

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINĂ



***MANAGEMENTUL TERAPIEI NEOADJUVANTE ÎN
CANCERUL DE RECT***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. TRAIAN PĂTRAȘCU

Student-doctorand:

DRAGOȘ-EUGEN GEORGESCU

București

2019

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE

I. PARTEA GENERALĂ

1. EVOLUȚIA TRATAMENTULUI ÎN CANCERUL DE RECT

2. EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI DE RECT

3. ANATOMIA RECTULUI ȘI MEZORECTULUI

4. DIAGNOSTICUL ȘI STADIALIZAREA ÎN CANCERUL DE RECT

4.1. DIAGNOSTICUL ȘI STADIALIZAREA PRETERAPEUTICĂ ÎN CANCERUL DE RECT

4.2. EXPLORĂRI IMAGISTICE CU ROL ÎN DIAGNOSTICUL ȘI STADIALIZAREA CANCERULUI DE RECT

4.3. REEVALUAREA DUPĂ TERAPIE NEOADJUVANTĂ

5. ASPECTE DE ANATOMIE PATOLOGICĂ ÎN CANCERUL DE RECT

6. TRATAMENTUL CANCERULUI DE RECT

6.1. TRATAMENTUL MULTIMODAL ȘI ROLUL ECHIPEI MULTIDISCIPLINARE

6.2. TERAPIA NEOADJUVANTĂ ÎN CANCERUL DE RECT

6.3. MANAGEMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI DE RECT

6.4. MANAGEMENTUL TERAPEUTIC AL CANCERULUI DE RECT ÎN FUNCȚIE DE GRADUL DE DISEMINARE LOCO-REGIONALĂ A BOLII - Recomandările studiilor din literatura universală și ale Ghidurilor Europene

II. PARTEA SPECIALĂ

7. MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI DOCTORAL

8. STUDIUL 1 - Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament în cancerul de rect în cadrul Clinicii de Chirurgie a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino

8.1. IPOTEZE ȘI OBIECTIVE

8.2. MATERIAL ȘI METODĂ

8.3. ANALIZA DESCRIPTIVĂ A LOTULUI GENERAL

8.4. REZULTATE STATISTICE

8.5. DISCUȚII

9. STUDIUL 2 - Managementul terapiei neoadjuvante în cancerul de rect din perspectiva oncologului și radioterapeutului - analiza unui lot de pacienți tratați de o singură echipă terapeutică din cadrul Institutului Oncologic București

9.1. OBIECTIVE

9.2. MATERIAL ȘI METODĂ

9.3. DESCRIEREA TEHNICĂ A ETAPELOR PLANULUI DE TRATAMENT ÎN RADIOTERAPIA EXTERNĂ

9.4. REZULTATE ȘI DISCUȚII

10. STUDIUL 3 - Analiza unui lot de pacienți cu răspuns clinic complet după terapie neoadjuvantă - intervenție chirurgicală versus “watch and wait”

10.1. IPOTEZĂ ȘI OBIECTIVE

10.2. MATERIAL ȘI METODĂ

10.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

11. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

BIBLIOGRAFIE

ABREVIERI

Lista lucrărilor științifice publicate și prezentate

INTRODUCERE

Cu toate că tratamentul cancerului rectal a suferit modificări dramatice în decursul timpului, continuă să reprezinte o problemă importantă de sănătate publică prin morbiditatea și mortalitatea asociate, dar și prin prisma necesității de asistență socială, mai ales în cazurile în care intervenția chirurgicală este reprezentată de o amputație de rect.

Abordul multidisciplinar al neoplasmului de rect aduce progrese importante în ceea ce privește rezultatele imediate și la distanță. Tratamentul neoadjuvant, cât și intervenția chirurgicală sunt, în egală măsură, momente importante ale managementului în neoplasmul de rect. Răspunsul tumorii la radio(chimio)terapie, precum și posibilitățile de preservare a sfincterului anal sunt subiecte de actualitate în literatura de specialitate internațională.

Strategiile curente în managementul cancerului rectal se bazează pe rezultatele unei stadializări preoperatorii corecte, pe acuratețea restadializării pacienților, determinând răspunsul la terapia neoadjuvantă și având un rol pivot în selecția diferitelor opțiuni terapeutice care pot fi potențial oferite bolnavilor cu neoplasm rectal avansat.

Rezecția chirurgicală rămâne abordarea standard după terapia neoadjuvantă. Chiar dacă se constată un răspuns clinic complet după radiochimioterapie preoperatorie, evitarea chirurgiei radicale, sau doar adoptarea exciziei locale, sunt opțiuni nevalidate, fiind intens dezbătute în literatura de profil.

Principalul obstacol al selectării pacienților, care ar putea evita chirurgia radicală, este faptul că răspunsul patologic complet poate fi determinat cel mai corect după examinarea histopatologică a specimenului excizat. Nu există un test capabil să identifice pacienții cu răspuns clinic complet, care ar putea avea un răspuns patologic complet.

Pe plan național aceste teme sunt la început de drum, teza dorind să abordeze un subiect de interes în literatura medicală românească.

Lucrarea de față este structurată în două părți: o parte generală și o parte specială. În partea generală sunt prezentate noțiuni esențiale despre diagnosticul și tratamentul cancerului de rect, insistând asupra tratamentului neoadjuvant, și asupra celor mai recente realizări din domeniu, baza fiind o analiză exhaustivă a literaturii de specialitate.

Partea specială cuprinde 3 studii, fiecare având la bază un lot de pacienți, și abordând din perspective diferite managementul terapiei neoadjuvante în cancerul de rect. Primul studiu este realizat în cadrul clinicii de chirurgie în care m-am format, având obiectivul optimizării metodelor de diagnostic și tratament în cancerul de rect, în vederea alinierii la standardele internaționale.

Al doilea studiu își propune analiza unui grup uniform de pacienți cu neoplasm rectal local avansat, toți beneficiind de radiochimioterapie preoperatorie. Scopul studiului este de a identifica anumiți factori de predicție a răspunsului la terapia neoadjuvantă, totodată realizându-se o analiză a curbelor de supraviețuire generală, și fără recidivă, în funcție de mai mulți parametri.

Ultimul studiu realizează o evaluare a oportunității tratamentului non-operator, în cadrul analizei unui lot de pacienți cu remisie clinică completă.

MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI DOCTORAL

Neoplasmul rectal prezintă la nivel mondial în general, și în România în particular, o incidență și o mortalitate în creștere, reprezentând astfel o problemă de sănătate publică. Aceste aspecte au condus la necesitatea unei preocupări constante de a optimiza strategia terapeutică, în vederea îmbunătățirii controlului oncologic local și la distanță. Deși diagnosticul precoce și prevenția primară realizată prin metode de screening sunt importante, majoritatea pacienților care se prezintă la medic cu cancer de rect în România sunt în stadiul II sau III de boală. Deși tumorile de rect pot deveni precoce simptomatice prin apariția rectoragiilor, realitatea frecventă a spitalelor din țara noastră este neoplasmul rectal local avansat.

Modern, tratamentul cancerului de rect este unul multidisciplinar, urmărindu-se aplicarea unei terapii personalizate pentru fiecare pacient în parte, în funcție de caracteristicile histopatologice, stadializare, comorbidități. Un rol important în alegerea strategiei terapeutice îl joacă evaluarea imagistică prin RMN pelvin sau ecografie endorectală, la care se adaugă CT de torace și abdomen superior, pentru a realiza o clasificare clinică TNM (cTNM) cât mai corectă. În funcție de aceasta, se optează pentru

aplicarea tratamentului neoadjuvant, care reprezintă un element esențial în stabilirea tipului de intervenție chirurgicală.

Răspunsul tumorii la terapia neoadjuvantă poate fi reprezentat de regresia tumorii, downstaging și downsizing tumoral, dar la unii pacienți se poate observa o staționare sau chiar o continuare a statusului tumoral, atât local, cât și la distanță, prin apariția metastazelor. Reevaluarea preoperatorie clinică și imagistică după terapie neoadjuvantă este o etapă importantă, de multe ori neglijată în practica curentă autohtonă, în unele situații putându-se observa o remisie clinică completă a formațiunii tumorale.

La nivel mondial, obiectivele cercetărilor au ca scop evaluarea de factori care să prezică răspunsul la terapia neoadjuvantă, utili în decizia terapeutică. Totodată, în cazurile cu răspuns clinic complet este necesară evaluarea strategiei observaționale de tipul “wait and see”. Lipsa de concordanță dintre răspunsul clinic complet și răspunsul patologic complet, precum și absența unor factori predictivi pentru cel din urmă, fac ca opțiunea terapeutică “watch and wait” să se mențină la nivel experimental. Recomandările ghidurilor curente sunt de efectuare a intervenției chirurgicale în funcție de stadializarea preterapeutică, indiferent de răspunsul la terapia neoadjuvantă.

Plecând de la aspectele menționate, precum și de la constatările personale din practica curentă și din literatura de specialitate, și totodată având îndrumarea necesară, mi-am propus să analizez particularitățile strategiei terapeutice în cancerul de rect în România.

Obiectivul principal al studiului de față este de a analiza importanța terapiei neoadjuvante în cadrul tratamentului multidisciplinar al cancerului de rect, precum și de diseminare a strategiilor standardizate de tratament. Suplimentar, consider utilă și necesară promovarea implementării și respectării ghidurilor internaționale terapeutice, sau cel puțin elaborarea unor protocoale interne de evaluare preterapeutică, de evaluare a răspunsului la terapia neoadjuvantă cu scopul unui control oncologic superior și a creșterii prognosticului postoperator și a supraviețuirii, astfel încât beneficiul să fie maxim pentru pacient.

Obiectivele secundare se referă la evaluarea posibilităților de preservare a sfincterului anal în neoplasmele rectale medii și inferioare, local avansate, păstrând o calitate a vieții ridicată și fără a afecta rezultatul oncologic. De asemenea, este necesară existența unor centre de excelență pentru tratamentul complex al cancerului de rect, precum este utilă și supraspecializarea chirurgilor dedicați pentru această patologie.

METODOLOGIA DE CERCETARE

Pentru a putea îndeplini obiectivele propuse, am împărțit cercetarea personală în mai multe studii, după cum urmează:

STUDIUL 1 - Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament în cancerul de rect în cadrul Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino, București.

STUDIUL 2 - Managementul terapiei neoadjuvante în cancerul de rect din perspectiva oncologului și a radioterapeutului - analiza unui lot de pacienți tratați de o singură echipă terapeutică din cadrul Institutului Oncologic, București.

STUDIUL 3 - Analiza unui lot de pacienți cu răspuns clinic complet după terapie neoadjuvantă - intervenție chirurgicală versus “watch and wait”

Pentru realizarea acestor studii am utilizat 3 loturi de pacienți, diagnosticați și tratați pentru neoplasm rectal. Primul lot a fost reprezentat de pacienții internați și tratați în Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino, pe o perioadă de 4 ani, în intervalul 2014-2017. Al doilea lot este reprezentat de pacienții unei singure echipe terapeutice din Institutul Oncologic București. Studiul 3 a fost realizat pe un subgrup de pacienți cu remisie clinică completă extras din cele 2 loturi prezentate anterior, la care am adăugat și un subgrup de pacienți cu remisie completă după terapie neoadjuvantă de la Clinica de Radioterapie a Spitalului Oncofort.

Tema de cercetare își propune să găsească răspunsuri la diferite situații frecvent întâlnite în practica chirurgicală curentă.

Instrumentul de cercetare, analiză și prelucrare a datelor

Pentru analiza statistică am utilizat programele Microsoft Excel, GraphPad 6 Prism și MedCalc 14.1. Am utilizat testul t pentru variabile independente, coeficientul de corelație Spearman, curbele Kaplan-Mayer de analiză a supraviețuirii, curbele ROC pentru determinarea valorilor cut-off și a sensibilității și specificității pentru acestea. De asemenea, am considerat necesară și compararea curbelor ROC între ele pentru a cuantifica care parametru este cel mai important în estimarea supraviețuirii .

Mărimea eșantionului a fost condiționată, conform teoriei sondajului statistic, de următoarele criterii: omogenitatea populației raportată la factorii de interes luați în calcul la realizarea studiului, probabilitatea de garantare a rezultatelor și mărimea intervalului de încredere (eroarea de estimare a rezultatelor). Probabilitatea cu care se garantează datele, adică nivelul de încredere, a fost prestabilită la 95%, în faza de selectare a lotului de studiu. Metoda de calcul a volumului eșantionului (n) a depins de volumul colectivității generale (N), eroare acceptată de reprezentativitate (Δx), coeficientul „ t ” corespunzător probabilității de garantare a rezultatelor, proporția (p) componentelor care conțin caracteristica cercetată.

