

Rezumatul tezei de doctorat

Supraviețuirea pacienților cu tumori digestive în cazul rezecțiilor R1

Doctorand **Emil-Ioan Moiş**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Cornel Iancu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUVINTE CHEIE: margine de rezecție R1, protocol histopatologic standardizat, supraviețuire generală, recidivă locală

Introducere

Teza de față și-a propus să evalueze rolul marginilor de rezecție R1 în supraviețuirea pacienților cu adenocarcinom ductal cefalo-pancreatic, cancer rectal și adenocarcinom gastric la care s-a efectuat rezecții chirurgicale cu viză curativă. Ca și scopuri secundare, s-a dorit identificarea factorilor care duc la apariția marginilor de rezecție R1 în rezecțiile chirurgicale pentru patologii enumerate mai sus precum și identificarea rolului unui examen histopatologic standardizat în stabilirea incidenței marginilor R1 în duodenopancreatectomia efectuată pentru adenocarcinomul ductal cefalo-pancreatic.

Studiul 1. Incidența marginilor R1 în duodenopancreatectomia cefalică pentru adenocarcinomul ductal cefalo-pancreatic

Obținerea unor margini de rezecție (MR) R0 reprezintă terapia standard în duodeno-pancreatectomia cefalică (DPC). În ceea ce privește incidența MR R1 în DPC, datele din literatură arată o rată cuprinsă între 10 și 85%. Unul dintre motivele pentru care există așa o discrepanță mare privind incidența marginilor R1 raportate de diverse studii o poate constitui faptul că nu există un protocol standardizat de preparare și examinare a piesei de DPC unanim acceptat. Prima care a propus și introdus un protocol standardizat de preparare și examinare a piesei de DPC este Caroline Verbeke în 2006, care a demonstrat (lucru confirmat ulterior și de alți autorii) că prin folosirea unui protocol standardizat histopatologic incidența marginilor de rezecție R1 este mult crescută.

O altă problemă o constituie definirea cu exactitate a unei margini de rezecție R1. International Union Against Cancer (UICC) și AJCC (American Joint Committee on Cancer) definește ca margine R1 prezența celulelor tumorale la nivelul tranșei de rezecție (definiție folosită mai des în centrele din USA) în timp ce British Royal College of Pathologists definește ca margine R1, prezența celulelor tumorale la ≤ 1 mm de marginea de rezecție (definiție preluată de majoritatea centrelor din Europa)⁸. Alte studii mai recente propun un “cut-off” de 1.5 sau 2 mm în definirea marginei de rezecție R1.

În ceea ce privește incidența marginilor de rezecție R1 în DPC în urma folosirii unui protocol standardizat histopatologic, am observat că majoritatea studiilor au fost efectuate pe tumori periampulare (cancer de cap de pancreas, cancer de coledoc distal, ampuloame), fără o diferențiere netă între diferitele tipuri histopatologice, motiv pentru care în cadrul acestui studiu au fost incluși doar pacienți cu adenocarcinom ductal cefalo-pancreatic.

Având în vedere această ipoteză conform căreia prin adoptarea unui protocol standardizat de preparare și analizare a pieselor de DPC incidența MR R1 este

crescută am efectuat un studiu comparativ între 2 loturi de pacienți diagnosticați cu adenocarcinom ductal cefalo-pancreatic (ADCP) la care s-a efectuat DPC cu scop curativ.

Scopul acestui studiu este să vedem dacă se va confirma ipoteza conform căreia un protocol standardizat histopatologic crește incidența marginilor de rezecție R1, precum și să determinăm importanța și rolul MR R1 în supraviețuirea generală la acești pacienți.

