut ca și obiectiv de a evalua eficacitatea și siguranța administrării Bevacizumabului în linia I de tratament comparând schemele de chimioterapie pe bază de Capecitabină și Fluorouracil; trialul a fost inițiat în iulie 2012, datele fiind publicate în 2019. Este un studiu de fază 4 care a evidențiat practica medicală curentă din UK și a demonstrat că nu sunt diferențe semnificative între regimurile pe bază de Capecitabină și cele pe bază de Fluorouracil, Capecitabina fiind folosită cel mai frecvent în UK. De asemenea au fost rezultate proaste în ceea ce privește SG comparativ cu alte state din Europa explicate prin durata relativ scurtă a chimioterapiei pe bază de Bevacizumab, folosirea mai puțin frecventă a Bevacizumabului dincolo de progresie și o rată mare a tumorilor primare in-situ.

Stadiul actual al cunoașterii cuprinde două capitole mari, în primul sunt expuse generalități despre angiogeneză și rolul său în cancerogeneză, calea de semnalizare a VEGF și beneficiile agenților antiangiogenici în tratamentul CCR metastazat. De asemenea în primul capitol sunt expuse date despre cancerul de colon, epidemiologie, factori de risc, modalități de diagnostic al cancerului de colon, stadializarea cancerului de colon și tratamentul chirurgical al tumorii primare, al complicațiilor cancerului de colon și al diverselor localizări metastatice. Al doilea capitol se axează pe principalul inhibitor de angiogeneză Bevacizumabul care și constituie actorul principal al tezei de doctorat. În prima parte a capitolului au fost expuse diverse trialuri de linia I, linia a II-a, dincolo de progresie care au dus la aprobarea Bevacizumabului în diversele indicații de tratament. Au fost trialuri de fază 2 și fază 3 dar nu în ultimul rând și trialuri de fază 4. În cea de-a doua parte s-a luat fiecare indicație în parte și au fost puse în evidență trialurile care au justificat beneficiul Bevacizumabului; astfel pentru linia I de tratament, studiul de fază 3 **AVF2107g**, care a condus la aprobarea inițială a Bevacizumabului de către FDA, studiul de fază 3 **BICC-C** a clarificat regimul optimal bazat pe Irinotecan în combinație cu Bevacizumab pentru linia I de tratament în CCR metastazat, studiul de fază 3 **NO16966**, studiul **BRiTE**, **ARIES** și **BEAT**, principalele studii cu care s-au comparat rezultatele obținute în studiul nostru și tot în linia I a fost studiul de fază 3 **TRIBE** care a evaluat combinația dintre Bevacizumab și FOLFIRINOX. Pentru linia a II-a de tratament au fost analizate trialul **ECOG 3200** și **ML18147** pentru Bevacizumab, trialul **VELOUR** pentru Aflibercept și trialul **RAISE** pentru Ramucirumab; de asemenea tot pentru Bevacizumab a fost prezentat și studiul **BEVACOLOR**. Pentru tratamentul dincolo de progresie a fost prezentat trialul **ML18147 (TML)** și trialul **BRiTE**. Iar pentru tratamentul de mentenanță au fost prezentate mai multe

trialuri: **OPTIMOX1** și **OPTIMOX2**, trialul **CONcePT**, **MACRO TTD**, **CAIRO3**, **PRODIGE 9**, **AIO 0207**, **SAKK 41/06** și **STOP and GO**.

În ultima parte a celui de-al doilea capitol au fost prezentate câteva date de siguranță legate de administrarea Bevacizumabului, date care au fost extrase din trialul **BEAT** și **BRiTE**.

Cercetarea actuală are ca subiect principal Bevacizumabul în tratamentul CCR metastazat și cuprinde un studiu principal care include întregul lot de pacienți și în care s-a analizat Bevacizumabul în linia I și linia a II-a de tratament și două analize de sugrup care derivă din același lot de pacienți, în primul s-au selectat doar pacienții care au făcut tratament cu FOLFOX sau FOLFIRI plus Bevacizumab, iar în al doilea s-a făcut comparația între două perioade de timp 2008-2012 respectiv 2013-2018.

Un al doilea studiu realizat în colaborare cu clinica de chirurgie din Institutul Clinic Fundeni include pacienți care au făcut tratament cu Bevacizumab, Aflibercept sau Ramucirumab și la care s-au efectuat hepatectomii pentru rezecția metastazelor hepatice cu scop curativ, scopul acestui studiu fiind demonstrarea impactului localizării tumorii primare (a originii embriologice) și a statusului mutațional RAS asupra SG, supraviețuirii fără recurență (SFR) și a supraviețuirii după recurență (SDR) la pacienții care au suferit rezecția metastazelor hepatice colorectale.

În ultima parte a tezei sunt expuse câteva prezentări de caz care își propun să ilustreze complexitatea tratamentului CCR metastazat și, importanța Bevacizumabului în tratamentul CCR metastazat, deciziile fiind luate în echipa multidisciplinară și tratamentul este personalizat pentru fiecare pacient în parte.

## **II. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE**

Bevacizumabul alături de alți inhibitori de angiogeneză (Aflibercept, Ramucirumab și Regorafenib) și-a demonstrat eficiența de-a lungul timpului alături de chimioterapie în tratamentul CCR metastazat în linia I, în linia a II-a, ca tratament de menținere și dincolo de progresie. Studiul nostru își propune să evalueze eficacitatea și siguranța administrării Bevacizumabului în tratamentul CCR metastazat în linia I, în linia a II-a, ca tratament de menținere și dincolo de progresie încercând să identificăm anumiți factori care ar favoriza tratamentul cu Bevacizumab.

## **METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII**

Am realizat un studiu de cohortă, observațional, retrospectiv, multicentric realizat în România în care au fost incluși pacienți cu CCR metastazat care au fost tratați cu



Bevacizumab în Compartimentul de Oncologie din cadrul Centrului Național de Gastroenterologie din Institutul Clinic Fundeni, București și Spitalul Oncolab din Craiova în perioada 2008-2018.

Este un studiu observațional retrospectiv care se extinde pe o perioadă de 10 ani în care progresele terapeutice în CCR metastazat au fost foarte mari. Studiul s-a desfășurat în două centre de referință pentru oncologia digestivă, dar aproximativ 90% din pacienți provin din Compartimentul de Oncologie Medicală a Institutului Clinic Fundeni care prin încadrarea sa în cadrul Secției de Gastroenterologie îi conferă o specificitate aparte pentru oncologia digestivă. Studiul a preluat pacienții cu CCR metastazat cu aprobare de la Casa Națională de Asigurări de Sănătate pentru Bevacizumab. Se dorește identificare unor caracteristici temporale și influența asupra eficacității tratamentului a procesului de aprobare al dosarelor de Bevacizumab, împărțind oarecum perioada de 10 ani în două perioade: 2008-2012 și 2013-2018, ținând cont că din 2016 s-au desființat comisiile de aprobare de la Casa de asigurări și s-a facilitat sistemul de aprobare al dosarelor de Bevacizumab prin transmiterea electronică și aprobarea instant, lăsând în sarcina medicului curant decizia și corectitudinea aprobării.

#### **Colectarea datelor și analiza statistică**

Procesul de colectarea a datelor necesare pentru analiza statistică a fost dificil și de durată, începând în 2016 data de inițiere a studiilor doctorale și terminându-se în 2021 cuprinzând și o perioadă de urmărire după terminarea tratamentului cu Bevacizumab până la deces de orice cauză sau până la ultimul control în clinică, fiind necesară revenirea la datele de bază ale pacienților obținute fie din foile de observație ale pacienților sau din bazele de date electronice ale Institutului Clinic Fundeni. Tranziția la nivelul Institutului Clinic Fundeni de la o bază de date electronică la alta în 2011 a dus la pierderea unor informații esențiale legate de pacienții din perioada 2008-2011. Pacienții din Clinica Oncolab din Craiova au fost adăugați ulterior la baza de date după finalizarea colectării datelor din institut. Desigur că pe măsura colectării datelor baza de date a suferit îmbunătățiri, identificând anumiți factori care ar putea contribui la succesul tratamentului cu Bevacizumab.