Considerații etice

Acest studiu respectă principiile etice fundamentale precum integritatea persoanei, viața personală și protecția datelor cu caracter personal, subiecții fiind prezentați sub anonimat. A fost urmată o modalitate de acțiune aprobată de comunitatea științifică, respectiv integritate, acuratețe și meticulozitate în conduita de cercetare și în prezentarea rezultatelor. Nu s-a recurs la utilizarea unor date fictive, la plagierea rezultatelor obținute sau la publicațiile altora, precum nici la folosirea deliberat eronată a metodelor statistice.

I. PARTEA GENERALĂ. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN CANCERUL DE RECT ȘI MANAGEMENTUL ACESTUIA - REZUMAT

Partea generală este alcătuită din 6 capitole, fiecare prezentând date de actualitate din literatura universală, obținute în urma unei analize laborioase a publicațiilor recente și a rezultatelor studiilor de specialitate.

Primul capitol, “Evoluția tratamentului în cancerul de rect”, descrie într-o manieră cronologică modificările radicale din ultimele două secole ale managementului terapeutic al acestei patologii, perioadă în care mortalitatea a scăzut de la aproape 100% la mai puțin de cinci procente. Această schimbare a avut la bază înțelegerea anatomiei locale, dezvoltarea tehnicilor chirurgicale precum și implementarea tratamentului multidisciplinar. Pentru o bună înțelegere a terapiei combinate moderne actuale este necesar să recunoaștem realizările predecesorilor [1].

Cel de-al doilea capitol, prezintă succint câteva date epidemiologice, atât la nivel mondial, cât și la nivel național, fiind intitulat sugestiv “Epidemiologia cancerului de rect”.

“Anatomia rectului și mezorectului” este titlul celui de-al treilea capitol, care descrie date anatomice exacte, punând accentul pe elementele structurale importante în contextul modern al chirurgiei cancerului rectal, precum anatomia aparatului fascial. Calitatea specimenului rezecat prin rămânerea intactă a fasciei mezorectale, precum și lipsa implicării tumorale în marginile circumferențiale de rezecție s-au dovedit a fi factori de prognostic independenți pentru recidiva locală consecutivă rezecțiilor rectale pentru cancer [36]. Păstrarea planului corect de disecție, între mezorect și fascia pelvină parietală, precum și la nivelul septului recto-genital permite identificarea și limitează posibilitatea afectării structurilor neuro-vasculare care prezervă funcția uro-genitală [2,3]. Astfel, excizia totală a mezorectului a devenit standard terapeutic.

Capitolul al patrulea, denumit “Diagnosticul și stadializarea în cancerul de rect”, cuprinde trei subcapitole. Primul tratează elemente de diagnostic și stadializare preterapeutică, prezentând totodată și sistemele de stadializare cele mai frecvent utilizate, printre care clasificarea TNM conform AJCC (ediția a 7-a). Cel de-al doilea subcapitol abordează explorările imagistice cu rol în diagnosticul și stadializarea cancerului de rect, punând accentul pe investigația RMN. Aceasta a devenit modalitatea optimă pentru

stadializarea locală modernă a tumorilor rectale primare, oferind anumite avantaje certe față de metodele alternative, ecografia endorectală și tomografia, mai ales în contextul deciziei de a supune pacientul la terapie neoadjuvantă [4]. Identificarea precisă a marginii circumferențiale de rezecție (CRM) [5], precum și acuratețe în detectarea invaziei mezorectului, invaziei venoase și superioritate în evidențierea bolii ganglionare sunt atuurile examinării RMN [6, 7, 8]. Ultimul subcapitol expune reevaluarea după terapia neoadjuvantă.

În ceea ce privește al cincilea capitol, acesta ilustrează aspecte importante și actuale de anatomie patologică în cancerul rectal. Unul dintre acestea, marginea circumferențială de rezecție (CRM), este un factor predictiv important al supraviețuirii și mai ales al recidivei locale. O margine circumferențială de rezecție pozitivă în cancerul rectal, definită printr-o distanță a tumorii față de CRM de sub 1 mm, crește riscul de recidivă de 3.5 ori și dublează riscul de deces [9].

Ultimul capitol al părții generale se adresează tratamentului cancerului de rect. Sunt descrise tratamentul multimodal și rolul echipei multidisciplinare. Este prezentată importanța terapiei neoadjuvante în cancerul de rect, fiind evidențiate rezultatele studiilor de referință care au impus-o în schema terapeutică. “Managementul chirurgical al cancerului de rect”, este unul dintre subcapitole, relatând date despre excizia locală, despre excizia totală de mezorect și marginile circumferențiale de rezecție. În privința procedurilor chirurgicale, rezecția abdominoperineală (amputația de rect) își păstrează indicația în tumorile rectului inferior localizate în ultimii 5 cm și mai ales când este implicat aparatul sfincterian. Deși progresul tehnologic și al tehnicilor chirurgicale a scăzut procentul intervențiilor radicale cu colostomie definitivă până în jurul a 20%, rata de amputații de rect variază în funcție de chirurg, instituție, regiune sau țară [10,11,12]. Calitatea vieții, reintegrarea socială și economică și implicațiile colostomiei permanente reprezintă preocupări importante [13]. Ultimul subcapitol prezintă managementul terapeutic al cancerului de rect în funcție de gradul de diseminare loco-regională a bolii, evidențiind recomandările studiilor din literatura universală și ale ghidurilor europene.

II. PARTEA SPECIALĂ. CONTRIBUȚII PERSONALE ÎN STUDIUL TRATAMENTULUI MULTIDISCIPLINAR ȘI MANAGEMENTULUI TERAPIEI NEOADJUVANTE ÎN CANCERUL DE RECT ÎN ROMÂNIA - REZUMAT

Partea specială este structurată în 5 capitole și cuprinde 3 studii, scopul fiind analiza particularităților managementului terapeutic în cancerul de rect în România. Fiecare studiu în parte, realizează o evaluare riguroasă a câte unui lot de pacienți cu cancer de rect, din perspective diferite, ale căror rezultate le voi prezenta succint în continuare.

STUDIUL 1

Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament în cancerul de rect în cadrul Clinicii de Chirurgie a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino, București

În Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino din București, se aplică în mod curent tehnica exciziei totale de mezorect în cadrul rezecțiilor rectale anterioare joase. În urma participării la cursuri, conferințe și congrese naționale și internaționale, precum și din studiul literaturii de specialitate, chirurgii clinicii au dobândit cunoștințele necesare aplicării unui protocol terapeutic corect în neoplasmul rectal. În practica curentă însă, am observat multiple neajunsuri ale integrării tratamentului chirurgical în cadrul unei atitudini terapeutice multidisciplinare, în beneficiul maximal al pacientului. Radiochimioterapia neoadjuvantă nu a fost aplicată de rutină conform unui protocol european sau internațional, care să fie integrat în cadrul clinicii și adoptat ca protocol intern.

Scopul acestui studiu observațional este de a evalua optimizarea tratamentului multidisciplinar în cancerul de rect, în Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino, București. Se urmărește evaluarea strategiei terapeutice, în funcție de stadializarea preterapeutică, cu dorința de a identifica punctele slabe în vederea

eficientizării metodelor de diagnostic și tratament, prin elaborarea unui protocol intern de management în cancerul rectal.

Obiectivele generale ale studiului sunt:

- eficientizarea evaluării imagistice preoperatorii cu realizarea unei stadializări corecte, astfel încât să se poată aborda o strategie terapeutică corespunzătoare;
- optimizarea utilizării terapiei neoadjuvante prin evaluarea multidisciplinară preoperatorie a tuturor pacienților cu cancer de rect;
- aprecierea imagistică a eficienței terapiei neoadjuvante în vederea evaluării posibilităților de preservare a sfîcterului anal sau chiar de a opta către o strategie “wait and see” în cazul pacienților cu remisie clinică completă;
- evaluarea anatomo-patologică a pacienților cu cancer de rect în general și a răspunsului la terapia neoadjuvantă în particular;
- aprecierea calității actului chirurgical prin evaluarea specimenului chirurgical.

Au fost analizați un număr de 131 de pacienți, internați și operați în Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino în perioada 1 ianuarie 2014 - 31 decembrie 2017. Studiul este unul prospectiv, observațional, realizat pe o perioadă de 4 ani. Au fost incluși pacienții cu neoplasm rectal, diagnosticați histopatologic, internați și operați în Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino, cu vârstă peste 18 ani. Criteriile de excludere au inclus pacienții cu neoplasm rectal care nu au beneficiat de intervenție chirurgicală, pacienții cu neoplasm de joncțiune rectosigmoidiană și pacienții cu determinări secundare la distanță la momentul diagnosticului.

Datele necesare pentru efectuarea acestui studiu au fost obținute din foile de observație clinică ale pacienților din Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino, București, cât și din documentele medicale ale pacienților, biletele de externare din serviciile de gastroenterologie, oncologie, radioterapie și din buletinele histopatologice ale pieselor de rezecție chirurgicală. S-a realizat astfel o bază de date care a stat la baza realizării analizei statistice.

Toți pacienții analizați au fost diagnosticați histopatologic prin evaluarea biopsiei tumorale obținute după efectuarea unei colonoscopii sau rectoscopii. Stadializarea preterapeutică a avut la bază stadializarea clinică TNM (cTNM), realizată în urma evaluării imagistice a pacienților.

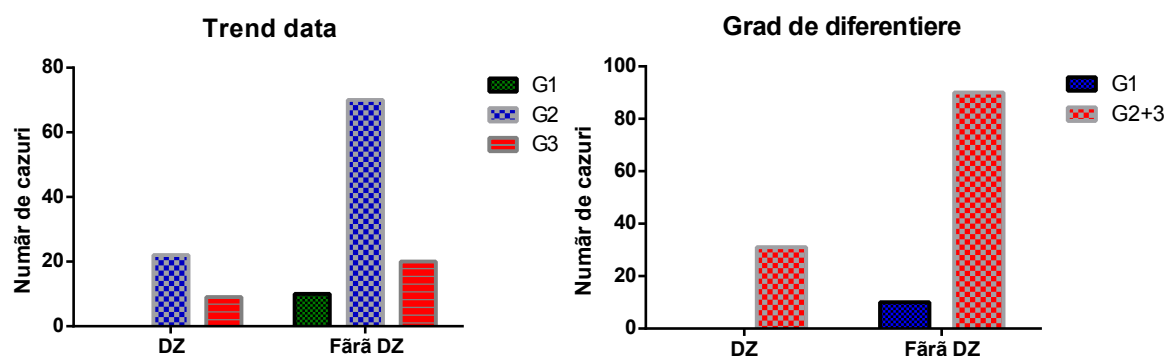
Cazurile îndrumate către terapie neoadjuvantă au fost selecționate în urma analizei stadiului tumoral, dar mai ales după caracteristicile macroscopice tumorale, cele stenozante, cu fenomene subocluzive sau ocluzive, fiind propuse pentru intervenție chirurgicală primară, radicală sau de diversie, pentru a putea urma ulterior secvența radiochimioterapică. Totodată, s-au constatat și situații particulare, în care strategia terapeutică ideală propusă a fost respinsă de către pacient și aparținători pe criterii socio-economice. Astfel, au existat și situații în care recomandarea de efectuare a terapiei neoadjuvante nu a putut fi concretizată practic din imposibilitatea pacienților de a o efectua. Deși experiența chirurgilor din clinică este urmarea unei intense preocupări în domeniul chirurgiei rectului, prin participări la conferințe și congrese interne și internaționale, la programe de pregătire și prin studii publicate în literatura de specialitate, protocolul terapeutic efectuat practic nu a fost întotdeauna superpozabil pe recomandările ghidurilor europene și internaționale, fiind împietat de numeroși alți factori: legați de pacient, de accesibilitate la radioterapie.

Datele obținute au fost introduse într-o bază de date și ulterior prelucrate prin intermediul programelor de analiză statistică.

Acest capitol include analiza descriptivă a lotului general, detalii tehnice ale rezecției rectale anterioare joase/ultrajoase corect efectuate, cu ilustrații intraoperatorii sugestive, din cazuistica personală, rezultate statistice și discuții.

Dintre rezultatele statistice obținute, voi alege doar câteva, mai reprezentative, pe care le voi expune în continuare.