Astfel în cadrul studiului au fost incluși 116 pacienți cu ADCP la care s-a efectuat DPC cu viză oncologică. Pacienții cu DPC efectuată pentru alte entități anatomopatologice nu au fost incluși în studiu. Cei 116 pacienți au fost împărțiți în 2 loturi:

- un lot de pacienți la care datele au fost luate retrospectiv, cuprinzând 57 de pacienți cu ADCP la care s-a efectuat DPC între Ianuarie 2012 și Mai 2014. La acest lot nu s-a folosit un protocol standardizat de preparare și analizare anatomo-patologică a piesei de rezecție post-DPC;

- al doilea lot incluzând 59 de pacienți la care s-a practicat DPC pentru ADCP între Iunie 2014 și Mai 2017 la care a fost implementat un protocol standardizat de preparare și analizare a piesei de rezecție iar datele au fost colectate în mod prospectiv.

Protocolul standardizat de preparare și analizare a pieselor post-DPC cuprinde identificarea și colorarea fiecărei margini de rezecție imediat după rezecția piesei de DPC. Acest lucru s-a efectuat de către un singur chirurg la toate piesele împreună cu un anatomo-patolog. În cazul protocolului prospectiv marginea circumferențială a fost împărțită în: marginea anterioară, posterioară, superioară și medială (mezopancreasul). Această împărțire a marginii circumferențiale corespunde celei propuse de către centrul medical din Heidelberg. O MR R1 a fost definită ca prezența celulelor tumorale la $\leq 1\text{mm}$ față de tranșa de rezecție.

În ceea ce privește analiza statistică pentru identificarea factorilor ce influențează apariția MR R1 s-a efectuat analiza univariată și multivariată în timp ce supraviețuirea a fost calculată folosind curba Kaplan-Meier. Un p-value < 0.05 a fost considerat semnificativ statistic.

Astfel analiza univariată a arătat că în cazul studiului retrospectiv (unde nu s-a folosit nici un protocol standardizat de preparare a piesei de DPC) invazia vasculară, limfatică, graddingul tumoral și invazia ganglionilor limfatici sunt factori independenți în determinarea apariției marginilor de rezecție R1. În cazul studiului prospectiv (când s-a folosit un protocol de examinarea și preparare a piesei de DPC) dimensiunea tumorii și invazia limfatică sunt factorii independenți care determină apariția marginilor R1.

În grupul retrospectiv din 59 de pacienți, 23 (39%) dintre ei au avut margini R1, iar în grupul prospectiv din 57 de pacienți, 39 (68.4%) au prezentat margini R1 (p-value=0.0016 cu 95% interval de confidență CI – [10.14; 46.46]). În total 62 de pacienți au prezentat margini R1: în 39 (63%) de cazuri a fost o singură margine R1, în timp ce în 23 (37%) de cazuri mai multe margini de rezecție au fost R1.

În grupul retrospectiv au fost 20 de pacienți cu o singură margine R1 și 3 pacienți cu mai mult de 2 margini R1, în timp ce în grupul prospectiv au fost 19 pacienți cu o singură margine R1 și 20 de pacienți cu mai multe margini R1. Comparând cele 2 grupuri am obținut un $p\text{-value}=0.003$. În ceea ce privește asocierea unei rezecții vasculare venoase datele noastre au arătat că aceasta nu duce la o scădere a incidenței marginilor R1.

Supraviețuirea medie generală la întreg lotul a fost de 621 zile (497-727 zile). Comparând supraviețuirea pacienților cu margini R0 (supraviețuirea medie 652 zile, 95 % [CI] 491-813 zile) cu cei cu margini R1 (supraviețuirea medie 533 zile, 95 % CI 399-666 zile) nu am decelat nici o diferență semnificativ statistică, $p\text{-value}= 0.348$. La fel a fost și în cazul pacienților cu o singură margine R1 față de cei cu margini R1 multifocale, unde nu am decelat diferențe semnificative statistic, atât la întreg lotul, cât și cele două loturi separat. Pentru a evalua dacă tipul margini R1 influențează supraviețuirea, în cazul studiului prospectiv am comparat supraviețuirea pacienților cu margini R1 de mobilizare (marginea anterioară și posterioară) vs supraviețuirea pacienților cu margini R1 de secțiune (marginea pancreatică, medială, coledociană și gastrică/duodenală. Din totalul de 39 de pacienți am eliminat 10 pacienți deoarece aveau atât margini de mobilizare microscopic pozitive cât și margini de secțiune microscopic pozitive. Din restul de 29 de pacienți, 6 au avut margini de mobilizare R1, iar 23 au avut margini de secțiune microscopic pozitive, fără a prezenta vreo diferență semnificativă statistic privind supraviețuirea între cele 2 loturi de pacienți ($p\text{-value}=0.398$).