Accesul la datele pacienților a fost aprobat de către comisia de etică locală a Institutului Clinic Fundeni. Datele au fost colectate și analizate cu respectarea datelor de GDPR în anonimitate completă. Studiul a primit aprobarea Consiliului de Etică al Institutului Clinic Fundeni constituit în baza Ord. MS 1502 din 2016, care a acordat aviz favorabil pentru desfășurarea studiului cu respectarea criteriilor prevăzute în Regulamentul General de

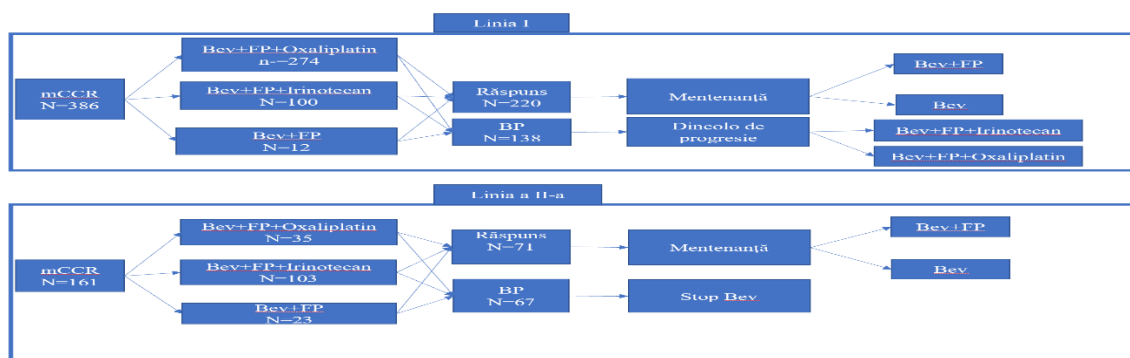
Protecția Datelor (UE) 2016/679 privind respectarea datelor cu caracter personal, nr 70204 din 30.12.2022. Studiul a fost efectuat în acord cu Declarația de la Helsinki și amendamentele sale.

Caracteristicile pacienților (vârsta, sexul), caracteristicile bolii (data diagnosticului, localizarea tumorii, localizarea metastazelor, stadiul și gradul de diferențiere al tumorii), date legate de tratamentul primit (data, doza, modificările de tratament, întreruperea tratamentului, motivul schimbării și al întreruperii, schemele de chimioterapie în combinație cu Bevacizumab), progresia bolii (data) și decesul (data, cauza) au fost colectate. Datele de siguranță s-au axat pe efectele adverse ale Bevacizumabului descrise anterior. Datele colectate au inclus și efectele adverse relaționate cu Bevacizumab și efectele adverse serioase.

După finalizarea colectării datelor și aranjarea bazei de date în programul Microsoft Office - Excel s-a efectuat analiza statistică folosind două programe GraphPad Prism 9.0.0 și IBM SPSS Statistic versiunea 29.0.0.0. S-au folosit procente și numere totale pentru reprezentarea variabilelor categorice și media și mediana pentru variabilele continue. S-a efectuat analiza univariată și multivariată pentru identificare a unor factori de prognostic pentru linia I și linia a II-a de tratament cu Bevacizumab. S-a analizat SG și supraviețuirea fără progresia bolii(SFP) comparativ folosind testul log-rank și curba Kaplan-Meier.

Lucrarea a cuprins un studiu principal pe întregul lot de pacienți care a cuprins un număr de 554 de pacienți în care s-a făcut comparația între linia I și linia a II-a de tratament și două analize de subgrup; primul analiză a selectat doar pacienții care au făcut tratament cu FOLFOX + Bevacizumab și FOLFIRI + Bevacizumab comparând cele două regimuri de chimioterapie cuprinzând un număr de 250 de pacienți; cea de-a doua analiză de subgrup a fost realizată pe același lot de 554 de pacienți dar se dorește compararea celor două perioade 2008-2012 vs 2013-2018.

Diagrama studiului este expusă în figura următoare:

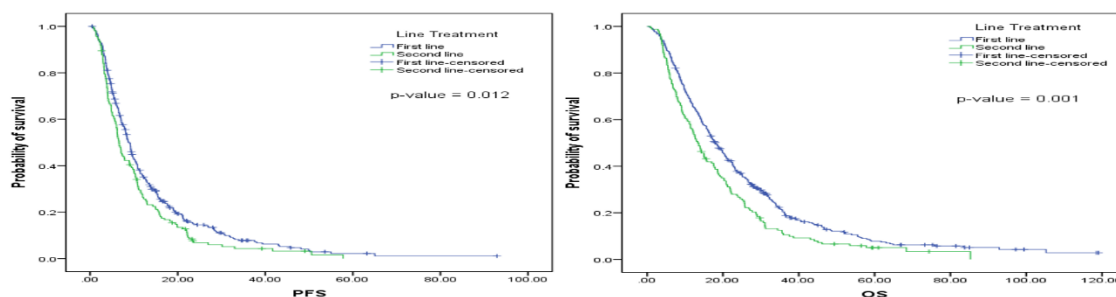


**Figura 2.1:** Diagrama studiului

## Rezultate

În studiul principal, „*Tratamentul cu Bevacizumab în CCR metastazat în practica clinică curentă*”, SFP în prima linie de tratament a fost de 8,4 luni (intervalul interquartil [IQR], 4,5-15,1 luni), respectiv 6,6 luni (IQR, 3,8-12,3 luni) în linia a II-a de tratament; SG a fost de 17,7 luni (IQR, 9,3-30,6 luni) în linia I, respectiv 13,5 luni (IQR, 6,7-25,2 luni) în linia a II-a de tratament.

La analiza univariată nu s-au identificat factori care să influențeze PFS-ul în linia I de tratament, în schimb SG este influențată semnificativ statistic de rezecția tumorii primare, localizarea tumorii pe stânga și prezența metastazelor metacrone. În linia a II-a de tratament pacienții cu rezecția tumorii primare și status RAS mutant au un PFS mai lung semnificativ statistic; iar cei cu rezecția tumorii primare și status RAS wild-type au o SG mai lungă semnificativă statistic. La analiza multivariată prin Cox regresie nu au fost identificați factori care să influențeze SFP, în schimb vârsta și lateralitatea tumorii par să influențeze SG.



**Figura 2.2:** SFP și SG în funcție de linia de tratament în care a fost folosit Bevacizumab (Log-rank)

**Tabel 2.1:** Analiza univariată și multivariată a factorilor de prognostic pentru SFP cu Bevacizumab în linia I de tratament

Factori		Analiza Univariată		Analiza Multivariată	
		HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>
Vârsta		1,001 (0,986-1,016)	0,883		
Gradingul Cancerului	G1 vs G3 G2 vs G3	0,91 (0,45-1,81) 0,92 (0,48-1,77)	0,782 0,802		
Rezecția tumorii primare	Da vs Nu	0,84 (0,54-1,28)	0,407		

Localizarea metastazelor	hepatice vs altele	1,089 (0,73-1,62)	0,673		
Lateralitatea tumorii primare	Dreapta vs Stânga	1,13 (0,8-1,58)	0,499		
Regimul de CHT	Irinotecan vs oxali	0,92 (0,63-1,35)	0,666		
	FP vs oxali	1,11 (0,57-2,16)	0,759		
Status RAS		0,88 (0,75-1,04)	0,126		

**Tabel 2.2:** Analiza univariată și multivariată a factorilor de prognostic pentru SG cu Bevacizumab în linia I de tratament