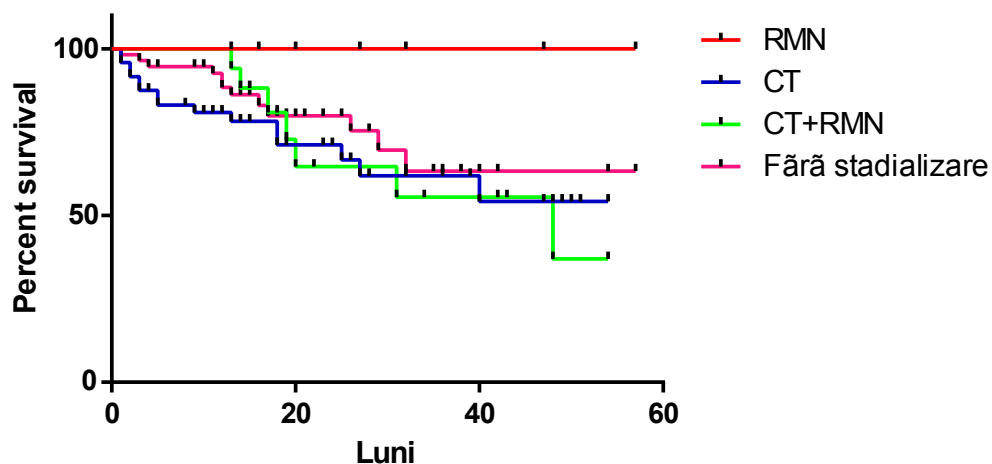
● Corelație diabet zaharat - grading tumoral



Deși în stadiile mai bine diferențiate diabetul zaharat nu este atât de prezent precum în stadiile avansate, frecvența de distribuție a acestei boli nu este semnificativă statistic ($p=0.1$). Totuși, $OR=1.13$, arată că prezența diabetului zaharat este un factor de risc pentru dezvoltarea unui cancer mai puțin diferențiat.

● **Curba de supraviețuire în funcție de tipul de stadializare imagistică**

Survival proportions: Survival of Three groups

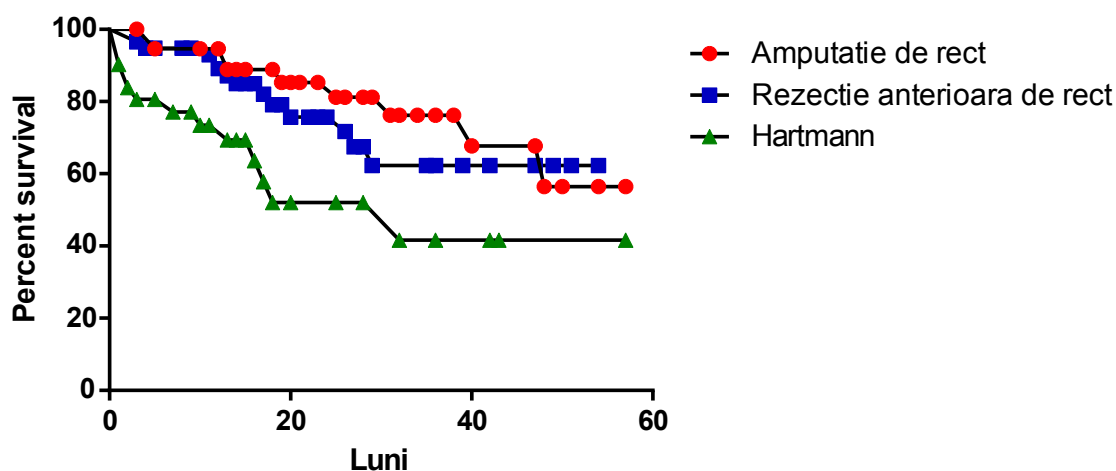


Cea mai bună supraviețuire au avut-o pacienții din grupul care a efectuat RMN, urmat de pacienții care au făcut și RMN și CT (cazurile acestea au avut însă în general un grad mai slab de diferențiere tumorală). Pe al treilea loc au fost pacienții care au făcut doar CT, iar pacienții la care nu s-a făcut nicio stadializare imagistică performantă, au avut cea mai slabă supraviețuire.

La analiza frecvenței de distribuție a factorilor de risc (fumat) am obținut o diferență semnificativă statistic de la grad la grad. După cum se poate vedea și în reprezentarea grafică, pacienții care fumează, tind să facă adenocarcinoame mai slab diferențiate ($p=0.039$).

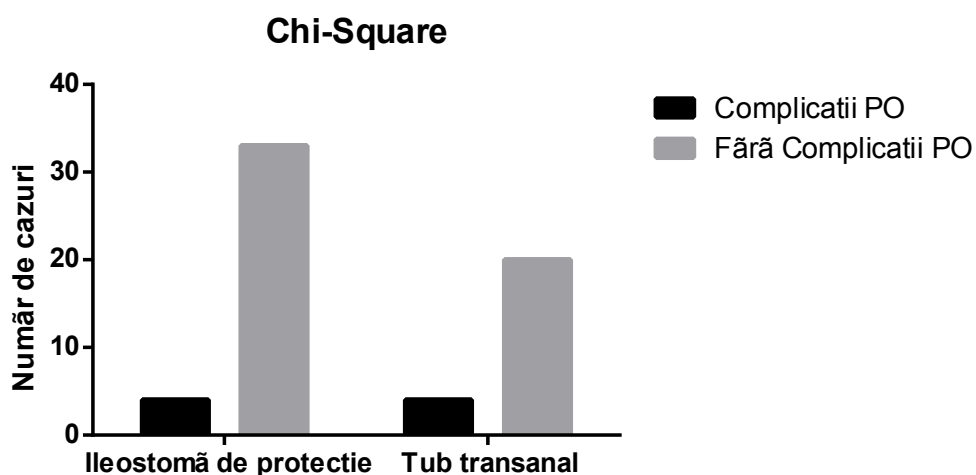
● Corelație Supraviețuire - Tipul operației

Survival proportions: Survival of Three groups



Există o diferență semnificativă statistic între supraviețuirile pacienților, împărțiți în funcție de tipul operației. Astfel, dacă rezecția anterioară de rect și amputația de rect au supraviețuiri similare, se pare că operația Hartmann are cel mai slab prognostic pe toată perioada de studiu ($P=0.01$).

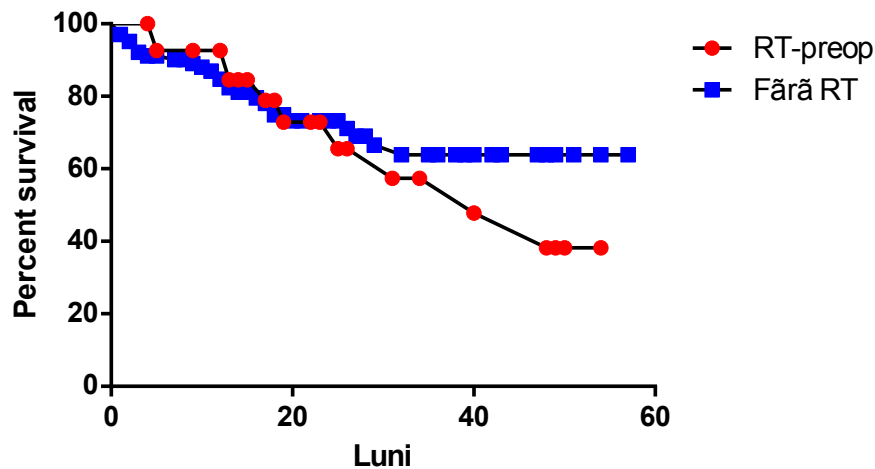
● Impactul apariției complicațiilor postoperatorii în funcție de utilizarea unui tub transanal de protecție a anastomozei versus ileostomie de protecție



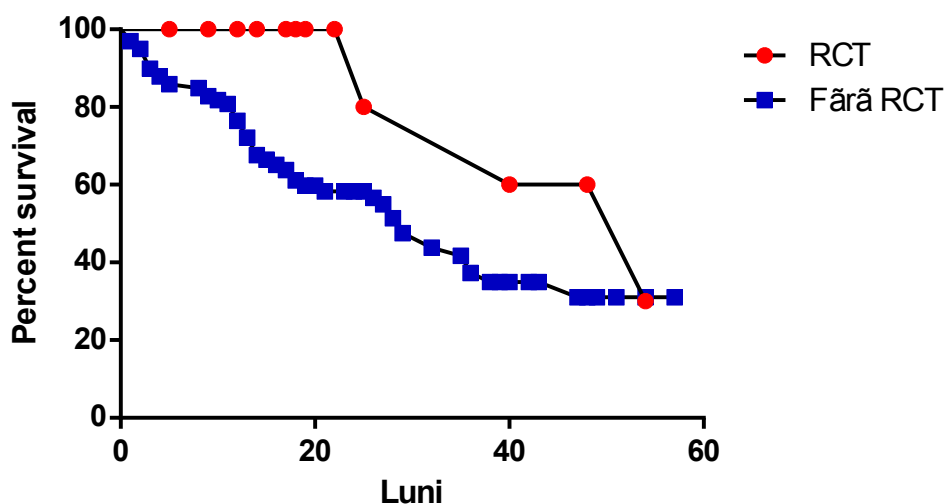
Acest OR subunitar ($OR=0.51$) certifică capacitatea protectoare a ileostomei. Frecvența de complicații postoperatorii în cele două loturi, este asemănătoare ($p=0.3$), ceea ce concluzionează că tubul transanal protejează în aceeași măsură bolnavul de complicații.

● Supraviețuirea în funcție de efectuarea terapiei neoadjuvante

Survival proportions: Survival of Two groups

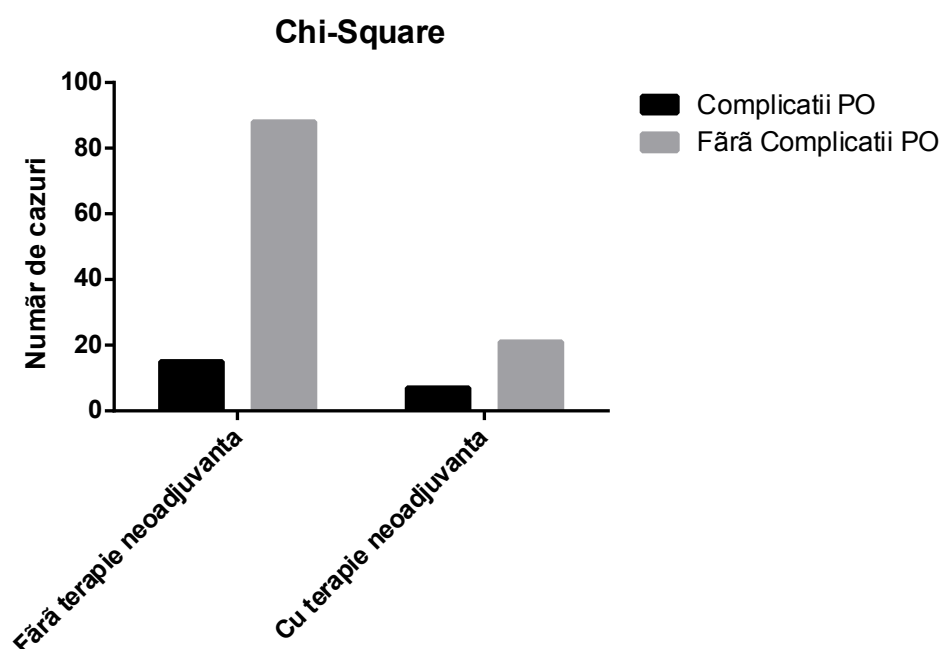


Survival proportions: Survival of Two groups



După cum bine se poate vedea în cele două reprezentări grafice, nu se aduc avantaje substanțiale de supraviețuire doar prin radioterapie neoadjuvantă, dar se pare că o combinație de radiochimioterapie tinde să aducă beneficii în ceea ce privește supraviețuirea în primii doi ani. Ulterior, acest avantaj se pierde, la 4 ani supraviețuirile fiind similare ($p=0.06$).

● Distribuția complicațiilor postoperatorii în funcție de efectuarea terapiei neoadjuvante



Deși diferența în ceea ce privește frecvența de distribuție a complicațiilor între grupul de pacienți care a efectuat terapie neoadjuvantă și grupul fără terapie neoadjuvantă, nu este semnificativă statistic ($p=0.25$), totuși după cum se poate vedea și în reprezentarea grafică, în al doilea grup, sunt mai frecvente complicațiile. Practic, pacienții care nu au beneficiat de terapie neoadjuvantă au o rată mai scăzută de complicații postoperatorii ($OR=0.51$).

Capitolul de discuții integrează toate datele obținute în contextul științific universal actual, raportându-le la acesta și accentuează comparațiile relevante, prezentând și rezultatele studiilor de referință din literatura de specialitate. Voi prezenta succint o parte a discuțiilor expuse în teză.