Aplicând o regresie Cox privind factorii care influențează supraviețuirea, doar graddingul tumoral s-a dovedit a avea o semnificație statistică. Statusul marginilor de rezecție nu s-a dovedit a avea o semnificație statistică privind influența asupra supraviețuirii.

În concluzie rezultatele acestui studiu au demonstrat în că folosirea unui protocol standardizat pentru prepararea și colorarea pieselor post DPC efectuată în scop curativ pentru ADCP crește semnificativ statistic incidența marginilor de rezecție R1 și crește semnificativ statistic incidența marginilor R1 multifocale. În același timp studiul a arătat că supraviețuirea nu este influențată de tipul marginilor de rezecție iar în ceea ce privește locul de elecție pentru apariția marginilor R1, acesta este reprezentat de mezopancreas.

Studiu 2. Factori favorizanți pentru apariția marginilor de rezecție circumferențiale microscopic pozitive după chirurgia cancerului rectal

Marginea de rezecție circumferențială (MRC) reprezintă distanța minimă dintre tumoră și marginea de rezecție chirurgicală circumferențială. Vorbim de o MRC liberă de celule tumorale (R0) atunci când pe o distanță de $\leq 1\text{mm}$ față de MRC nu există celule maligne. Atunci când $\leq 1\text{mm}$ față de MRC există celule maligne este vorba de o margine microscopic pozitivă (R1).

Alături de excizia totală a mezorectului ca tehnică operatorie, o MRC liberă de elemente tumorale este cunoscută ca fiind un factor predictiv privind minimalizarea

ratei de recidivă locală, metastazarea la distanță și îmbunătățirea supraviețuirii în cancerul rectal.

Având în vedere rolul și importanța MRC în prognosticul pacienților cu cancer rectal am decis să efectuăm un studiu retrospectiv în Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Prof. Dr. O. Fodor" Cluj-Napoca privind incidența MRC R1, factorii care determină apariția MRC R1 și rolul MRC R1 în prognosticul pacienților cu cancer rectal.

Obiectivul principal al studiului este să determinăm factorii care influențează apariția MRC microscopic pozitive, în special tehnica chirurgicală, localizarea la nivelul rectului și stadializarea histopatologică. Obiectivul secundar al studiului la fost reprezentat de stabilirea impactului MRC R1 asupra recidivei locale și supraviețuirea generală.

Din totalul de 408 pacienți operați pentru cancer rectal în cadrul departamentului de Chirurgie a Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Prof. Dr. O. Fodor" Cluj-Napoca, 192 de pacienți la care s-a efectuat rezecția curativă a tumorii au fost incluși în studiu. Pacienții cu metastaze la distanță, intervenție paliativă și cei la care statusul MRC nu a fost precizat au fost excluși din studiu.

În ceea ce privește analiza statistică pentru identificarea factorilor ce influențează apariția marginilor de rezecție R1 s-a efectuat analiza univariată și multivariată iar supraviețuirea a fost calculată folosind curba Kaplan-Meier. Un p -value < 0.05 a fost considerat semnificativ statistic.

Din totalul de 192 de pacienți luați în studiu, 7 (3.6%) pacienți au prezentat margini de rezecție microscopic pozitive. Toate aceste margini au fost MRC. Pentru a determina factorii care influențează apariția MRC R1, în urma analizei univariate, dintre factorii luați în calcul doar stadiul T (p -value = 0.043) s-a dovedit a avea semnificație statistică. Dintre cei șapte pacienți cu margini R1, 5 au fost în stadiul pT4. Aplicând analiza multivariată binară logistică privind factorii care determină apariția marginilor de rezecție circumferențială R1, pe lângă stadiul pT4 stage (p -value=0.008) a fost identificat și invazia vasculară (p -value=0.005) ca factor semnificativ statistic.