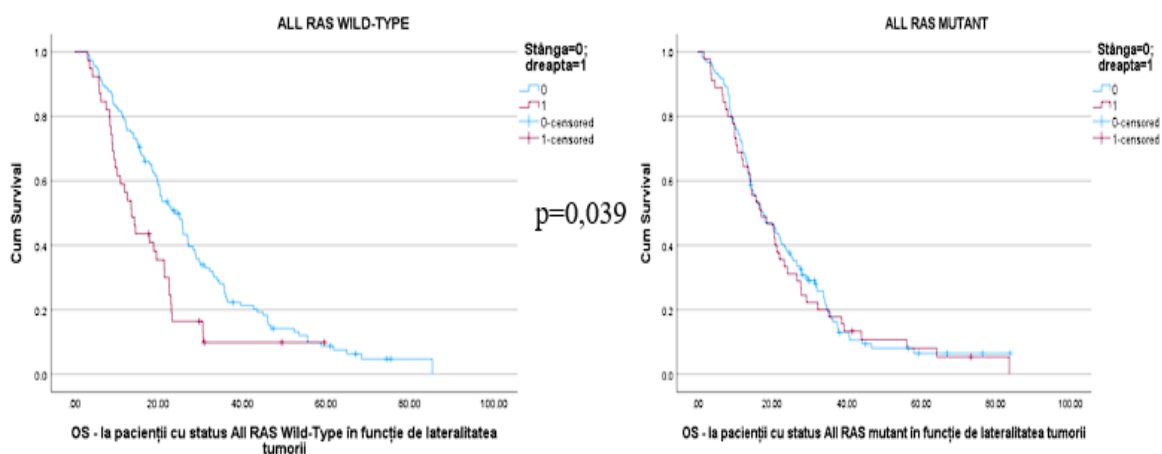
Factori		Analiza univariată		Analiza multivariată	
		HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>
Vârsta		1,02(1,003-1,03)	0,016	1,02 (1-1,03)	0,046
Gradingul Cancerului	G1 vs G3	0,91(0,46-1,81)	0,782		
	G2 vs G3	1,09(0,57-2,09)	0,799		
Rezecția tumorii primare	Da vs Nu	0,77(0,51-1,18)	0,235		
Localizarea metastazelor	hepatice vs altele	1,14(0,77-1,69)	0,524		
Localizarea tumorii primare	Dreapta vs Stânga	1,54(1,09-2,16)	0,014	1,42 (1,0-2,02)	0,047
Regimul de CHT	Iri vs Oxali	0,87(0,59-1,28)	0,474		
	FP vs Oxali	1,34(0,69-2,61)	0,391		
Status RAS		0,88(0,75-1,03)	0,114		

SG a fost de 23,9 luni pentru tumorile RAS wild-type cu localizarea pe stânga ( $p=0,039$ ) indiferent de linia de tratament, iar în linia I SG de a fost de 25,11 luni pentru tumorile RAS wild-type cu localizarea pe stânga ( $p=0,028$ ). S-a demonstrat că lateralitatea tumorii și statusul RAS a influențat SG și SFP indiferent de linia de tratament.

**Tabel 2.3:** SG în funcție de statusul RAS și lateralitatea tumorii

Status All RAS/ Lateralitatea tumorii	Stânga (n,%) – 236 SG (luni, 95%CI)	Dreapta(n,%) - 84 SG (luni, 95% CI)	<i>p</i> (Log-Rank)
Wild-type	115(48,7%)	39(46,4%)	0,039
	23,967(19,400-28,534)	13,578(10,400-16,756)	

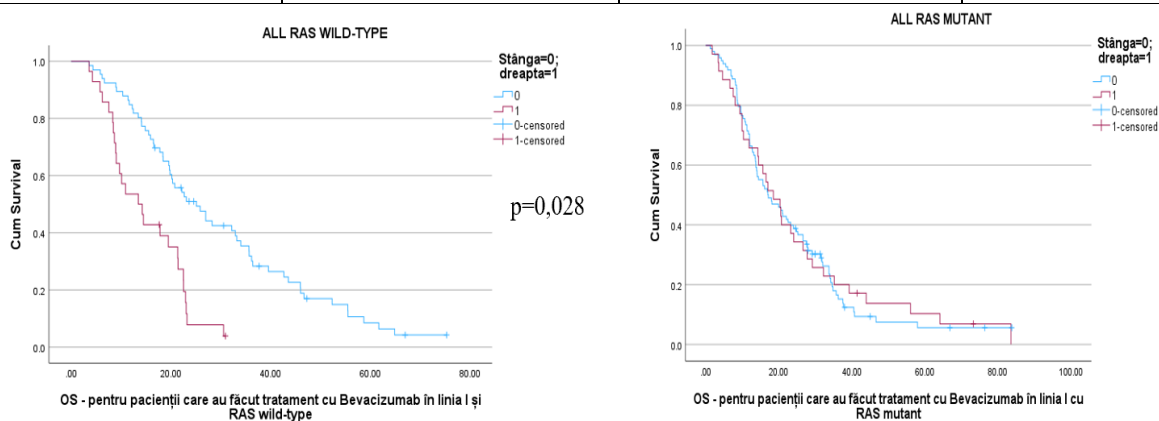
Mutant	121(51,3%)	45(53,6%)	
	17,556(12,681-22,432)	17,030(9,294-24,766)	



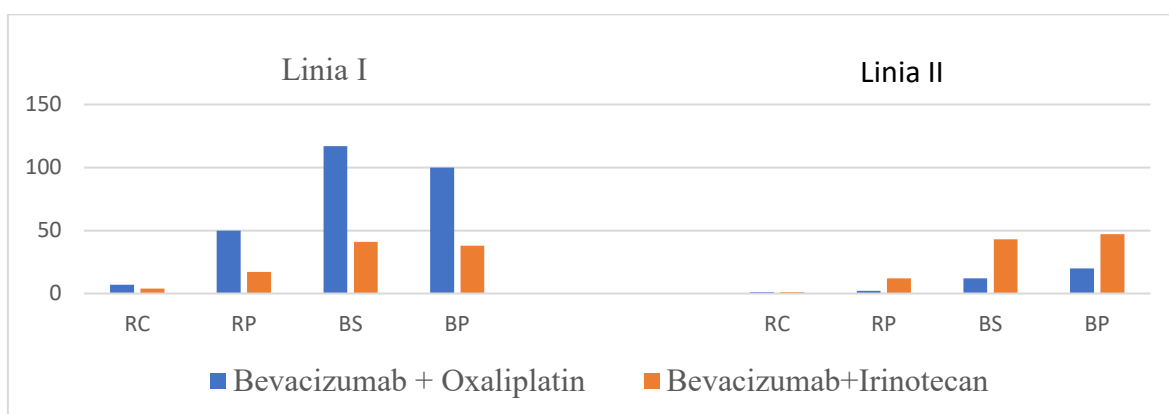
**Figura 2.3** Analiza comparativă a SG în funcție de statusul RAS și de lateralitatea tumorii

**Tabel 2.4:** SG în linia I de tratament cu Bevacizumab în funcție de statusul RAS și lateralitatea tumorii

Status All RAS/ Lateralitatea tumorii	Stânga (n,%) – 164 SG (luni, 95%CI)	Dreapta(n,%) - 63 SG (luni, 95% CI)	p (Log-Rank)
Wild-type	66(40,2%) 25,118(18,566-31,670)	28 (44,4%) 13,479(7,811-19,148)	0,028
Mutant	98(59,8%) 16,997(11,033-22,962)	35(55,6%) 18,510(12,832-24,187)	



**Figura 2.4:** Analiza comparativă a SFP și SG în linia I de tratament cu Bevacizumab în funcție de statusul RAS și lateralitatea tumorii



**Figura 2.5:** Repartiția răspunsurilor la chimioterapie în funcție de linia de tratament (RC – Răspuns complet, RP – Răspuns parțial, BS- boală stabilă, BP – boală progresivă)

**Tabelul 2.5:** Rate de răspuns și rata de control a bolii în funcție de schema de chimioterapie folosită în combinație cu Bevacizumab în linia I de tratament; N-număr; RP-răspuns parțial; RC – răspuns complet; BS- boală stabilă; BP – boală progresivă; RR – rata de răspuns; RCB – rata de control a bolii

Tip CHT	Bevacizumab/ Oxaliplatin	Bevacizumab/ Irinotecan	Valoarea p
Prima linie de tratament			
Pacienți (N)	274	100	
Pacienți evaluabili pentru răspuns (N)	172	62	
RC(N)	7	4	
RP(N)	50	17	
BS(N)	117	41	
BP(N)	100	38	
RR(RC+RP)(%)	20,8%	21%	0,421
RCB(RC+RP+BS)(%)	63,5%	62%	0,979

RR pentru chimioterapia pe bază de Bevacizumab + Oxaliplatin în prima linie a fost de 20,8% și 21% pentru regimurile de chimioterapie pe bază de Bevacizumab + Irinotecan, iar RCB a fost de 63,5% pentru chimioterapia pe bază de Bevacizumab+Oxaliplatin versus 62% pentru chimioterapia pe bază de Bevacizumab+Irinotecan.