Curbele de supraviețuire, în funcție de tipul de stadializare imagistică, reflectă importanța și necesitatea efectuării corecte a acestei etape diagnostice cu implicații semnificative în protocolul terapeutic. În studiile din literatura universală de specialitate, investigația RMN este recomandată ca fiind cea mai exactă în vederea stadializării clinice loco-regionale (T, N), oferind anumite avantaje certe față de metodele alternative, ecografia endorectală și tomografia [4, 14]. Identificarea exactă a invaziei la nivelul

mezorectului, invaziei venoase și superioritate în evidențierea bolii ganglionare sunt atuurile examinării RMN, aceste elemente fiind esențiale pentru o abordare selectivă a terapiei neoadjuvante [5, 6, 7, 15].

Considerând rezultatele obținute în studiul actual și consultând literatura de specialitate, precum și recomandările ghidurilor europene și internaționale, am propus următorul protocol pentru a fi adoptat în cadrul clinicii ca și procedură internă în vederea optimizării metodelor de diagnostic și tratament:

- anamneză riguroasă cu evidențierea factorilor de risc;
- tușeu rectal și rectoscopie cu biopsie (colonoscopie totală dacă este posibil, dacă nu, va fi efectuată la cel mult 6 luni de la intervenția chirurgicală);
- dozarea markerului tumoral CEA +/- CA19.9;
- evaluarea diseminărilor la distanță prin ecografie abdominală și radiografie toracică
- completeate (de preferat de rutină, nu doar în caz de suspiciune) cu CT toraco-abdominal;
- RMN pelvin cu identificarea statusului cT și cN, evaluarea CRM prin măsurarea celei mai mici distanțe de la tumoră până la fascia mezorectală, respectiv distanța dintre marginea inferioară a tumorii și marginea superioară a mușchiului puborectal pentru tumorile de rect inferior (0-5 cm), adâncimea invaziei extramurale, ganglionii mezorectali, depozite tumorale, respectiv ganglionii extramezorectali;
- interpretarea rezultatelor obținute și stabilirea conduitei terapeutice ulterioare în cadrul unei echipe multidisciplinare;
- reevaluarea imagistică RMN preoperator în cazul efectuării terapiei neoadjuvante.

Recomandările din ghidurile internaționale indică terapie neoadjuvantă urmată de intervenție chirurgicală pentru neoplasmul rectal local avansat, stadiile II și III. Pentru stadiile incipiente T1-2N0 se indică tratament chirurgical [16].

Numărul redus de cazuri care au beneficiat de radiochimioterapie preoperatorie poate fi explicat, pe lângă stadializarea efectuată deficitar, și prin accesibilitatea redusă la radioterapie, mai ales în primii doi ani de studiu, până în luna mai 2015, când a fost implementat subprogramul național de radioterapie din cadrul programului național de oncologie. Totodată, anumite categorii de pacienți speciali, respectiv cazurile prezentate în urgență și pacienții vârstnici, cu multiple comorbidități au beneficiat de variante de

tratament atipice, cu evitarea terapiei neoadjuvante. Patologiile asociate, precum și o rezervă funcțională scăzută sunt menționate în studii ca fiind asociate cu toxicitate crescută în urma radiochimioterapiei și cu mortalitate postoperatorie crescută, mai ales în cazul vârstnicilor. Astfel, în cazul pacienților peste 70 ani, se recomandă o evaluare geriatrică minuțioasă sau cel puțin a fragilității vasculare înaintea recomandării oricărei terapii [17].

Unele studii au emis ipoteza că radiochimioterapia preoperatorie nu este necesară pentru toate cancerurile rectale T3, Baek și colaboratorii demonstrând că rezultatele oncologice ale cancerelor rectale T3 tratate fără terapie neoadjuvantă pot fi acceptabile în termeni de recidivă locală [18]. Un studiu publicat în 2017 a arătat că pacienții încadrați în categoria T3a sau T3b, cu fascie mezorectală neinvadată selectați pe baza evaluării RMN, au avut rezultate pe termen lung pentru tratamentul strict chirurgical, similare cu rezultatele radiochimioterapiei preoperatorii plus intervenție chirurgicală [19].

În lotul analizat am identificat 33 de pacienți stadializați cT3N0, dintre care 10 au beneficiat de terapie neoadjuvantă. Curbele de supraviețuire (OS), cât și ratele de recidivă locală și la distanță, fiind superpozabile între cele două categorii.

În funcție de tipul intervenției chirurgicale am constatat diferențe semnificative statistic în privința supraviețuirii (OS). Dacă rezecția rectală anterioară joasă/ultrajoasă generează supraviețuiri similare cu amputația de rect, pacienții cu intervenții tip Hartmann au cel mai slab prognostic pe toată perioada de studiu ($p=0.01$).

În legătură cu tratamentul chirurgical aplicat, literatura de specialitate precizează că tratamentul neoadjuvant poate crește rata intervențiilor cu preservarea sfîcterului anal [20, 21].

Ileostomia de protecție s-a regăsit ca și preferință a chirurgilor din clinică pentru protecția anastomozei colorectale în 37 de cazuri. În restul situațiilor s-a utilizat un tub transanal transanastomotic, metodă pe care o considerăm cel puțin la fel de eficientă, având avantajul unei tehnici facile, care nu necesită reintervenție pentru desființare, fiind de altfel promovată de clinica noastră [22]. Rezultatele statistice au obținut un OR subunitar ($OR=0.51$), certificând capacitatea protectoare a ileostomei. Prin comparația celor două tehnici, am constatat o frecvență de complicații postoperatorii asemănătoare în cele două loturi, fără semnificație statistică în favoarea ileostomiei ($p=0.3$), ceea ce concluzionează că tubul transanal protejează în aceeași măsură bolnavul de complicații. Studii recente

susțin că utilizarea unui tub transanal după o rezecție rectală anterioară cu anastomoză poate fi o metodă simplă și eficientă, ce reduce rata de fistule anastomotice manifeste clinic, precum și rata de reintervenții datorate acestora, oferind o recuperare mai rapidă [23, 24, 25].

În legătură cu complicațiile perioperatorii și postoperatorii generate de fibroza indusă ca urmare a tratamentului radioterapic, nu s-au identificat diferențe semnificative statistice între pacienții care nu au efectuat terapie neoadjuvantă și cei cu radiochimioterapie preoperatorie ($p=0.25$). Totuși, din analiza graficului expus la capitolul de rezultate statistice, se poate observa că în al doilea grup sunt mai frecvente complicațiile. Practic, pacienții care au beneficiat de tratament neoadjuvant au o rată mai crescută de complicații perioperatorii și postoperatorii ($OR=0.51$). Deși există studii care afirmă că pacienții nou-diagnosticați cu neoplasm rectal pot fi evaluați în vederea inițierii terapiei neoadjuvante fără teama unei creșteri semnificative a complicațiilor perioperatorii, unii autori menționează rate crescute de fistulă anastomotică și de infecție a plăgii perineale în cazul pacienților care beneficiază însă de un regim radiochimioterapic intensificat [26, 27].

Concluzionând, propunem ca în cadrul clinicii, managementul pacientului cu neoplasm rectal să fie unul personalizat susținut de o stadializare preterapeutică corect efectuată, pe care să se bazeze decizia terapeutică de efectuare sau nu a tratamentului neoadjuvant, luată în cadrul unei echipe multidisciplinare.

STUDIUL 2

Managementul terapiei neoadjuvante în cancerul de rect din perspectiva oncologului și radioterapeutului - analiza unui lot de pacienți tratați de o singură echipă terapeutică din cadrul Institutului Oncologic București

Capitolul acesta are ca obiectiv principal identificarea valorilor DFS (disease free survival) și OS (overall survival), la 36 de luni în cazul pacienților cu neoplasm rectal local avansat, care au beneficiat de radiochimioterapie neoadjuvantă. Se dorește identificarea impactului terapiei multidisciplinare preoperatorii asupra acestor indicatori, precum și corelarea cu anumiți factori de prognostic. Scopul este de a răspunde la întrebări de

actualitate privind factorii de prognostic și factorii predictivi ai răspunsului la terapia neoadjuvantă în neoplasmul rectal.

Apariția unor noi scheme terapeutice de utilizare a radioterapiei și chimioterapiei neoadjuvante, precum și a terapiilor țintă cu bevacizumab, cetuximab sau panitumab au condus la creșterea supraviețuirii globale, însă în ciuda progreselor în dozarea și programarea chimioradioterapiei neoadjuvante perspectivele rămân încă slabe la majoritatea pacienților.

Astfel, studiul de față caută să identifice corelarea valorilor DFS, respectiv OS, la 36 luni cu anumiți factori de prognostic precum sexul, vârsta pacienților, probele hematologice sau prezența altor afecțiuni în istoricul medical, precum diabetul zaharat.

Studiul a fost realizat în cadrul secției de oncologie a Institutului Oncologic “Profesor Doctor Alexandru Trestioreanu” București și reprezintă un studiu observațional descriptiv, analitic, realizat într-o manieră prospectivă de înrolare a pacienților cu cancer de rect local avansat în studiu, pe perioada 1 octombrie 2013-30 septembrie 2015.

Analiza a fost realizată pe un lot de 53 de pacienți cu diagnosticul de neoplasm de rect, care au beneficiat de radiochimioterapie preoperatorie. Datele au fost colectate din foile de observație ale pacienților. Pentru fiecare pacient au fost culese date privind vârsta, sexul, tabloul clinic la debut, antecedentele heredo-colaterale și personale patologice, factorii de risc, examenul histopatologic, gradul de diferențiere, markerii tumorali SLA, CEA, CA 19.9, mutația KRAS în cazurile la care s-a efectuat localizarea la nivelul rectului, stadializarea clinică TNM (cTNM), valorile analizelor hematologice la diagnostic, preoperatorie (hemoglobina, leucocitele, trombocitele) tehnica de radioterapie aleasă în fiecare caz, doza totală radioterapie, modul de fracționare a radioterapiei, substanța chimioterapeutică utilizată, numărul de administrări ale substanței chimioterapeutice, gradul de toxicitate, tipul intervenției chirurgicale, stadializarea histopatologică postoperatorie (ypTNM), margini ale piesei de rezecție, ganglioni examinați versus ganglioni invadați, gradul de diferențiere postoperator, tipul de tratament adjuvant, numărul de administrări al tratamentului adjuvant, unde a fost utilizat, recidiva locală sau la distanță, localizarea metastazelor, tratamentul paliativ, DFS și OS.

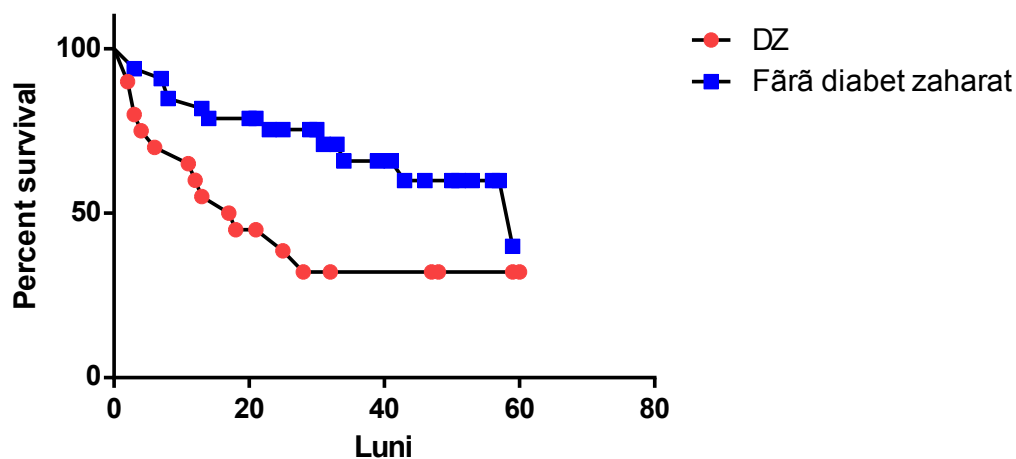
Pe lângă partea de rezultate statistice și discuții, capitolul ilustrează și descrierea tehnică a etapelor planului de tratament în radioterapia externă, după cum este intitulat subcapitolul respectiv.

Din subcapitolul de rezultate și discuții am ales câteva rezultate mai importante pe care am să le prezint detaliat.

Analiza statistică a curbelor de supraviețuire Kaplan-Mayer

● Diabetul zaharat

Survival proportions: Survival of Two groups



După ce am împărțit întreg lotul de studiu în funcție de prezența sau absența diabetului, am obținut 2 grupuri, unul de 20 de pacienți diabetici și celălalt compus din 33 de pacienți nediabetici.

Supraviețuirea medie a grupului de pacienți diabetici este de 17.5 luni vs 59 luni pentru cei nediabetici. Prezența acestei patologii se vede foarte bine la un an de la diagnostic, unde din totalul de pacienți diabetici mai supraviețuiau doar 60% vs 84% cei nediabetici. Diferența dintre curbele de supraviețuire este semnificativă statistic ($p=0.018$).