Dintre cei șapte pacienți cu margini R1, la 4 dintre ei s-a practicat amputația de rect. Raportându-ne doar la tumorile rectale inferioare (≤ 5 cm de marginea anală) analiza efectuată a pus în evidență o corelație semnificativ statistică între MRC R1 și amputația de rect (p -value = 0.048). Acest lucru certifică faptul că atunci când avem o tumoră la nivelul rectului inferior, amputația de rect este un factor favorizant pentru determinarea apariției MRC R1 comparativ cu rezecția de rect joasă cu anastomoză.

Per total 9 pacienți au dezvoltat recidivă locală certificată imagistic și intraoperator pe o durată medie de urmărire de 720 de zile, 7 dintre ei aparținând grupului cu margini R0 iar 2 dintre ei aparținând grupului cu margini R1. Astfel rata de recidivă în grupul pacienților cu margini R1 a fost de 28.57% semnificativ statistic ($p=0.031$ la analiza multivariată) mai mare decât rata grupului cu margini R0, 3.64%. În ceea ce privește supraviețuirea generală, grupul pacienților cu margini R0 au avut o supraviețuire semnificativ statistică mai bună față de pacienții cu margini R1.

În concluzie acest studiu a confirmat rolul vital al MRC în supraviețuirea generală, identificând în același timp și factorii care duc la apariția lor.

Studiu 3. Rolul marginilor microscopice pozitive în adenocarcinomul gastric

Rezecția chirurgicală este singurul tratament curativ pentru cancerul gastric. Tehnicile chirurgicale sunt: gastrectomie totală și subtotală care vor fi completate cu omentectomie și limfadenectomie loco-regională. Incidența marginilor de rezecție R1 după o gastrectomie variază în literatură între 4.5-23%, fiind asociată cu stadiile avansate ale bolii.

Scopul studiului nostru este să determine factorii principali care joacă un rol vital în obținerea marginii microscopice pozitive în cazul pacienților cu cancer gastric, în particular: tipul intervenției chirurgicale, stadiul tumoral (stadiile T și N) și localizarea tumorii. Am analizat și influența marginilor de rezecție R1 în recidiva locoregională și supraviețuirea generală a pacienților.

Am realizat un studiu retrospectiv în care am inclus pacienții care au fost supuși intervenției chirurgicale cu viză curativă pentru cancer gastric în perioada ianuarie 2011 – decembrie 2013 în Institutul nostru. Dintr-un total de 278 pacienți cu cancer gastric la care s-a intervenit chirurgical, au fost incluși în studiu 144 de pacienți care au îndeplinit criteriile de includere. Au fost incluși doar pacienții la care s-a efectuat intervenția chirurgicală cu viză oncologică, cei la care statusul marginilor de rezecție a fost evaluat precum și cei care nu au prezentat boala diseminată la distanță.

Analiza statistică a fost efectuată în același mod ca și în cazul studiului precedent.

Toți cei 192 de pacienți au avut adenocarcinom gastric. Șaptesprezece pacienți (12.14%) au avut MR R1. Din aceștia, 8 pacienți (47,05%) au avut marginea de rezecție proximală R1, 6 pacienți (35.29%) – circumferențială și 2 (11.76%) – distală. Un pacient (5.88%) a avut două MR R1: proximală și distală. Dintre toți factorii analizați la analiza univariată, pentru patru am obținut rezultate semnificative statistice pentru apariția marginilor R1: stadiul pT3-4 (p-value=0.041), pN2-3 (p-value<0.0001), stadiul pL1 (p-value<0.0001) și stadiul tumoral avansat (p-value<0.0001). La analiza multivariată un singur factor a fost identificat ca având semnificație statistică și anume stadiul pN2-3 (p-value=0.015).