**Tabelul 2.6:** Rate de răspuns și rata de control a bolii în funcție de schema de chimioterapie folosită în combinație cu Bevacizumab în linia a II-a de tratament; N-număr; RP- răspuns parțial; RC – răspuns complet; BS- boală stabilă; BP – boală progresivă; RR – rata de răspuns; RCB – rata de control a bolii

Tip CHT	Bevacizumab/ Oxaliplatin	Bevacizumab/ Irinotecan	Valoarea p
A doua linie de tratament			
Pacienți (N)	35	102	
Pacienți evaluabili pentru răspuns (N)	15	46	
RC(N)	1	1	
RP(N)	2	12	
BS(N)	12	43	
BP(N)	20	47	
RR(RC+RP)(%)	8,6%	12,6%	0,023
RCB(RC+RP+BS)(%)	42,9%	54,4%	0,530

În a doua linie, RR a fost de 8,6% pentru chimioterapia pe bază de Bevacizumab + Oxaliplatin și 12,6% pentru chimioterapie pe bază de Bevacizumab + Irinotecan cu o diferență semnificativ statistic ( $p=0,023$ ), iar RCB a fost de 42,9% pentru regimurile pe bază de Bevacizumab+Oxaliplatin și de 54,4% pentru regimurile pe bază de Bevacizumab+Irinotecan.

Tratamentul dincolo de progresie și tratamentul de mentenanță a influențat SG indiferent de schema de chimioterapie.

La cei 185 de pacienți au făcut tratament dincolo de progresie s-a observat că tratamentul dincolo de progresie a adus un plus de supraviețuire de aproximativ 10,5 luni cu o SG de 23,112 luni (95%CI 20,230-25,995) cu un p semnificativ statistic  $<0,001$ .

**Tabel 2.7:** Analiza comparativă a SG pentru pacienții care au făcut tratament dincolo de progresia bolii comparativ cu cei care nu au făcut tratament dincolo de progresia bolii

Bevacizumab dincolo de progresia bolii	SG (luni, 95%CI)	p(log-rank)
Da	23,112 (20,230-25,995)	$<0,001$
Nu	12,592(11,097-14,086)	

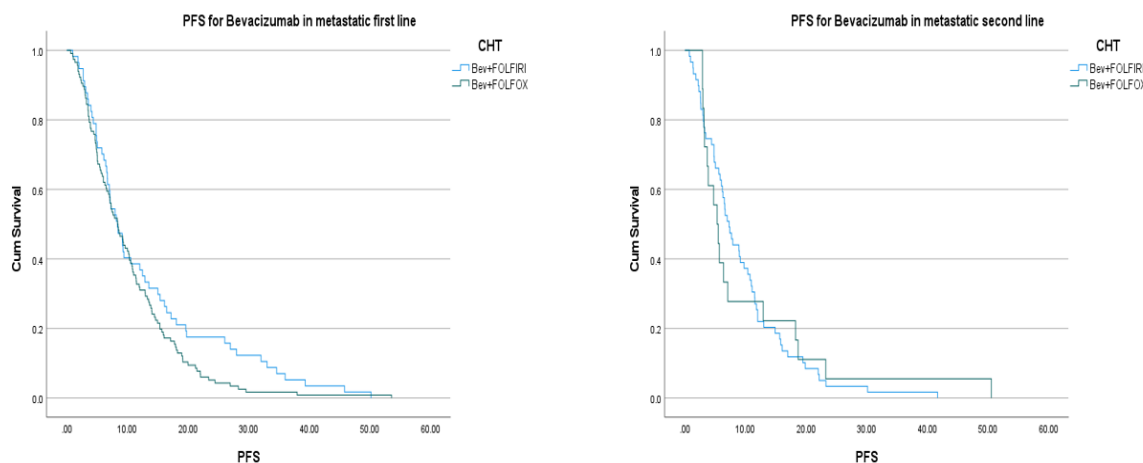
Tratamentul de mentenanță la cei 140 de pacienți a dus la o supraviețuire mai mare de 29,195 luni față de cei care nu au făcut tratament de mentenanță care au avut doar o SG de 13,578 luni cu un p semnificativ statistic <0,001

**Tabel 2.8:** Analiza comparativă a SG pentru pacienții care au făcut tratament de mentenanță cu Bevacizumab comparativ cu cei care nu au făcut tratament de mentenanță

Bevacizumab în mentenanță	SG (luni, 95%CI)	p(log-rank)
Da	29,195 (24,177-34,212)	<0,001
Nu	13,578(12,145-15,011)	

S-a efectuat o analiză de subgrup și din cei 554 de pacienți s-au ales doar pacienții care au făcut tratament cu FOLFOX sau FOLFIRI în combinație cu Bevacizumab în linia I sau în linia a II-a. Scopul analizei a fost de a compara eficacitatea celor două regimuri de chimioterapie în combinație cu Bevacizumab. Un număr de 250 de pacienți au făcut tratament cu FOLFOX sau FOLFIRI în combinație cu Bevacizumab, din care în prima linie 173 p (69,2%) și în a doua linie 77 de pacienți (30,8%).

La analiza de subgrup FOLFOX vs FOLFIRI, în linia I de tratament cea mai frecventă schemă folosită a fost FOLFOX 116 de pacienți (67,1%), iar în linia a II-a de tratament cea mai frecventă schemă folosită a fost FOLFIRI 59 de pacienți (76,6%). În linia I de tratament nu există diferență de PFS între cele două scheme, iar supraviețuirea globală a fost în favoarea schemei FOLFIRI; în linia a II-a există un SFP în favoarea schemei FOLFIRI, iar SG este în favoarea schemei FOLFOX.

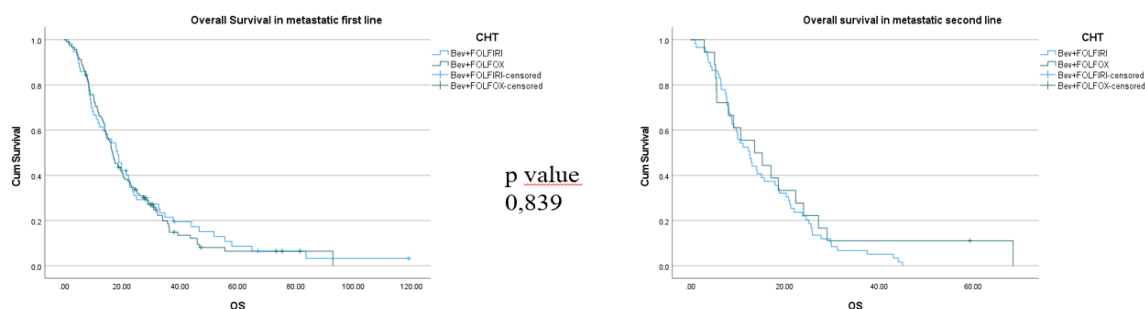


**Figura 2.6:** Curbe de SFP în prima linie de tratament sau în a doua linie de tratament în funcție de schema de chimioterapie



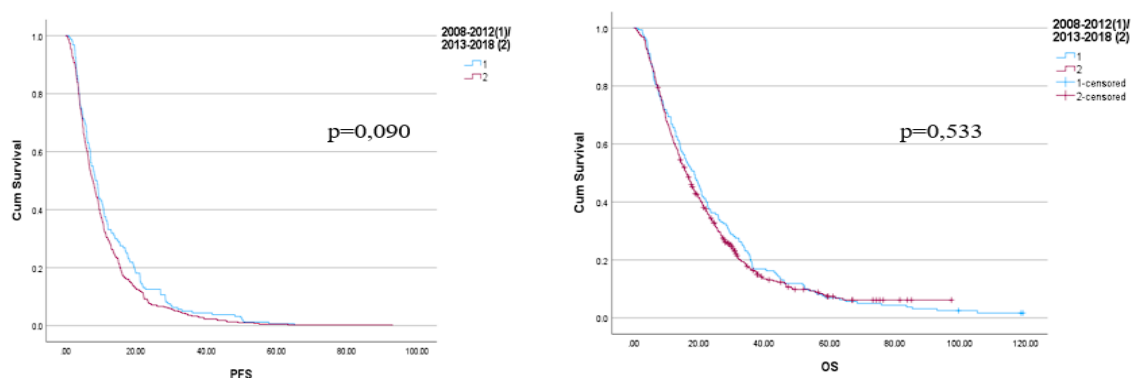
**Tabel 2.9:** SFP și SG în funcție de regimul de chimioterapie și de linia de tratament.