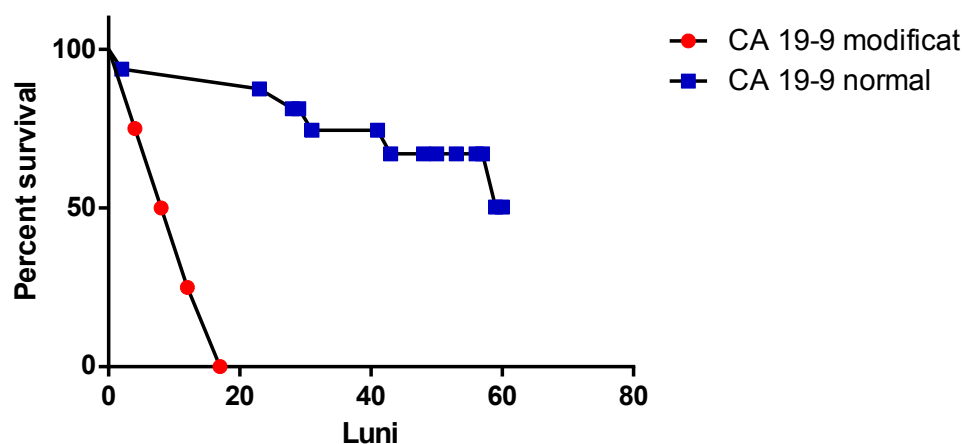
Majoritatea studiilor din literatură care au investigat asocierea dintre diabetul zaharat și supraviețuire, fie au inclus pacienții cu neoplazii colorectale [28, 29, 30], fie doar pe cei cu cancer de colon [31, 32], în mod excepțional regăsindu-se raportări ale asocierii diabet -

mortalitate la pacienții cu neoplasm rectal analizați separat de cei cu neoplazii colonice [259].

Asocierea dintre diabet și supraviețuire în patologia malignă colorectală a fost investigată în diverse studii internaționale, unele demonstrând un impact important al diabetului zaharat asupra mortalității [28, 33], în timp ce altele nu au identificat corelații semnificative statistic [30, 31].

● **Markerul Tumoral CA19.9**

Survival proportions: Survival of Two groups



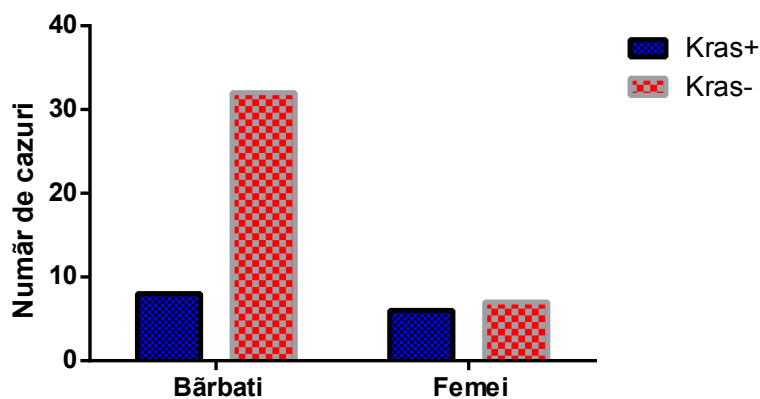
Prezența la diagnostic a unui marker tumoral CA 19-9 crescut prevestește un prognostic foarte prost pentru pacienți. Cei incluși în acest studiu, cu CA-19-9 modificat aveau o supraviețuire de 25% la un an, iar la un an și jumătate au decedat toți. La analiza Kaplan-Mayer am obținut, bineînțeles, o diferență statistică mare față de pacienții cu CA 19-9 normal ($p < 0.0001$).

Markerul tumoral CEA este larg acceptat ca fiind un factor de prognostic pentru neoplaziile colorectale. Totuși, într-un studiu publicat în 2015, pe 303 pacienți cu neoplasm rectal local avansat, care au beneficiat de chimioradioterapie neoadjuvantă urmată de intervenție chirurgicală, markerul CEA nu a fost predictiv pentru OS și DFS, în timp ce CA19-9 a fost semnificativ statistic asociat cu OS și DFS scăzute [34]. Totuși, cea mai importantă descoperire a studiului prezentat a fost aceea că pacienții cu valori crescute ale CA19-9 sau ale ambilor markeri, CA19-9 și CEA, pot beneficia de supraviețuiri crescute

ca urmare a terapiei adjuvante [34]. Astfel, fiind cunoscută importanța markerului CEA în neoplaziile colorectale, putem lansa ipoteza că CA19-9 are un rol mai mare în cancerul de rect, în timp ce CEA este mai util în cancerul de colon. Studiul nostru a arătat că valoarea serică a CA19-9 este un factor semnificativ de prognostic în cancerule rectale avansate locoregional, radiochimiotratate, afirmație susținută de literatură, unde se adaugă importanța beneficiului chimioterapiei adjuvante la acești pacienți.

● **Mutația KRAS**

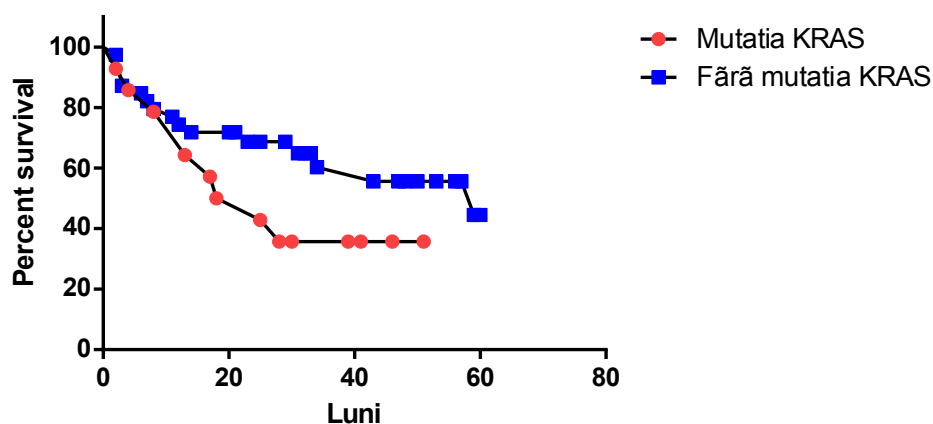
Mutația KRAS în funcție de sex



Chiar dacă cancerul de rect apare preponderent la bărbați, se pare că mutația KRAS afectează în special femeile, după cum se poate vedea și în reprezentarea grafică. Diferențele frecvenței de distribuție ale mutației KRAS, sunt aproape semnificative statistic ($p=0.0631$).

Prezența mutației KRAS aduce modificări destul de mari ale OS. Mai exact, pacienții cu mutație KRAS+ au o medie în luni a supraviețuirii mai mică decât cei fără mutația KRAS cu 7.6 luni. Această diferență nu este semnificativă statistic din cauza neomogenității loturilor. Am considerat necesară comparația supraviețuirilor pacienților cu și fără mutație KRAS, întrucât simpla comparație a mediei supraviețuirilor nu este suficientă.

Survival proportions: Survival of Two groups



Pacienții ce au mutația KRAS au în primele 12 luni un prognostic similar cu cei care nu au mutația KRAS. Diferența se face după aceste 12 luni, la 18 luni, când există o diferență vizibilă chiar și în reprezentarea grafică ($p=0.14$); (42% vs 68%). Această diferență devine din ce în ce mai mare pe măsura trecerii timpului.

Într-o metaanaliză, prezența mutației KRAS este descrisă ca fiind factor de prognostic în neoplasmale colorectale. Suplimentar, pe lângă biomarker predictiv, KRAS este asociat cu supraviețuiri inferioare la pacienții care beneficiază de tratament standard [35].

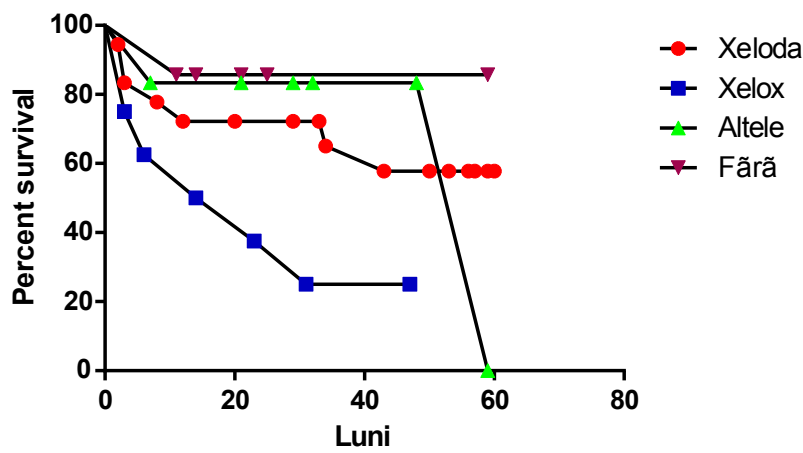
Mai multe studii au investigat semnificația prognostică a mutației KRAS în cancerul colorectal, dar majoritatea articolelor din literatura de specialitate se limitează la terapia anti-EGFR din cancerul colorectal metastatic [36, 37].

Pentru pacienții cu cancer de rect local avansat, care au efectuat terapie neoadjuvantă urmată de chirurgie curativă, există foarte puține studii care au investigat impactul oncogenei KRAS asupra prognosticului [38]. Trialuri preclinice au sugerat că mutația KRAS poate genera rezistență la radioterapia din cancerul rectal, în timp ce alte investigații clinice au afirmat lipsa predictibilității KRAS în răspunsul la terapia neoadjuvantă [39, 40, 41, 42]. Rolul oncogenei KRAS este neclar în cazul pacienților cu cancer de rect care au efectuat chimioradioterapie preoperatorie și chirurgie curativă [43].

Un alt studiu recent a prezentat că mutația KRAS nu influențează răspunsul la terapia neoadjuvantă în cancerul de rect, neexistând diferențe semnificative statistic în rata de OS și DFS la 3 ani [38], demonstrând necesitatea unor trialuri prospective cu urmărire pe termen lung pentru o mai bună înțelegere a impactului biomarkerilor în cancerul rectal radiochimiotratat preoperator.

● Chimioterapicele utilizate

Survival proportions: Survival of Three groups



Am împărțit lotul de studiu în 4 grupe în funcție de agentul chimioterapeutic folosit: grupul 1: XELOX (Capecitabină+Oxaliplatin), grupul 2: Xeloda (Capecitabină), grupul 3 - scheme pe baza de 5-FU (5-FU sau FUFOL (5-FU+leucovirin) sau FOLFOX (leucovirin +5-FU+Oxaliplatin)), grupul 4 - fără chimioterapie neoadjuvantă.

Cel mai mult au supraviețuit pacienții care nu au primit chimioterapie. Acești pacienți au fost diagnosticați în stadii mai precoce ale bolii. Acest grup este urmat de grupul 3, cel al pacienților tratați cu alți agenți chimioterapeutici. Terapia cu Xeloda s-a dovedit a fi eficace în primul an pentru 72% dintre pacienți care au supraviețuit. Cel mai slab se pare că a fost tratamentul cu XELOX, dar trebuie să luăm în considerare că acest grup de pacienți este cel mai tarat și totodată diagnosticat în stadii avansate.

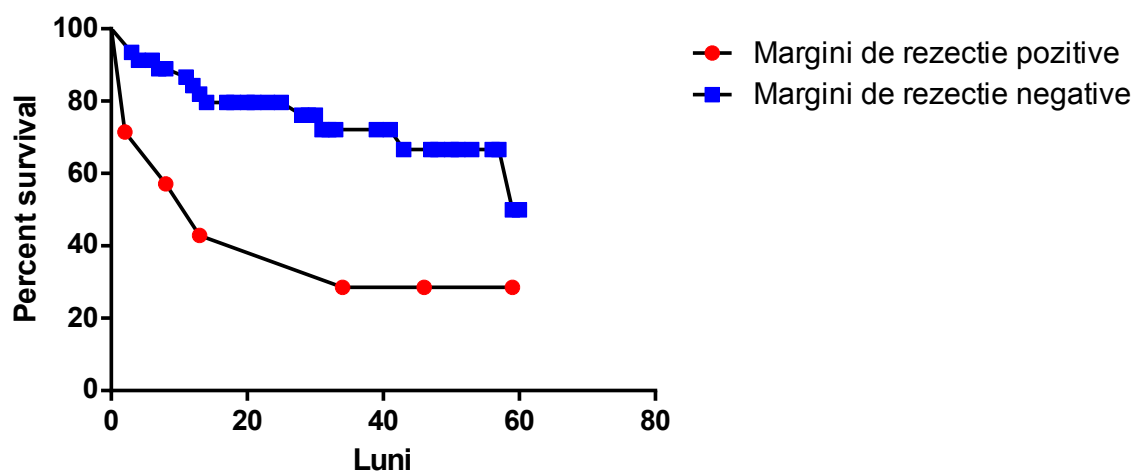
În studiile din literatură, administrarea de capecitabină împreună cu radioterapie preoperatorie în cancerele rectale stadiul II-III, a obținut rate similare sau chiar mai bune de remisie patologică completă, chirurgie de salvare a sfîcterului și downstaging față de

administrarea intravenoasă de 5-FU [44, 45], având avantajul administrării orale și evitând riscul de infecție, sângerare și tromboză asociate cateterului venos central. În mai multe trialuri clinice de fază III, STAR-01, ACCORD 12 și PETACC-6, adăugarea de oxaliplatin la 5-FU sau la capecitabină nu a adus nicio îmbunătățire în privința ratelor de remisie patologică completă, OS și DFS, în schimb s-au constatat toxicități crescute asociate tratamentului [46, 47, 48].