În ceea ce privește rata de recidivă locală dintre cei 140 de pacienți, 10 au avut recidivă locală, dintre care 6 cu margini R0 și 4 cu margini R1. Testul statistic folosit arată că există o legătură semnificativă statistic între recidiva locală și tipul margini de rezecție, astfel încât marginea de rezecție R1 favorizează apariția recidivei loco-regionale (p-value = 0.011). În ceea ce privește supraviețuirea generală, grupul pacienților cu margini R0 au avut o supraviețuire semnificativ statistică mai bună față de pacienții cu margini R1.

În concluzie, la fel ca și în cazul studiului precedent, acest studiu a confirmat rolul vital al MR în supraviețuirea generală, identificând în același timp și factorii care duc la apariția lor în cazul rezecțiilor gastrice oncologice efectuate pentru adenocarcinomul gastric.

CONCLUZII GENERALE

1. Folosirea unui protocol standardizat de preparare și colorare a piesei de DPC efectuată în scop curativ pentru ADCP crește semnificativ statistic incidența MR R1;
2. Folosind ca definiție a MR R1 prezența celulelor tumorale la $\leq 1\text{mm}$ față de tranșa de rezecție, aceasta nu influențează supraviețuirea generală;
3. Mezopaneasul reprezintă locul de elecție pentru MR R1;
4. Folosirea unui protocol standardizat crește semnificativ statistic incidența marginilor R1 multifocale;
5. Invazia vasculară, limfatică, graddingul tumoral și invazia ganglionilor limfatici sunt factori independenți în determinarea apariției marginilor R1 când nu se folosește un protocol standardizat anatomopatologic;
6. Dimensiunea tumorii și invazia limfatică sunt factorii independenți care determină apariția marginilor R1 când se folosește un protocol standardizat anatomopatologic;
7. Asocierea unei rezecții vasculare venoase nu duce la o scădere a incidenței marginilor R1;
8. Tipul MR (de mobilizare vs de secțiune) invadate tumoral nu influențează supraviețuirea.
9. Stadiul pT4 și invazia vasculară reprezintă factori de risc pentru apariția MRC invadate tumoral microscopic;
10. MRC liberă de celule tumorale reprezintă un factor determinant în supraviețuirea pacienților cu CR;
11. Recidiva locală în chirurgia CR este influențată de statusul MRC, astfel pacienții cu MRC invadate tumoral au riscul de a dezvolta o recidivă locală semnificativ mai mare în comparație cu pacienții care nu prezintă MRC invadate tumoral;
12. În cazul tumorilor de rect inferior ($\leq 5\text{ cm}$ de marginea anală) amputația de rect pe cale abdomino-perineală constituie un factor de risc pentru apariția MRC invadate tumoral microscopic.
13. Stadiul pT3-4, pN2-3, invazia limfatică și stadiul tumoral avansat reprezintă factori de risc independenți pentru apariția MR R1 în rezecțiile curative pentru adenocarcinomul gastric;
14. Supraviețuirea pacienților cu adenocarcinom gastric este influențată de statutul MR;
15. Recidiva locală în adenocarcinomul gastric este influențată de statusul MR, astfel pacienții cu MR invadate tumoral au riscul de a dezvolta o recidivă

locală semnificativ mai mare în comparație cu pacienții care nu prezintă MR invadate tumoral.

DOCTORAL THESIS SUMMARY

Survival of patients with digestive tumors in R1 resections

Doctoral candidate: **Emil-Ioan Moiş**

PhD Supervisor: Prof.dr. **Cornel Iancu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

KEY WORDS: R1 resection margins, overall survival, standardized histopathological protocol, local recurrence

INTRODUCTION

This thesis aims to evaluate the role of R1 resection margins in the survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, rectal cancer and gastric adenocarcinoma in which curative resections was done. As secondary endpoints, it was desired to identify the factors that lead to the occurrence of the R1 resection margins in surgical resections for the pathologies listed above as well as to identify the role of a standardized histopathological examination in determining the incidence of R1 resection margins in pancreatoduodenectomy performed for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head.