Linia de tratament	Linia I (n=173)		Linia a II-a (n=73)	
Schema de CHT	Bev+ FOLFOX	Bev+ FOLFIRI	Bev+ FOLFOX	Bev+ FOLFIRI
SFP(luni, 95% CI)	8,38 (6,65-10,12)	8,35 (6,19-10,50)	5,33 (3,75-6,89)	7,29 (5,81-8,78)
p (Log-Rank)	0,123		0,926	
SG(luni, 95% CI)	16,73 (14,11-19,36)	18,41 (13,06-23,76)	13,58 (4,08-23,08)	12,53 (9,24-15,81)
p (Log-Rank)	0,839			



**Figura 2.7:** Curba de SG în funcție de regimul de chimioterapie asociat Bevacizumabului și în funcție de linia de tratament (Log-rank)

La compararea celor două perioade 2008-2012 vs 2013-2018 atât SG cât și SFP sunt în favoarea primei perioade de timp 2008-2012 explicația fiind că selecția pacienților a fost mult mai corectă în a doua perioadă de timp 2013-2018, statusul RAS fiind efectuat într-un procent mult mai mare, iar numărul pacienților a fost mult mai mic în prima perioadă de timp.



**Figura 2.8:** Analiza comparativă a SFP și SG indiferent de linia de chimioterapie și indiferent de schema de chimioterapie în combinație cu Bevacizumab între 2008-2012 și 2013-2018.

SFP indiferent de schema de chimioterapie în combinație cu Bevacizumab și indiferent de linia de tratament este de 8,449 luni (CI95% 6,870-10,029) în perioada 2008-

2012 versus 7,693 luni (CI95% 6,742-8,645) în perioada 2013-2018, cu o SFP globală de 8,055 luni (CI95% 7,190-8,920) pe întreaga perioadă.(Log-rank, p=0,090).

SG indiferent de schema de chimioterapie în combinație cu Bevacizumab și indiferent de linia de tratament în care este folosit Bevacizumabul este de 18,575 luni (CI95% 15,060-22,090) în perioada 2008-2012 versus 16,110 luni (CI95% 14,214-18,005) în perioada 2013-2018, cu o SG globală de 16,701 luni (CI95% 14,900-18,503) pe întreaga perioadă (Log-rank, p=0,533).

### **CONCLUZII:**

Scopul studiului a fost de a evidenția specificitatea folosirii de rutină a Bevacizumabului în România la pacienții cu CCR metastazat în două centre de referință. Profilul de siguranță a Bevacizumabului a fost în general cel așteptat. Supraviețuirea globală a fost mai scurtă deși SFP a fost asemănătoare cu cea raportată în alte studii. Supraviețuirea mai redusă a pacienților este probabil cauzată de caracteristicile de bază ale pacienților și folosirea mai puțin frecventă a Bevacizumabului dincolo de progresie. Există diferențe între design-ul studiului și a populației printre studii, astfel o comparație directă a SFP și SG ar trebui interpretate cu precauție. Alte observații importante ale studiului a fost că pacienții cu CCR metastazat tratați cu Bevacizumab care au suportat rezecția tumorii primare au o supraviețuire globală mai mare comparativ cu pacienții care nu au avut rezecția tumorii primare. Cele mai multe date disponibile legate de impactul rezecției tumorii primare au provenit din analizele de subgrup sau din studiile observaționale și astfel necesită să fie confirmate în studii randomizate. Este important să accentuăm că datele din viața reală din studii care folosesc Bevacizumab la pacienții cu mCCR pot asigura perspective valoroase în practica clinică a oncologiei și să ajute la decizie de tratament informată pentru pacienții cu mCCR.

### **IMPORTANȚA STUDIULUI**

CCR metastazat reprezintă o provocare terapeutică, iar numărul pacienților este în creștere continuă. Tratamentul cu Bevacizumab în combinație cu chimioterapia este doar una din variantele de tratament disponibile dar ocupă un rol important în controlul bolii pe termen lung.

Acest studiu deși este un studiu observațional, retrospectiv este unul din cele mai mari studii retrospective efectuate în țara noastră care se întinde pe o perioadă de 10 ani, în care s-a produs o evoluție importantă a tratamentelor în CCR metastazat. Acest studiu a încercat să pună în evidență anumiți factori care pot influența decizia de tratament cu

Bevacizumab în CCR metastazat în linia I și linia a II-a de tratament. Studiul a evidențiat practica clinică curentă și evoluția tratamentului cu Bevacizumab în România.

Studiul a cuprins un număr de 554 de pacienți ceea ce este comparabil cu cel din marile studii clinice de fază II și III. Acest studiu s-a desfășurat în două centre de referință pentru tratamentul CCR metastazat, dar cea mai mare parte a pacienților provine din Institutul Clinic Fundeni.

Datele de SG, SFP și datele de siguranță sunt comparabile cu cele ale studiilor internaționale de referință randomizate și non-randomizate. Studiul a demonstrat că indiferent de schema de chimioterapie folosită, Bevacizumabul este eficient în linia I, în linia a II-a, ca tratament de mentenanță și dincolo de progresia bolii cu un profil de siguranță tolerabil. Statusul RAS și localizarea tumorii (stânga/dreapta) sunt factori importanți în decizia de tratament influențând SG și SFP.

Sunt necesare studii randomizate care să confirme rezultatele obținute în acest studiu.

**III.** Al doilea studiu se numește „*Originea embriologică a tumorii primare și statusul RAS și impactul asupra supraviețuirii după rezecția metastazelor hepatice colorectale*” și are drept scop a evidenția impactul localizării tumorii primare (LTP) asupra rezultatelor pe termen lung ale pacienților cu metastaze hepatice rezecate de la CCR, ratele de SG, supraviețuirea fără recurență (SFR) și supraviețuirea după recurență (SDR), rezultatele pe termen lung fiind comparate între pacienții cu tumori cu LD și pacienții cu tumori cu LS, în funcție de statusul lor RAS.

Protocolul de studiu a fost aprobat de Consiliul de Etică al Institutului Clinic Fundeni cu numărul 6571/01.02.2022.

### **Material și metodă**

Toți pacienții cu status RAS cunoscut au fost selectați dintr-o bază de date menținută prospectiv care au inclus toți pacienții care au efectuat hepatectomie pentru metastaze hepatice în Clinica de Chirurgie și Transplant Hepatic din Institutul Clinic Fundeni între 2006 și 2019. Au fost excluși pacienții care au murit în primele 30 de zile postoperator (deoarece decesul lor a fost probabil din altă cauză decât progresia cancerului), pacienții cu rezecții incomplete (R1/R2) și pacienții cu date de urmărire incomplete. Statusul RAS a fost determinat prin NGS (next generation sequencing) pe țesutul din metastazele hepatice sau de la nivelul tumorii primare. Doar la un număr mic de pacienți, statusul RAS a fost evaluat imediat după rezecția hepatică (indiferent de dezvoltarea recurenței).

Această bază de date a conținut și pacienții care au făcut tratament chimioterapic cu Bevacizumab ca și tratament neoadjuvant înainte de hepatectomie sau ca tratament paliativ

la apariția recidivei după hepatectomie. Pacienții au fost selectați și din baza de date a studiului principal, fiind aleși pacienți la care s-au efectuat hepatectomii pentru metastaze hepatice, cu status RAS cunoscut și care au făcut tratament cu Bevacizumab, Aflibercept sau Ramucirumab. Studiul a fost realizat printr-o colaborare între clinica de chirurgie și departamentul de oncologie.

Pacienții cu tumori colonice primare cu localizare între cec și flexura splenică (midgut) au fost încadrați în grupul de pacienți cu tumori cu LD iar pacienții cu tumori colonice primare localizate distal de flexura splenică și cei cu carcinoame rectale (hindgut) au fost încadrați în grupul pacienților cu tumori cu LS. Au fost excluși din analiză pacienții cu carcinoame localizate la nivelul flexurii splenice și de asemenea cei cu CCR sincrone localizate pe dreapta și stânga.

Chimioterapia postoperatorie a fost recomandată tuturor pacienților. Tratamentul cu Ac monoclonali a fost asociat, conform ghidurilor curente, după recurența bolii. Pacienții înrolați în acest studiu au efectuat tratament oncologic specific pentru o perioadă lungă de timp (2006-2019). Chimioterapia consistă dintr-o combinație de 5-FU sau Capecitabină cu Oxaliplatin sau Irinotecan în combinație cu terapiile țintite – agenți anti VEGF(Bevacizumab, Aflibercept sau Ramucirumab) sau agenți anti-EGFR (Cetuximab sau Panitumumab).