Totuși, un studiu din 2018 raportează că strategia intensificată cu un regim XELOX administrată concomitent cu radioterapia preoperatorie și extinsă în perioada dintre radiochimioterapie și intervenția chirurgicală, cât și ca schemă de chimioterapie adjuvantă este bine tolerată și cu supraviețuiri excelente pe termen lung, fiind recomandată pentru studiere în viitoare trialuri clinice randomizate [49].

● **Intervenția chirurgicală**

Survival proportions: Survival of Two groups



Cum era de așteptat, pacienții la care s-au găsit margini de resecție pozitive, au trăit mult mai puțin decât pacienții la care s-au găsit margini de resecție negative. Acest lucru este foarte frumos ilustrat grafic, dar se poate vedea și în compararea supraviețuirilor medii, 13 vs 39 luni, rezultatul fiind semnificativ statistic ($p=0.03$).

O margine circumferențială de resecție negativă (R0) este descrisă în literatura de specialitate ca fiind unul dintre cei mai importanți factori de prognostic în scăderea ratei de recidivă locală în cancerul de rect. Marginile circumferențiale de resecție pozitive

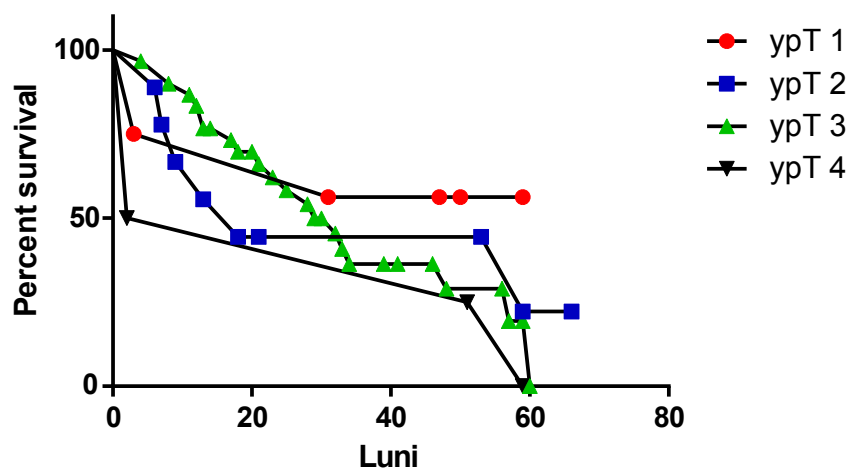
afectează supraviețuirea generală (OS), precum și rata de recidivă locală în neoplasmul rectal [50].

Tehnica chirurgicală este decisivă pentru evitarea situațiilor R1. Terapia neoadjuvantă contribuie în reducerea numărului de cazuri R1, dar nu poate substitui un procedeu chirurgical inadecvat [51].

Există și studii care sugerează că deși prognosticul este mai prost în cazul rezecțiilor R1, acesta se asociază mai degrabă cu recidivele la distanță decât cu recidiva locală [52].

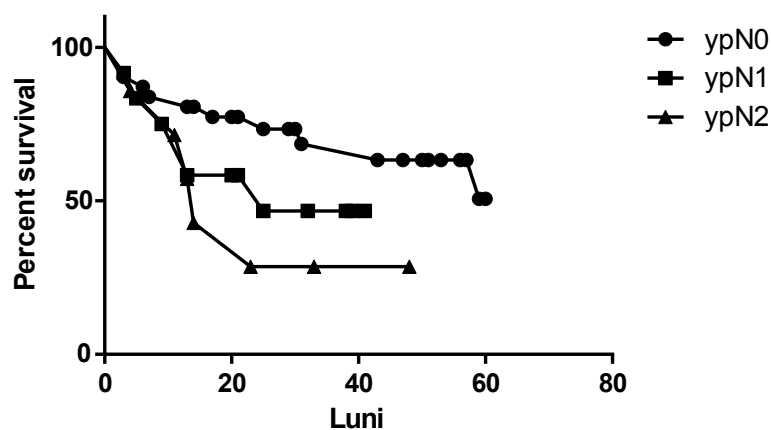
● Stadializarea ypT și ypN

Survival proportions: Survival of Three groups



Ca și în cazul gradelor de diferențiere histopatologice, supraviețuirile pacienților urmăresc îndeaproape gradul ypT. Deși nu am obținut semnificație statistică ($p=0.75$), în reprezentarea grafică este ilustrată o supraviețuire pe termen mediu evident superioară a pacienților stadializați ypT1, în această categorie toți pacienții beneficiind de downstaging.

Survival proportions: Survival of Three groups



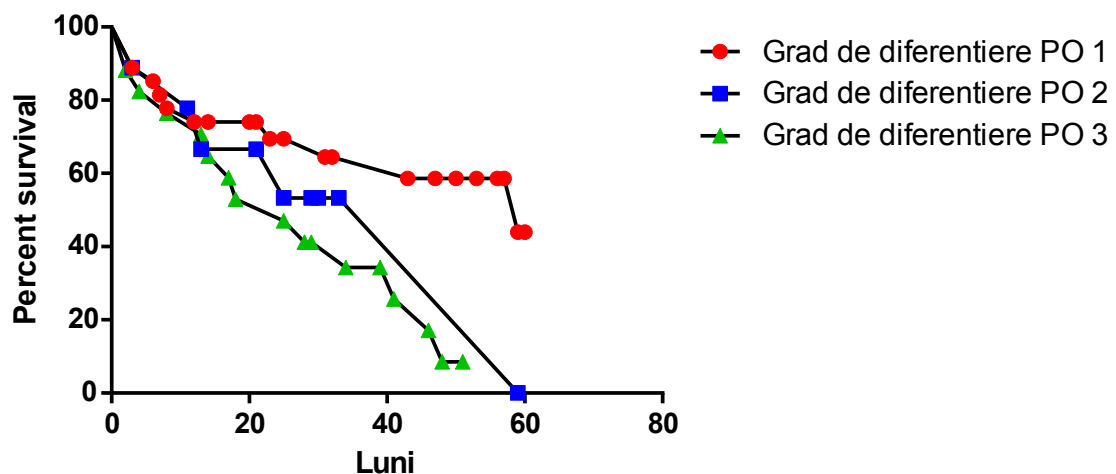
Deși diferența între supraviețuirile celor 3 grupuri împărțite conform ypN, nu este semnificativă statistic ($p=0.11$), analizând graficul putem concluziona că, cu cât gradul ypN este mai mare, cu atât supraviețuirea va fi mai mică.

Pentru un pacient cu cancer de rect, stadiul II-III, care a urmat radiochimioterapie neoadjuvantă, un studiu recent arată că stadializarea clinică preterapeutică s-a dovedit a fi irelevantă în predicția prognosticului, în timp ce stadializarea histopatologică postoperatorie a fost înalt predictivă. Astfel, pacienții în stadiul III care au obținut downstaging până la ypT1N0 au avut prognostic similar cu pacienții stadializați clinic cT1N0, la care s-a practicat per primam intervenția chirurgicală [53].

Într-un alt studiu recent, pacienții cu cancer rectal stadializați ypT4N0 (stadiu IIB/C) s-au asociat cu rate mai mari de recidivă locală și la distanță față de pacienții stadializați ypT1-2N1 (stadiul IIIA) [54].

● Gradul de diferențiere a tumorii

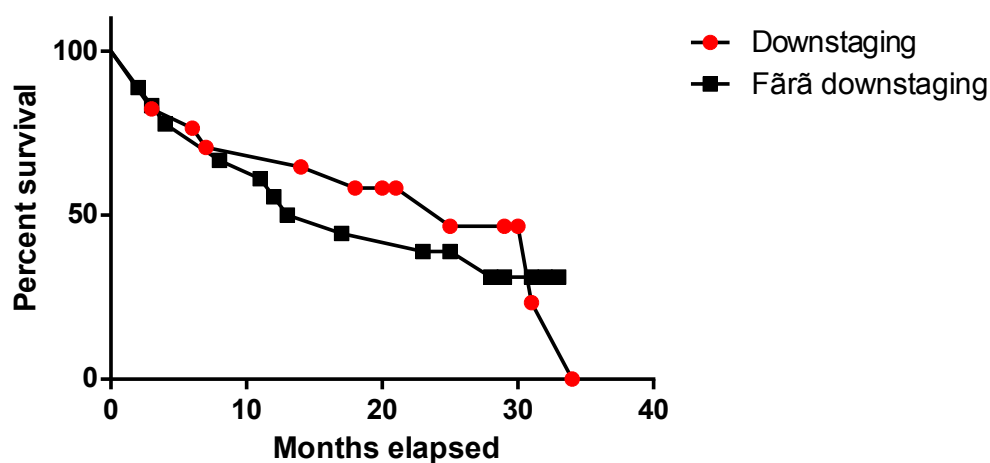
Survival proportions: Survival of Three groups



Gradul de diferențiere a piesei obținute după operație poate oferi un prognostic relevant. Supraviețuirile se succed și urmează foarte frumos grafic stadiile, cu diferențe semnificative statistic ($p=0.03$).

Analiza statistică a răspunsului la tratamentul neoadjuvant

Survival proportions: Survival of Two groups



Deși nu am obținut semnificație statistică în lotul analizat ($p=0.47$), curbele de supraviețuire ilustrate grafic arată un avantaj pentru pacienții care au obținut downstaging după terapie neoadjuvantă.

Studiile de specialitate certifică impactul răspunsului la tratamentul neoadjuvant asupra prognosticului și supraviețuirii generale [55].

Downstagingul histopatologic al unui cancer de rect apare atunci când stadiul anatomatologic este mai mic decât cel din stadializarea preoperatorie a tumorii. Poate apărea și un răspuns patologic complet (pCR) după terapie neoadjuvantă, care să confere avantaje certe asupra supraviețuirii (OS și DFS) [56].

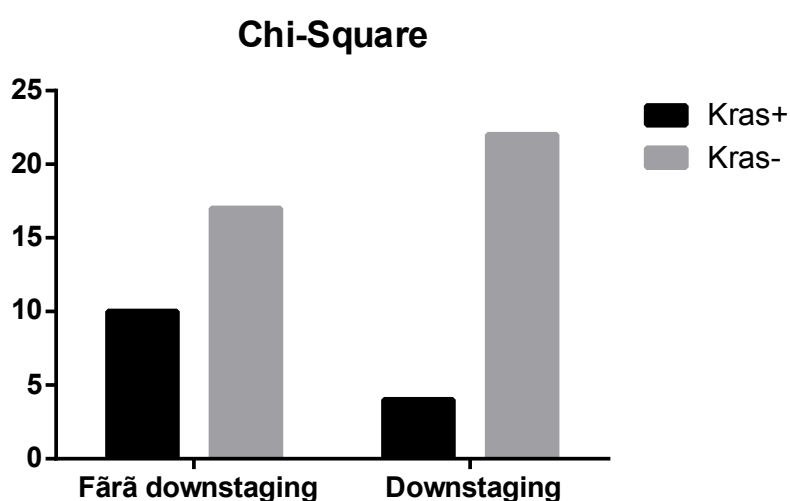
Deși mai multe studii clinice randomizate au demonstrat reducerea toxicității și a recidivei locale la cazurile cu chimioradioterapie preoperatorie comparativ cu abordarea postoperatorie, rata de răspuns la terapie neoadjuvantă variază în rândul pacienților [57]. Un procent semnificativ de pacienți obțin un răspuns parțial, iar unele studii menționează o rată de aproximativ 20% de răspuns patologic complet după radiochimioterapie neoadjuvantă și chirurgie curativă pentru cancer de rect [58]. Pe de altă parte, există un subgrup de cazuri care nu răspund la tratamentul neoadjuvant, unii chiar prezentând o progresie a bolii locale sau apariția de metastaze pe perioada terapiei. În astfel de cazuri, după unele studii, la aproximativ 30% din pacienții tratați neoadjuvant, se întârzie

efectuarea intervenției chirurgicale curative și se generează o toxicitate periterapeutică ce ar putea fi evitată [59].