Study 1. R1 incidence in pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma of the pancreatic head

Obtaining negative microscopic resection margins (R0) in pancreatoduodenectomy is the gold standard. Regarding the incidence of R1 resection margins in PD, the literature data shows a rate between 10 and 85%. One of the reasons why there is such a large discrepancy in the incidence of R1 resection margins reported by various studies may be that there is no standardized histopathological protocol for PD specimen unanimously accepted. The first to propose and introduce a standardized histopathological protocol (SHP) is Caroline Verbeke in 2006, which demonstrated (further confirmed by other authors) that using a standardized histopathological protocol, the incidence of the R1 resection margins is increased.

The definition of R1 margins also raises concerns. R1 is defined by the Union for International Cancer Control (UICC) and AJCC (American Joint Committee on Cancer) as a microscopic tumor at the edges of the surgical specimen, while protocols from the British Royal College of Pathologists consider the presence of tumor cells within ≤ 1 mm from a circumferential margin or surface of the resected specimen as an involved margin. Recent studies note that a clearance of 1.5 mm is considered more appropriate for a R1 margin definition.

Regarding the incidence of R1 resection margins in PD following the use of a standardized histopathological protocol, we noticed that most of the studies were performed on periampullar tumors (pancreatic cancer, distal cholangiocarcinoma, ampuloma) without a clear difference between the different histopathological types,

therefore only patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) of the pancreatic head were included in this study.

Because using a standardized histopathological protocol was demonstrated to increase the incidence of R1 margins, we separated the patients to two groups: a retrospective group without a histopathological protocol and a prospective group where all margins were inked and analyzed using a standardized histopathological protocol.

The aim of the study was to determine whether a standardized histopathological protocol increased R1 rates and to evaluate the impact of R status on overall survival.

One hundred sixteen patients with PD performed for PDAC of the pancreatic head between January 2012 and May 2017 were included in the study. Patients with another other histopathological cancer type of the head of the pancreas or periampullary tumors were excluded from the study. Two groups were formed: 59 patients receiving treatment between January 2012 and May 2014 with no standardized histopathological protocol (NSHP) were added to a retrospective group, and a prospective group was built with 57 patients received SHP treatment between June 2014 and May 2017.

The SHP includes the identification and staining of each resection margin immediately after resection. All the specimens were inked by one surgeon and one anatomopathologist. The circumferential soft tissue margin was divided between medial, anterior surface, superior and posterior and was stained according to a fixed color code. This division of the circumferential margin corresponds to that proposed by the Heidelberg Medical Center. R1 was defined when the distance of the tumor from the resection margin was ≤ 1 mm.

In terms of statistical analysis for the identification of factors influencing the occurrence of R1 resection margins, univariate and multivariate analysis was performed while survival was calculated using the Kaplan-Meier curve. Significance was considered at the 5% critical level.

Univariate analysis demonstrates that lymph node involvement, lymphatic invasion, vascular invasion and tumor grading are independent factors for R1 margins in NSHP; tumor dimension and lymphatic invasion were predictive factors for R1 margins in SHP. Lymphatic invasion, vascular invasion, and tumor grading were significantly different between the SHP and NSHP groups.

Twenty-three patients (39%) receiving NSHP had R1 margins; 39 (68.4) receiving SHP had R1 margins (p-value=0.0016 with 95% confidence interval CI – [10.14; 46.46]). There are 62 patients overall with R1 margins; in 39 cases (63%), there was a single R1 margin, while in 23 cases (37%), there was more than one involved resection margin.

There were 20 patients with one R1 margin in the NSHP and 3 patients with more than one R1 margin involved; in the SHP group, there are 19 patients with one R1 margin, and 20 patients with more than one R1 margin involved (p-value=0.003). Associating vascular resections does not increase the probability of obtaining an R0 resection.