### ***Rezultatele pe termen lung***

**SG** a fost calculată ca intervalul între rezecția hepatică și data decesului pacientului sau ultima dată de urmărire.

**SFR** a fost intervalul între hepatectomie și data recurenței malignității sau a ultimei date de urmărire, dacă pacientul a fost liber de boală la acel moment.

**SDR** reprezintă intervalul între recurența bolii (după hepatectomie) și decesul pacientului sau ultima dată de urmărire (dacă pacientul a fost în viață la acel moment). Pacienții care nu au dezvoltat boală recurentă până la ultima urmărire nu au fost incluși în analiza pentru SDR.

### ***Analiza statistică***

Datele categorice sunt prezentate ca numere sau procente. Asocierea între variabilele categorice a fost analizată prin testul Fischer-exact. Datele continue sunt prezentate ca medie +/- deviații standard (DS) sau ca mediană și intervalul interquartil [IQR25%-IQR75%], în acord cu testele folosite pentru a evalua normalitatea distribuției. Normalitatea distribuției a fost evaluată prin testul Shapiro-Wilk test și comparațiile ulterioare au fost realizate cu testul-t sau testul Mann Whitney. Ratele de supraviețuire au fost estimate prin metoda

Kaplan-Meier și au fost comparate între diferitele grupuri prin testul Log-rank. În analiza univariată a fost evaluat impactul parametrilor anterior menționați asupra SG, SFR și SDR. Parametrii care au fost asociați cu o valoare p mai mică de 0,1 la analiza univariată au fost incluși în analiza multivariată. Analiza multivariată a fost realizată prin metoda de regresie Cox cu un proces de selecție în trepte invers care a fost folosit pentru a identifica factori de prognostic independenți asociați cu SG, SFR și SDR. Hazard ratio (HR) a fost raportat cu 95% interval de confidență(95%CI). O valoare p mai mică decât 0,05 a fost considerată semnificativă. Analiza statistică a fost realizată folosind software-ul IBM SPSS, versiunea 23 (SPSS Inc, Chicago, IL).

## **Rezultate**

Au fost 142 de pacienți care au îndeplinit criteriul de includere. Din aceștia, 53 au avut metastaze hepatice RAS mutant, în timp ce 89 au avut metastaze RAS wild-type. Din cei 142 de pacienți 55 de pacienți au făcut tratament cu Bevacizumab, Ramucirumab sau Aflibercept ca și agenți antiangiogenici.

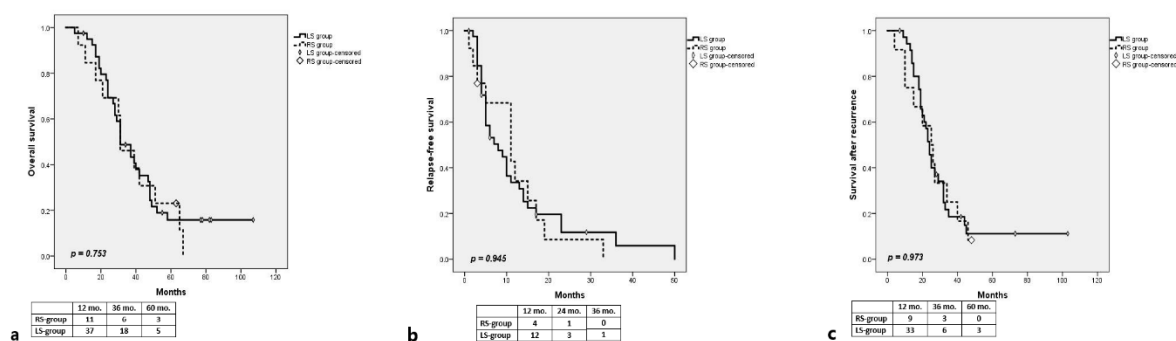
### **RAS mutant**

#### *Rezultatele pe termen lung*

Pentru întregul grup, SG mediană a fost de 31 luni, cu rate de SG la 1-, 3- și 5-ani de 92,4%, 48,1%, și respective 17,8%. Ratele de SG la 1-,3- și 5-ani nu au fost semnificativ diferite ( $p=0,753$ ) între pacienții tumori primare cu LS (94,9%, 48,8% și respectiv 15,8%) și tumorile colorectale cu LD (84,6%, 46,2% și respectiv 23,1%)(Figura 3.1a).

După o urmărire mediană de 31 de luni, 48 de pacienți au dezvoltat recurență: doar hepatică - 23 de pacienți, hepatică și extrahepatică – 10 pacienți, pulmonare – 7 pacienți, peritoneale – 2 pacienți, ganglionare – 2 pacienți, recurență locală – 2 pacienți, ovariană – 1 pacient și osoasă – 1 pacient. Pentru întregul grup, SFR mediană a fost de 10 luni, cu rate de SFR la 1- și 3 ani de 33,6% și respectiv 3,6%. Ratele de SFR nu au fost semnificativ statistic diferite între grupul cu tumori cu LS față de cele cu tumori cu LD (33,6% și 5,9% vs. 34,2% și 0% at 1- și respectiv la 3-ani,  $p=0,945$ ) (Figura 3.1b).

Pentru toți pacienții care au dezvoltat recurență după rezecția inițială a metastazelor hepatice, ratele de SDR la 1-,3- și 5-ani au fost de 89,4%, 20,4% și respectiv 10,3%(mediana 24 de luni). Rata SDR a fost similară în grupul cu tumori cu LS față de cel cu tumori cu LD. (94,3%, 18,6% și 11,1% vs. 75%, 25% și 0% la 1-,3- și 5-ani, respectiv,  $p=0,973$ ) (Figura 3.1c).



**Figura 3.1** Rezultatele pe termen lung comparative între grupul cu LS și grupul cu LD la pacienții cu metastaze hepatice RAS mutant (a) SG; (b) SFR; (c) SDR.

## RAS wild-type

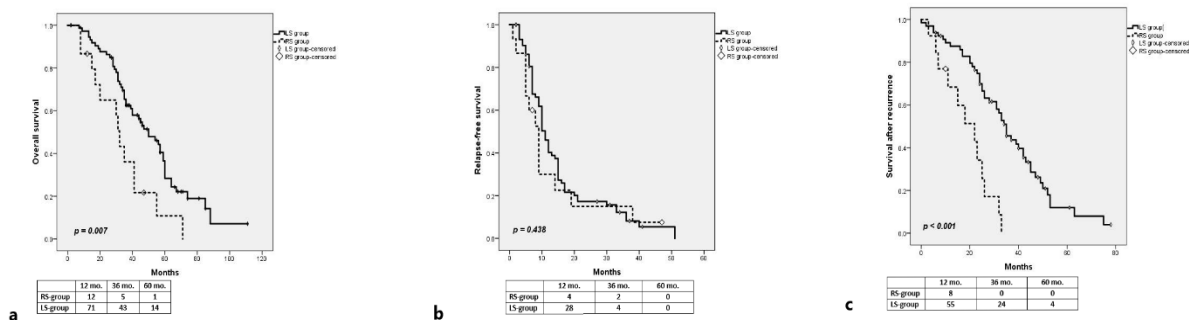
### Rezultatele pe termen lung

Pentru întregul grup, SG mediană a fost de 45 de luni, cu rate de SG la 1-, 3- și 5-ani OS de 95,5%, 58,2%, și respectiv 26,6%. La pacienții cu tumori primare cu LS ratele de SG la 1-, 3- și 5-ani (97,3%, 62,5%, și respectiv 28,4%) au fost semnificativ mai mari ( $p=0,007$ ) decât cele atinse prin rezecții hepatice în grupul tumorilor cu LD (86,7%, 36,1%, și respectiv 10,8%)(Figura 3.2a).

După urmărire mediană de 39 de luni, 78 de pacienți au dezvoltat recurență: doar la nivel hepatic – 42 de pacienți, hepatic și extrahepatic – 15 pacienți, pulmonar – 8 pacienți, peritoneal – 4 pacienți, ganglioni limfatici – 4 pacienți, recurență pelvină – 3 pacienți, ovariană – 1 pacient și osoasă – 1 pacient. Rata de recurență nu a fost semnificativ diferită între grupul de pacienți cu tumori primare cu LD (13/15) și cei cu tumori primare cu LS (65/74) ( $p=0,899$ ). Pentru întregul grup, SFR mediană a fost de 11 luni, rate de SFR la 1 și 3 ani de 38,6% și respective 12,7%. Ratele de SFR nu au fost semnificativ statistic diferite între grupurile de pacienți cu tumori primare cu LS față de cei cu LD (40,2% și 8,1% vs. 30% și 15% la 1- și 3-ani, respectiv,  $p=0,438$ ) (Figura 3.2b).