Dificultatea selecției pacienților optimi pentru radiochimioterapie neoadjuvantă în cancerul de rect a dus la necesitatea apariției studiilor care să identifice factori predictivi și de prognostic ai răspunsului la tratamentul neoadjuvant.

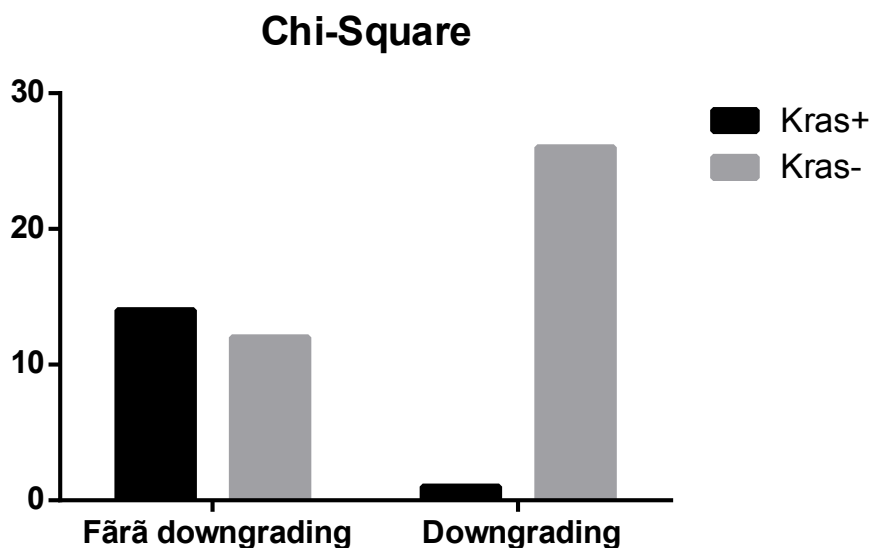
Mutația KRAS

Studiile din literatura de specialitate sunt contradictorii în privința predictibilității mutației KRAS asupra răspunsului la tratamentul neoadjuvant din cancerul de rect. Unele studii prezintă mutația KRAS ca fiind independent asociată cu rate reduse de răspuns patologic complet, subtipurile G12V și G13 D fiind în mod particular rezistente la radiochimioterapia preoperatorie [60]. Pe de altă parte, există studii care susțin că mutația KRAS nu influențează răspunsul la terapia neoadjuvantă din cancerul rectal [38].



În acest studiu, am obținut atât semnificație statistică ($p=0.0058$), cât și un risc relativ bun, $RR=2.476$, sugerând că prezența mutației KRAS este predictivă pentru lipsa downstaging-ului la pacienții cu neoplasm rectal radiochimiotratat preoperator. Totodată, s-a constatat o puternică semnificație statistică ($p=0.0001$) și un risc relativ enorm, $RR=14.54$, în privința downgrading-ului. Pacienții cu absența KRAS au avut un grad de diferențiere tumoral mai bun după examenul histopatologic, în timp ce la cazurile cu

mutația KRAS prezentă, s-a constatat un grad de diferențiere tumorală staționar sau chiar mai mare față de cel obținut la biopsia inițială.

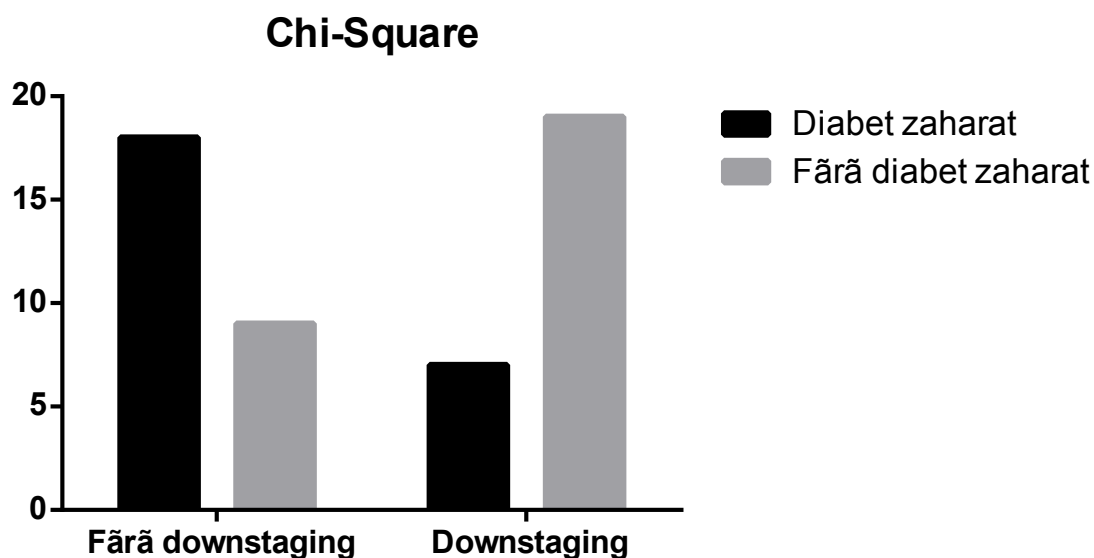


Diabetul zaharat

Relația dintre diabet și cancerul de rect este cunoscută, prima fiind descrisă ca factor de risc pentru dezvoltarea neoplasmului. Mai multe studii au arătat că pacienții cu neoplasm rectal, care asociază și diabet zaharat au un prognostic mai prost față de pacienții nediabetici [61]. Deși pacienții diabetici cu cancer de rect au o predicție evolutivă inferioară, puține studii au analizat impactul diabetului asupra răspunsului la terapia neoadjuvantă, un impact negativ putând fi o explicație posibilă pentru prognosticul mai slab. Deși nu s-a descris un mecanism fiziopatologic care să explice fenomenul, există studii care arată că radiochimioterapia neoadjuvantă este mai puțin eficientă în cazul pacienților cu diabet zaharat [62, 63]. Un studiu prezintă diferențe nesemnificative statistice între downstaging-ul pacienților diabetici și nediabetici, însă aceștia din urmă au o rată semnificativ mai mare de răspuns patologic complet (pCR) după terapie neoadjuvantă [62].

Contradictor cu cele mai sus menționate, am întâlnit în literatura de specialitate studii care prezintă rate de răspuns patologic complet semnificativ mai bune în rândul pacienților

diabetici, aflați sub tratament cu metformin, față de pacienții diabetici fără metformin în schema terapeutică și totodată față de pacienții nediabetici [63].



Analiza statistică a lotului studiat a constatat un procent semnificativ mai mare de pacienți cu downstaging după terapie neoadjuvantă în subgrupul fără diabet zaharat. Având în vedere riscul relativ obținut, $RR=2.476$, precum și un $p=0.0058$, arătând o puternică semnificație statistică, putem afirma că prezența diabetului zaharat la momentul diagnosticului poate constitui un potențial factor predictiv pentru un răspuns slab la terapie neoadjuvantă în cancerul de rect.

Tratamentul neoadjuvant a fost adoptat ca standard terapeutic pentru cancerul de rect local avansat de peste un deceniu, perioadă în care o serie de biomarkeri moleculari au fost studiați ca potențiali factori predictivi pentru rezistența tumorii la radiochimioterapie. Totuși, marea majoritate a studiilor din literatură au evaluat o singură categorie de biomarkeri, iar până în prezent, nici unul nu a fost implementat în practica clinică curentă. Integrarea diverselor tipuri de biomarkeri, serici, clinico-patologici, imagistici, imunologici și genetici, ar putea permite elaborarea unui set de teste, eficient pentru utilizare clinică și terapie personalizată în cancerul rectal [64].

STUDIUL 3

Analiza unui lot de pacienți cu răspuns clinic complet după terapie neoadjuvantă - intervenție chirurgicală versus “watch and wait”

După chimioradioterapie neoadjuvantă pentru cancer de rect, aproximativ 10-25% din pacienți prezintă remisie patologică completă, respectiv nu mai au tumoră reziduală la examenul histopatologic efectuat după rezecția chirurgicală. Deși după finalizarea tratamentului neoadjuvant, aproximativ un sfert din pacienți prezintă remisie clinică completă, reprezentată prin absența tumorii, stenozei sau ulcerăției reziduale, intervenția chirurgicală este tratamentul standard recomandat de ghiduri [65]. Totuși, complicațiile postoperatorii, disfuncțiile sexuale și urinare, necesitatea unei colostomii la aproape 1 din 4 pacienți, mortalitatea perioperatorie, afectarea funcției rectale cu impact asupra calității vieții au condus la imaginarea unor noi abordări terapeutice.

Având premisele rezultatelor satisfăcătoare ale mai multor studii publicate în literatura de specialitate, privind managementul non-operator în cazurile cu remisie clinică completă, mi-am propus analiza separată a unui lot de pacienți cu răspuns clinic complet după terapie neoadjuvantă. În ciuda multiplelor rezultate pozitive publicate, siguranța abordării “watch and wait”, nu este susținută de studii clinice randomizate, fiind un subiect în dezbatere în literatura universală.

Obiectivele studiului sunt:

- analiza pacienților cu remisie clinică completă;
- evaluarea concordanței între remisie clinică și remisie patologică completă în grupul de pacienți manageriați chirurgical;
- evaluarea eficienței managementului non-operator, prin analiza prognosticului pacienților care au beneficiat de strategie “watch and wait”.

Am inclus în studiu pacienții cu remisie completă din cele două studii prezentate anterior. Având în vedere că am identificat doar 4 astfel de pacienți în ambele loturi, câte 2 cazuri în fiecare lot, am considerat necesară întregirea numărului de cazuri pentru un studiu mai corect. Astfel, am adăugat în studiu un număr de 14 pacienți cu răspuns clinic complet, extrași dintr-o serie de 73 de pacienți cu cancer de rect local avansat, tratați neoadjuvant de

același radioterapeut, în ultimii doi ani, în cadrul Clinicii de Radioterapie a Spitalului Oncofort. A rezultat astfel un lot de 18 pacienți cu remisie clinică completă.

Spre deosebire de primele două studii, tehnica de radioterapie efectuată în ultima serie de pacienți a presupus pe lângă doza standard de 45 Gy, administrarea unui boost, crescând doza totală administrată până la valori cuprinse între 50.4-59.4 Gy. Există studii care au demonstrat relația dintre doza de radiații și regresia majoră sau completă a tumorii în urma tratamentului neoadjuvant administrat în cancerul rectal, atunci când se administrează între 50.4 și 70 Gy [66].

În privința managementului terapeutic post terapie neoadjuvantă, din cei 18 pacienți cu remisie clinică completă analizați, 10 au beneficiat de intervenție chirurgicală radicală. Restul de 8 pacienți au avut un management non-operator, fiind supuși unei atitudini de tip “watch and wait”. Toți cei 8 pacienți cu abordare non-chirurgicală din lotul studiat au fost îndrumați către efectuarea intervenției chirurgicale radicale după finalizarea tratamentului neoadjuvant, însă refuzul acestora de a se opera, a reprezentat în toate situațiile cauza strategiei “watch and wait”. Deși nu există un consens asupra definiției răspunsului clinic complet, în cazul tuturor celor 18 pacienți analizați, utilizând recomandările ghidului ESMO, nu am identificat tumori palpabile sau neregularități la tușeul rectal, nu s-au constatat leziuni vizibile rectoscopic, cu excepția unei cicatrice plate, teleangiectazii sau albiri ale mucoasei și nu s-au identificat imagistic tumori reziduale, local sau ganglionar, pe examinarea RMN [67]. Suplimentar, cei 8 pacienți cu abordare “wait and see” au fost biopsiați de la nivelul cicatricii restante din patul tumoral, toți obținând biopsii negative.

În ceea ce privește stadializarea preterapeutică a pacienților din grupul cu management non-operator, am identificat 1 caz stadializat T3N1, 3 cazuri stadializate T2N1 și câte două cazuri T3NO, respectiv T2N0. Astfel, în privința stadializării tumorale, s-au regăsit câte 4 cazuri T3, respectiv T2. Referitor la statusul ganglionar, distribuția a fost din nou egală, 4 cazuri cu noduli pozitivi (între 1 și 3 ganglioni pozitivi) și 4 cazuri cu status ganglionar negativ.