The median OS for the entire group was 612 days (range 497-727 days). When we compared the R1 group to the R0 group, there was no significant difference in OS between patients with an R0 resection (median OS 652 days, 95% [CI] 491-813 days) and an R1 resection (median OS 533 days, 95% CI 399-666 days, p-value=0.348). Comparing the survival of patients with R1 with one margin versus R1 with multiple margins, there were no differences between the groups. In the SHP group, we compared the survival of patients with positive mobilization margins (anterior and posterior margins) versus patients with positive transection margins (pancreatic transection margin, medial margin and adjacent transection margins). We had to remove 10 patients from the overall 39 R1 patients because those patients had both mobilization and transection positive margins. The remaining 29 patients with R1 margins comprised 6 patients with positive mobilization margins and 23 with positive transection margins. There were no differences between the two groups (p-value=0.398).

Performing a Cox regression analysis demonstrated that only the G stage significantly influenced survival.

In conclusion, the results of this study have shown that the use of a SHP for the preparation and staining of the specimen after PD for PDAC increases statistically the incidence of R1 resection margins and the incidence of R1 multifocal margins. At the same time, the study showed that survival is not influenced by the type of resection margin, and had demonstrated that mesopancreas represents the primary site for positive resection margins.

Study 2. Factors determining the appearance of microscopically circumferential resection margins after rectal cancer surgery

The microscopic circumferential resection margin (CRM) is defined as the minimal distance between the tumor and the resection plane. A positive CRM, termed as R1, is when that distance (described earlier) is $\leq 1\text{mm}$.

Along with total mesorectal excision, obtaining clear CRM margins is being a predictive factor for minimizing local recurrence rates, distant metastasis and improving survival in rectal cancer.

Regarding this we decided to perform a retrospective study at the Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "Prof. Dr. O. Fodor" Cluj-Napoca regarding the incidence of CRM in rectal cancer. The purpose of our study is to determine the main factors that play vital roles in CRM positivity in patients with rectal cancer, in particular the surgical technique and the extent of resection, the pathological stage of the tumor (T and N stages) and the tumor location. Furthermore, we intended to evaluate the magnitude of correlation between CRM and local recurrence and overall survival.

Of a total of 408 patients with rectal cancer who underwent surgery at our department, 192 were included in our study. Patients with distant metastasis at the time of the surgery, those who underwent palliative surgery and patients whose CRM status could not be determined were excluded.

In terms of statistical analysis for the identification of factors influencing the occurrence of R1 CRM, univariate and multivariate analysis was performed while survival was calculated using the Kaplan-Meier curve. Significance was considered at the 5% critical level.

From the total of 192 patients, 7 (3.6%) of them had microscopically positive margins (R1). All 7 were CRMs. Out of all the factors analysed at the univariate analysis, only one proved to be significant – the T stage ($p\text{-value} = 0.043$). Five of the 7 patients with positive CRM were pT4. Therefore, significant differences were found between the two R groups when analysed against these two factors. Furthermore, multivariate binary logistic regression was applied to compare the two groups, R0 and R1, and to evaluate the factors that could influence the probability of developing R1 margins. Out of all the aspects considered, pT4 stage ($p\text{-value}=0.008$) and Vascular invasion ($p\text{-value}=0.005$) were found to significantly influence the probability to have R1 margins.

Among the 7 patients who reported positive CRM, four of them underwent APR. There is a significant correlation between APR and CRM in cases with inferior rectal tumors (less than 5 cm from de AM). The relationship is significant at the 5% critical level ($p\text{-value} = 0.048 < 0.05$). This means that when dealing with inferior rectal tumors, there is a higher probability to obtain positive CRMs when the APR is performed.

Overall, 9 (4.68%) patients with local recurrences were identified during a median follow-up period of 720 days, 7 of them belonged to the R0 group, while the other 2 to the R1 type. Local recurrence rates in patients with positive CRM were 28.57%, significantly higher ($p=0.031$), at the multivariate logistic regression analysis than in those with negative CRM 3.64%. In terms of overall survival, the group of patients with R0 margins had a statistically significantly better survival than patients with R1 margins.

In conclusion, this study confirmed the vital role of CRM in overall survival, identifying at the same time the factors that are playing a vital role in their appearance.