Boala recurentă s-a dezvoltat în timpul primului an după rezecția inițială a metastazelor hepatice la 52 de pacienți (66,7%) și după aceea la mai mult de 1 an la 26 de pacienți (33,3%). Recurența a fost rezecată la 27 de pacienți (34,6%): re-rezecții hepatice – 17 pacienți, rezecții pulmonare – 6 pacienți, rezecțiile hepatice și extrahepatice – 2 pacienți, ooforectomie – 1 pacient și disecția de ganglion limfatic în pediculul hepatic – 1 pacient. Deși rata de rezecabilitate a recurenței a fost mai mare în grupul cu tumori primare cu LS (25/65 – 38,4%) decât în grupul cu tumori primare cu LD (2/13 – 15,3%), diferențele nu au fost semnificative statistic ( $p=0,199$ ). Pentru toți pacienții care au dezvoltat recurență după rezecția inițială a metastazelor hepatice colorectale, ratele de SDR la 1-,3- și respective 5-

ani au fost de 87,1%, 38,1% și respectiv 10% (mediana 33 de luni). Ratele de SDR au fost semnificativ mai mari în grupul pacienților cu tumori primare cu LS vs cele cu LD (87,5%, 45,5% și 12% vs. 68,4%, 8,5% și 0% la 1-,3- și respectiv 5-ani,  $p < 0,001$ ) (Figura 3.2c).



**Figura 3.2** Rezultatele pe termen lung comparative între grupul cu LS și grupul cu LD la pacienții cu metastaze hepatice RAS wild-type (a) SG; (b) SFR; (c) SDR.

### Analiza univariată

Factorii asociați cu o SG semnificativ mai proastă în analiza univariată au fost localizarea tumorii primare pe partea dreaptă ( $p=0,007$ ), metastazele extrahepatice ( $p=0,014$ ) și metastatazele ganglionare abdominale pe lângă tumora primară (N+) ( $p=0,004$ ). Vârsta mai mare de 65 de ani ( $p=0,095$ ) și folosirea chimioterapiei preoperatorii ( $p=0,084$ ) au fost marginal asociate cu o SG mai proastă în analiza univariată.

Prezența complicațiilor postoperatorii ( $p=0,024$ ), a bolii extrahepatice ( $p=0,003$ ) și multiplele metastaze hepatice ( $p=0,026$ ) au fost asociate cu rate semnificativ mai reduse de SFR în analiza univariată.

În analiza univariată, factorii semnificativ asociați cu rate de SDR mai scăzute au fost tumorile cu LD ( $p<0,001$ ), tumori primare N+ pozitive ( $p=0,011$ ), apariția recurenței în timpul primelor 12 luni după rezecția metastazelor hepatice ( $p=0,048$ ) și rezecția recurenței ( $p=0,007$ ).

### Analiza multivariată

Pentru a identifica factori de prognostic independent pentru rezultate pe termen lung mai slabe, caracteristicile care au fost asociate cu o valoare  $p<0,01$  în analiza univariată au fost incluși în analiza multivariată. Factorii care au fost independent asociați cu o SG mai slabă a fost LTP pe dreapta ( $p=0,009$ ), metastazele extrahepatice ( $p=0,001$ ), tumora primară N pozitivă ( $p=0,014$ ), vârsta mai mare de 65 de ani ( $p=0,002$ ) și folosirea chimioterapiei preoperatorii ( $p=0,004$ ). Pentru SFR, factorii independent asociați cu un prognostic prost au fost complicațiile postoperatorii ( $p=0,024$ ) și metastazele extrahepatice ( $p=0,015$ ). Tumorile

primare cu LD ( $p < 0,001$ ) și statusul N-pozitiv al tumorii primare ( $p = 0,007$ ) au fost singurii factori de prognostic independent pentru SDR mai slabă.

### **Concluzii**

Efectul originii embriologice a cancerelor colorectale asupra rezultatelor pe termen lung după rezecția metastazelor hepatice depinde de statusul RAS. În metastazele hepatice RAS mutant, LTP nu are nici un impact asupra rezultatelor pe termen lung, în timp ce la pacienții RAS wild-type cu tumori primare cu LD a fost independent asociată cu SG și SDR mai proaste. Rate mai proaste de SG au fost observate la pacienții cu tumori cu LD cu metastaze hepatice RAS wild-type și asta s-a datorat în principal SDR semnificativ mai mică. Ratele mai mici de SDR atinse prin abord onco-chirurgical la pacienții cu tumori RAS wild-type cu LD sugerează eficacitatea redusă a terapiilor oncologice curente la acești pacienți, subliniind nevoia urgentă pentru terapii mai eficiente la pacienții cu CCR cu LD. Deoarece ratele de SFR după hepatectomie sunt similare indiferent de LTP, rezecțiile hepatice nu ar trebui descurajate chiar la pacienții cu tumori cu LD. Prognosticul diferit al pacienților cu metastaze hepatice rezecate în acord cu LTP și statusul RAS poate avea implicații terapeutice în alocarea tratamentului oncologic, în special după recurența bolii ce urmează rezecției metastazelor hepatice.



## Bibliografie selectivă

1. International Agency for Research on Cancer 2020 – *GLOBOCAN 2020*
2. Brenner H, Kloor M, Pox CP. **Colorectal cancer**; *Lancet*. **2014**;383: 1490–502. doi:10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
3. Tabernero J.; **The role of VEGF and EGFR Inhibition: Implications for Combining Anti-VEGF and Anti-EGFR Agents**; *Molecular Cancer Research* **2007**;5(3);
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al.; **ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer**; *Ann Oncol*. **2016**;27: 1386–422. doi:10.1093/annonc/mdw235
5. Kasi PM, Hubbard JM, Grothey A. **Selection of biologics for patients with metastatic colorectal cancer: the role of predictive markers**; *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. **2015**;9:273–6. doi: 10.1586/17474124.2015.1001743.
6. Prashanth Rawla, Tagore Sunkara, Adam; **Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors**; *USA Gastroenterology Rev* **2019**; 14 (2): 89–103
7. O. Saeed, A. Lopez-Beltran, K.W. Fisher, M. Scarpelli, R. Montironi, A. Cimadamore, F. Massari, M. Santoni, L. Cheng; Saeed O, et al. **RAS genes in colorectal carcinoma: pathogenesis, testing guidelines and treatment implications**; *J Clin Pathol* **2019**;72:135–139. doi:10.1136/jclinpath-2018-20547
8. M. Hummel, S. Hegewisch-Becker, Jens H. L. Neumann, A. Vogel; **BRAF testing in metastatic colorectal carcinoma and novel, chemotherapy-free therapeutic options**; *Pathologe* **2021**, 42 (Suppl 1): S98–S109 <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00946-5>
9. **Cancer Staging Handbook. From the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition**
10. **Dukes staging system for colorectal cancer**; *Radiology Reference Article Radiopaedia.org*
11. J. Garciaa, H.I. Hurwitzb, A.B. Sandlerb, D. Milesc, R.L. Colemand, R. Deurlooe, O.L. Chinotf; **Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook**; <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>; *Cancer Treatment Reviews* 86 (2020) 102017
12. H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny, T. Cartwright, J. Hainsworth, W. Heim, J. Berlin, A. Baron, S. Griffing, E. Holmgren, N. Ferrara, G. Fyfe, B. Rogers, B.R. Ross,

- and F. Kabbinavar; **Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer**; *n engl j med* 350;23 www.nejm.org june 3, 2004
13. L.B. Saltz, S. Clarke, E. Di´az-Rubio, W. Scheithauer, A. Figer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T-S Yang, F. Rivera, F. Couture, F. Sirze´n, and J. Cassidy; **Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study**; *J Clin Oncol* 26:2013-2019. © 2008 by American Society of Clinical Oncology
  14. B.J. Giantonio, P.J. Catalano, N.J. Meropol, P.J. O’Dwyer, E.P. Mitchell, S.R. Alberts, M.A. Schwartz, and Al B. Benson III; **Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200**; *J Clin Oncol* 25:1539-1544. © 2007 by American Society of Clinical Oncology
  15. J. Bennouna, J. Sastre, D. Arnold, P. Österlund, R. Greil, E. Van Cutsem, R. von Moos, J.M. Viéitez, O. Bouché, C. Borg, C-C Steffens, V. Alonso-Orduña, C. Schlichting, I. Reyes-Rivera, B. Bendahmane, T. André, S. Kubicka, ML18147 Study Investigators; **Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial**; *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):29-37.doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1
  16. M. Kozloff, M.U. Yood, J. Berlin, P.J. Flynn, F. Kabbinavar, D.M. Purdie, M.A. Ashby, W. Dong, M.M. Sugrue, A. Grothey, For the investigators of the BRiTE study; **Clinical Outcomes Associated with Bevacizumab-Containing Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The BRiTE Observational Cohort Study**; *The Oncologist* 2009;14:862– 870 www.TheOncologist.com
  17. J.C. Bendell, T.S. Bekaii-Saab, A.L. Cohn, H.I. Hurwitz, M. Kozloff, H. Tezcan, N. Roach, Y. Mun, S. Fish, E.D. Flick, D. Dalal, A. Grothey; **Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Initially Treated with FOLFOX–Bevacizumab or FOLFIRI–Bevacizumab: Results From ARIES, a Bevacizumab Observational Cohort Study**; *The Oncologist* 2012;17:1486–1495 www.TheOncologist.com
  18. A. Grothey, E.D. Flick, A.L. Cohn, T.S. Bekaii-Saab, J.C. Bendell, M. Kozloff, N. Roach, Y. Mun, S. Fish, H.I. Hurwitz; **Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES**

- observational cohort study; *Pharmacoepidemiol Drug SaF.* 2014 Jul;23(7):726-34. doi: 10.1002/pds.3633. Epub 2014 May 16.**
19. J.H. Strickler, H.I. Hurwitz; **Bevacizumab-Based Therapies in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer; *The Oncologist* 2012;17:513–524** www.TheOncologist.com
  20. E. Van Cutsem, F. Rivera, S. Berry, A. Kretzschmar, M. Michael, M. DiBartolomeo, M.-A. Mazier, J.-L. Canon, V. Georgoulis, M. Peeters, J. Bridgewater & D. Cunningham; **Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study; *Annals of Oncology* 20: 1842–1847, 2009** doi:10.1093/annonc/mdp233; Published online 30 April 2009
  21. J.J. Lee, and W. Sun; **Options for Second-Line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer; *Clinical Advances in Hematology & Oncology* Volume 14, Issue 1 January 2016**
  22. A. Grothey, M.M. Sugrue, D.M. Purdie, W. Dong, D. Sargent, E. Hedrick, and M. Kozloff; **Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study (BRiTE); *J Clin Oncol* 26:5326-5334. © 2008**
  23. Díaz-Rubio, Pietrantonio, de Braud; **Continuing Single-Agent Bevacizumab as Maintenance Therapy After Induction XELOX (or FOLFOX) Plus Bevacizumab in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer; *The Oncologist* 2012;17:1426–1428** www.TheOncologist.com
  24. M. Bupathi, D.H Ahn, and T. Bekaii-Saab; **Spotlight on bevacizumab in metastatic colorectal cancer: patient selection and perspectives; *Gastrointestinal Cancer* 2016; 6: 21-30; doi: 10.2147/GICTT.S97740**
  25. Khakoo, S.; Chau, I.; Pedley, I.; Ellis, R.; Steward, W.; Harrison, M.; Baijal, S.; Tahir, S.; Ross, P.; Raouf, S. **ACORN: Observational study of bevacizumab in combination with first-line chemotherapy for treatment of metastatic colorectal cancer in the UK. *Clin. Color. Cancer* 2019, 18, 280–291.e285.**
  26. Goldberg, R.M.; Sargent, D.J.; Morton, R.F.; Fuchs, C.S.; Ramanathan, R.K.; Williamson, S.K.; Findlay, B.P.; Pitot, H.C.; Alberts, S.R.; **A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 23–30.**

27. Bennouna, J.; Phelip, J.-M.; André, T.; Asselain, B.; Koné, S.; Ducreux, M.; **Observational cohort study of patients with metastatic colorectal cancer initiating chemotherapy in combination with bevacizumab (CONCERT)**; *Clin. Color. Cancer* **2017**, *16*,129–140.e124.
28. Faron, M.; Pignon, J.-P.; Malka, D.; Bourredjem, A.; Douillard, J.-Y.; Adenis, A.; Elias, D.; Bouché, O.; Ducreux, M.; **Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials**; *Eur. J. Cancer* **2015**, *51*, 166–176.
29. Cao, D.; Zheng, Y.; Xu, H.; Ge, W.; Xu, X.; **Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis**; *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 20326
30. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al (2015) **Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer**. *JNCI J Natl Cancer Inst* 107:dju427. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju427>
31. Scherman P, Syk I, Holmberg E, et al (2019) **Influence of primary tumour and patient factors on survival in patients undergoing curative resection and treatment for liver metastases from colorectal cancer**. *BJS Open* 4:118–132. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50237>
32. Wang K, Xu D, Yan X-L, et al (2018) **The impact of primary tumour location in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis**. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 44:771–777. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.210>
33. Sasaki K, Andreatos N, Margonis GA, et al (2016) **The prognostic implications of primary colorectal tumor location on recurrence and overall survival in patients undergoing resection for colorectal liver metastasis**. *J Surg Oncol* 114:803–809. <https://doi.org/10.1002/jso.24425>
34. Goffredo P, Utria AF, Beck AC, et al (2019) **The Prognostic Impact of KRAS Mutation in Patients Having Curative Resection of Synchronous Colorectal Liver Metastases**. *J Gastrointest Surg* 23:1957–1963. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3978-4>
35. Margonis GA, Amini N, Buettner S, et al (2021) **The Prognostic Impact of Primary Tumor Site Differs According to the KRAS Mutational Status: A Study By the**

- International Genetic Consortium for Colorectal Liver Metastasis.** Ann Surg 273:1165–1172. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003504>
36. Lièvre A, Bachet J-B, Le Corre D, et al (2006) **KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer.** Cancer Res 66:3992–3995. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0191>
37. Belias M, Sasaki K, Wang J, et al (2022) **Is Laterality Prognostic in Resected KRAS-Mutated Colorectal Liver Metastases? A Systematic Review and Meta-Analysis.** Cancers 14:799. <https://doi.org/10.3390/cancers14030799>
38. Brudvik KW, Kopetz SE, Li L, et al (2015) **Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases.** Br J Surg 102:1175–1183. <https://doi.org/10.1002/bjs.9870>
39. Dupré A, Malik HZ, Jones RP, et al (2018) **Influence of the primary tumour location in patients undergoing surgery for colorectal liver metastases.** Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 44:80–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.10.218>

### Listă lucrări publicate

1. **I.M. Dinu**, M. Mihăilă, M.M. Diculescu, V.M. Croitoru, A. Turcu-Stiolica, D. Bogdan, M.I. Miron, C.V. Lungulescu, S.T. Alexandrescu, T. Dumitrașcu, F. Buică, I.N. Luca, C. Lungulescu, M.C. Negulescu, I.M. Gramaticu, I.M. Cazacu and A.E. Croitoru; **Bevacizumab Treatment for Metastatic Colorectal Cancer in Real-World Clinical Practice**; *Medicina* **2023**, 59,350; <https://doi.org/10.3390/medicina59020350>; capitolul 5, pag 83-149
2. S.T. Alexandrescu, **I.M. Dinu**, A.S. Diaconescu, A. Micu, E. Pasăre, C. Durdu, B.M. Dorobanțu and I. Popescu; autor corespondent; **Embryologic Origin of the Primary Tumor and RAS Status Predict Survival after Resection of Colorectal Liver Metastases**. *Medicina* **2022**, 58, 1100. <https://doi.org/10.3390/medicina58081100>; capitolul 6, pag 150-166
3. L.S. ANDREI, R.S. POPIȘTEANU, A. ANDREI, A. MICU, **I. DINU**; **Double Perforation after Colorectal Cancer Surgery During Bevacizumab Treatment**; *Modern Medicine* **2020**, Vol. 27, No. 4; <https://doi.org/10.31689/rmm.2020.27.4.309> capitolul 7, pag 206-209