Study 3. The role of microscopically positive margins in gastric adenocarcinoma

Surgical resection is the only curative treatment for gastric cancer. The surgery technique is divided into total gastrectomy and subtotal gastrectomy and it is completed with omentectomy and regional lymphadenectomy. The incidences of the positive resection margin (R1) after a gastrectomy differs in the literature from 4.5% to 20% and have been associated with advance stage disease.

The purpose of our study is to determine the main factors that play vital roles in determining microscopic margins positivity in patients with gastric cancer, in particular the surgical technique and the extent of resection, the pathological stage of the tumor (T and N stages) and the tumor location. Secondary we analysed the influence of R1 on loco-regional recurrence and overall survival.

A retrospective review of patients who underwent curative surgery for gastric cancer between January 2011 and December 2013 at our Institute was performed. From a total of 278 patients with gastric cancer who underwent surgery at our department, we have selected 140 patients with oncological gastric resections in our study. Patients with distant metastasis, those who underwent palliative surgery and patients whose resection status could not be determined were excluded.

The statistical analysis was performed in the same way as in the previous study.

All patients had gastric adenocarcinoma. Seventeen (12.14%) patients had microscopically positive margins (R1). Of these, 8 patients (47.05%) had proximal R1 margins, 6 patients (35.29%) circumferential R1 margins and 2 patients (11.76%) had R1 distal margins. One patient (5.88%) had two R1 margins: on proximal and distal. Of all factors analysed at the univariate analysis, four proved to be significant for apparition of R1 margins: pT3-4 stage ($p=0.041$), pN2-3 stage ($p<0.0001$), pL1 stage ($p<0.0001$) and advanced tumor stage ($p<0.0001$). Furthermore, multivariate binary logistic regression was applied to compare the two groups, R0 and R1, and to evaluate the factors that could influence the probability of developing R1 margins. Out of all the aspects considered, pN2-3 stage ($p=0.015$) was found to significantly influence the probability to have R1 margins.

Regarding local recurrence from all 140 patients 10 have develop loco-regional recurrences during a median follow-up period of 1614 days, 6 of them belonged to the R0 group, while the other 4 to the R1 type. Loco-regional recurrence rates in patients with R1 margins were 23.52%, significantly higher ($p=0.011$) than in those with R0 margins (4.87%). In terms of overall survival, the group of patients with R0 margins had a statistically significantly better survival than patients with R1 margins.

In conclusion, the same like previous study, the present study confirmed the vital role of resection margins in overall survival, identifying at the same time the factors that are playing a vital role in determining microscopically positive margins.

GENERAL CONCLUSIONS

1. SHP increases R1 rates after PD performed for PDAC of the pancreatic head;
2. Our study reveals no differences in OS between patients with R0 resections versus R1 resections when using a 1-mm rule to define an R1 margin;
3. The mesopancreas represents the primary site for positive resection margins;
4. SHP determines multifocal margin positivity;
5. Lymph node involvement, lymphatic invasion, vascular invasion and tumor grading are independent factors for determine R1 margins when there is no SHP;
6. Tumor dimension and lymphatic invasion are predictive factors for R1 margins in when a SHP is used;

7. Associating vascular resections does not increase the probability of obtaining an R0 resection;
8. Resection margins type (positive mobilization margins vs patients positive transection margins) is not influencing the survival;
9. pT4 stage and the presence of vascular invasion notably increase the probability of obtaining a positive CRM;
10. CRM is playing a vital role in overall survival of patients with rectal cancer;
11. CRM is playing a vital role in local recurrence in patients with rectal cancer;
12. Abdomino-perineal resection is an essential element in the management of inferior rectal cancer (≤ 5 cm from de anal margin), being an important factor in determining CRM positivity;
13. pT3-4 stage, pN2-3 stage, pL1 stage and advance tumour stage are predictive factors for microscopic positive margins in curative gastric resection for gastric adenocarcinoma
14. Overall survival rate for gastric cancer is influenced by the resection margins status (R1/R0);
15. Microscopic positive resection margin is a risk factor for loco-regional recurrence in gastric adenocarcinoma.