În niciunul din cele două grupuri, cu management chirurgical, respectiv “watch and wait” nu s-au identificat recidive locale sau la distanță, pe întreaga perioadă de studiu. Cu excepția celor 4 pacienți incluși din studiile 1 și 2, care au avut perioade mai lungi de urmărire, 24, 31, 36, respectiv 57 de luni, ceilalți 14 pacienți au avut un follow-up mediu

de 15 luni. Deși privind rezultatele, abordarea non-operatorie pare foarte ofertantă, neomogenitatea perioadelor de urmărire, precum și durata relativ scăzută de follow-up pentru cei mai mulți dintre pacienți aduc rezerve în interpretare.

Rezultatele obținute sunt totuși susținute de datele studiilor din literatură, care precizează că nu există în prezent suficiente date evidente, care să susțină atitudinea “watch and wait” ca abordare standard, în afara studiilor clinice. Rezultatele existente sunt promițătoare, dar este necesară confirmarea siguranței acestei strategii prin studii randomizate.

După unii autori, recidiva locală cu necesitatea chirurgiei de salvare poate apărea la până la o treime din pacienții care optează pentru o strategie de tip “wait and see”, rezultatele pe termen lung fiind nesigure [68].

În urma unei metaanalize și a revizuirii sistematice a literaturii de specialitate, s-a observat că există un risc mai mare de recidivă locală la pacienții cu abord non-operator “watch and wait”, față de cei la care se optează pentru intervenție chirurgicală, însă nu s-au constatat diferențe semnificative în privința metastazelor la distanță și a supraviețuirii generale între cele două opțiuni terapeutice [69].

Determinarea existenței unui răspuns patologic complet în absența obținerii specimenului chirurgical reprezintă un element cheie pentru promovarea managementului non-operator. Deși diverse metode, precum RMN-ul cu difuzie sau PET-CT-ul, reprezintă metode disponibile, cu potențial ridicat, acestea prezintă o acuratețe limitată, acest domeniu fiind rezervat cercetărilor viitoare.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Concluzii

- Cancerul de rect afectează preponderent sexul masculin și apare mai frecvent la persoane din mediul urban și la vârste mai înaintate.
- Cu cât o persoană este diagnosticată la o vârstă mai mare, va avea un număr mai mare de zile de spitalizare și o supraviețuire mai mică.

- Pacienții fumători și cei diabetici tind să dezvolte adenocarcinoame mai slab diferențiate.
- Neefectuarea stadializării imagistice preoperatorii poate avea un impact negativ asupra prognosticului.
- Pacienții care beneficiază de operația Hartmann au o supraviețuire semnificativ mai mică decât cei la care se efectuează o rezecție rectală anterioară sau o amputație de rect.
- Tubul transanal transanastomotic poate proteja în egală măsură cu ileostomia în continuitate o anastomoză colo-rectală joasă sau ultrajoasă.
- O combinație de radiochimioterapie preoperatorie aduce beneficii în ceea ce privește supraviețuirea față de radioterapia administrată singular.
- Valoarea serică mare a CA19-9 la momentul diagnosticului a fost un factor semnificativ de prognostic negativ în cancerle rectale avansate locoregionale, radiochimiotratate.
- Mutația KRAS a afectat preponderent femeile, iar prezența acestei mutații a avut un impact negativ asupra supraviețuirii generale și asupra supraviețuirii fără recidivă.
- Tipul intervenției chirurgicale, clasic, laparoscopic sau robotic nu a modificat prognosticul, în schimb prezența marginilor de rezecție pozitive pe buletinul histopatologic a avut impact cert asupra supraviețuirii.
- Cu cât există mai mulți ganglioni invadați tumoral pe piesa de rezecție, și cu cât gradul de diferențiere tumoral este mai mare, cu atât prognosticul de supraviețuire a fost mai nefavorabil.

- Efectuarea chimioterapiei adjuvante este importantă și a adus creșteri semnificative ale supraviețuirii generale, indiferent de apariția sau nu a recidivelor locale sau la distanță.
- Pacienții care au obținut downstaging în urma terapiei adjuvante, au un discret avantaj de supraviețuire.
- Prezența mutației KRAS a fost un puternic predictor al lipsei downstagingului și downgradingului după efectuarea tratamentului neoadjuvant, pacienții cu această genă, prezentând un grad de diferențiere tumoral staționar sau chiar mai mare.
- Prezența diabetului zaharat poate constitui un important factor al lipsei de răspuns la tratamentul neoadjuvant, precum și un factor de risc pentru dezvoltarea recidivelor locale și la distanță.
- Creșterea dozelor standard de radioterapie preoperatorie și folosirea boostului integrat poate conduce la rate mai mari de răspuns clinic complet.
- Pacienții cu răspuns clinic complet după terapie neoadjuvantă, care au fost supuși unei atitudini terapeutice de tip “watch and wait” nu au dezvoltat recidive locale sau la distanță în perioada de studiu.
- Pacienții cu remisie clinică completă, care au urmat secvența chirurgicală, au obținut remisie patologică completă tumoral în toate cazurile, și ganglionară în 90% din cazuri.

Contribuții personale, limite și perspective

Lucrarea de față abordează o temă de maximă actualitate în literatura medicală de specialitate din România și totodată, subiecte aflate în dezbatere în literatura universală.

Partea specială este structurată în 3 studii, scopul fiind analiza particularităților managementului terapeutic în cancerul de rect în România și diseminarea strategiilor standardizate de tratament. Fiecare studiu în parte, realizează o evaluare riguroasă a câte

unui lot de pacienți cu cancer de rect, din perspective diferite, cuprinzând elemente de originalitate, contribuții personale și limite, pe care o să le detaliez succint în continuare.

Studiul 1 - Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament în cancerul de rect în cadrul Clinicii de Chirurgie a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino, București - a fost realizat pe un lot de 131 de pacienți, diagnosticați și tratați în timpul perioadei mele de rezidențiat, dar și ulterior ca medic specialist, la o parte dintre aceștia fiind implicat activ în managementul terapeutic. În cadrul studiului sunt ilustrate etapele efectuării corecte a tehnicii chirurgicale în rezecția rectală anterioară, și totodată este prezentată o abordare personalizată a unui caz rar întâlnit în literatura de specialitate, un pacient cu două tumori rectale sincrone. Este prezentată și demonstrată ca fiind la fel de eficientă, o tehnică alternativă la ileostomie, pentru protecția anastomozelor colo-rectale joase și ultrajoase, respectiv tubul transanal transanastomotic. Am identificat limite în diagnosticul și tratamentul cancerului rectal. Astfel, nu toți pacienții incluși în studiu au fost investigați imagistic conform standardelor actuale, cu impact asupra stadializării preterapeutice și chiar asupra prognosticului. De asemenea, stadializarea deficitară a condus la o rată de utilizare nemulțumitoare a terapiei neoadjuvante. Astfel, am propus un protocol de diagnostic și tratament care să se alinieze standardelor internaționale și care să fie implementat ca și procedură internă în cadrul clinicii, constatând pe perioada studiului un trend progresiv ascendent de utilizare a abordării multidisciplinare. Un aspect important, care a contribuit la creșterea accesibilității la tratamentul neoadjuvant îl reprezintă și centrarea perioadei de studiu de implementarea subprogramului național de radioterapie din cadrul programului național de oncologie. În momentul de față, marea majoritate a pacienților adresați clinicii, beneficiază de tratament în cadrul unui dialog multidisciplinar.

Studiul 2 - Managementul terapiei neoadjuvante în cancerul de rect din perspectiva oncologului și radioterapeutului - analiza unui lot de pacienți tratați de o singură echipă terapeutică din cadrul Institutului Oncologic București - a fost realizat pe un lot de 53 de pacienți cu neoplasm rectal local avansat radiochimiotratați preoperator, analizând importanța terapiei neoadjuvante în cadrul tratamentului multidisciplinar al cancerului de rect. Am ilustrat descrierea planului de tratament în radioterapia externă în cancerul de rect. Am realizat o analiză exhaustivă a curbelor de supraviețuire a pacienților tratați neoadjuvant, reușind identificarea anumitor factori de prognostic asupra OS și DFS.

Totodată, am identificat anumiți factori predictivi ai răspunsului la terapia neoadjuvantă. Am realizat un profil al pacientului predispus la recidivă locală sau la distanță. Limitele studiului sunt reprezentate, pe de o parte de numărul nu foarte mare de cazuri analizate, iar pe de altă parte de resursele financiare limitate, care nu au permis analiza suplimentară și a altor biomarkeri imunohistochimici și genetici, potențial predictivi asupra răspunsului la tratamentul neoadjuvant, sau cu impact asupra OS și DFS.

Studiul 3 - Analiza unui lot de pacienți cu răspuns clinic complet după terapie neoadjuvantă - intervenție chirurgicală versus “watch and wait” - este o evaluare a 18 pacienți care au beneficiat de remisie clinică completă în urma tratamentului neoadjuvant. Strategia terapeutică a acestei categorii de pacienți este în prezent intens dezbătută în literatura științifică de specialitate. Deși există multiple rezultate pozitive publicate în legătură cu managementul non-operator de tip “watch and wait” al acestor pacienți, recomandările actuale sunt de efectuare a secvenței terapeutice chirurgicale [70]. Chiar dacă este limitat de numărul mic de cazuri înrolat și de perioada relativ scurtă de urmărire, rezultate obținute se aliniază susținerii strategiei “wait and see”, fiind după cunoștințele mele una dintre puținele analize din România a acestei categorii de pacienți.

Perspectivile deschise de către teza de doctorat sunt reprezentate de implementarea practică pe scară mai largă, poate chiar la nivel național a metodelor de diagnostic și tratament multidisciplinar în cancerul de rect, reușind astfel alinierea la standardele internaționale. Consider utilă și necesară promovarea adoptării și respectării ghidurilor internaționale terapeutice sau cel puțin elaborarea unor protocoale interne de evaluare preterapeutică, de evaluare a răspunsului la terapia neoadjuvantă cu scopul unui control oncologic superior și a creșterii prognosticului postoperator și a supraviețuirii, astfel încât beneficiul să fie maxim pentru pacient.

Cercetările trebuie continuate în direcția identificării factorilor de prognostic al răspunsului la terapia neoadjuvantă, cu identificarea cazurilor cu tumori rezistente la tratamentul neoadjuvant, reușind astfel o strategie terapeutică personalizată de la caz la caz.

De asemenea, impactul semnificativ statistic al diabetului zaharat asupra supraviețuirii, asupra răspunsului la tratamentul neoadjuvant, cât și faptul că această patologie tinde să fie factor de prognostic atât pentru apariția recidivelor locale și la

distanță, cât și pentru dezvoltarea de tumori rectale mai slab diferențiate reprezintă rezultate importante, care merită aprofundate pe serii mai mari de pacienți diabetici.

În privința pacienților cu răspuns complet și management non-operator, perspectivele sunt de continuare a studiului, cu adăugare de noi cazuri și de urmărire pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. James W. Fleshman, Nathan Smallwood. Current concepts in rectal cancer. Clin Colon Rectal Surg. 2015;28:5-11.
2. Lindsey I, Warren BF, Mortensen NJ. Denonvilliers' fascia lies anterior to the fascia propria and rectal dissection plane in total mesorectal excision. Dis Colon Rectum. 2005;48:37–42.
3. Garcia-Armengol J, Garcia-Botello S, Martinez- Soriano F, Roig JV, Lledo S. Review of the anatomic concepts in relation to the retrorectal space and endopelvic fascia: Waldeyer's fascia and the rectosacral fascia. Colorectal Dis. 2008;10:298–302.
4. Brown G. Thin section MRI in multidisciplinary pre- operative decision making for patients with rectal cancer. Br J Radiol. 2005;78(Spec. No.2):S117–27.
5. Botterill ID, Blunt DM, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Sagar PM, Finan PJ, Chalmers AG. Evaluation of the role of pre-operative magnetic resonance imaging in the management of rectal cancer. Colorectal Dis. 2001;3:295–303.
6. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. BMJ. 2006;333:779.
7. Koh DM, Hughes M, Husband JE. Cross-sectional imaging of nodal metastases in the abdomen and pelvis. Abdom Imaging. 2006;31:632–43.
8. Koh DM, Smith NJ, Swift RI, et al. The relationship between MR demonstration of extramural venous invasion and nodal disease in rectal cancer. Clin Med Oncol. 2008;2:267–7.

9. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2002;235(4):449–57.
10. Tilney HS, Heriot AG, Purkayastha S, et al. A national perspective on the decline of abdominoperineal resection for rectal cancer. *Ann Surg.* 2008;247:77–84.
11. Paquette IM, Kemp JA, Finlayson SR. Patient and hospital factors associated with use of sphincter sparing surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:115–20.
12. Jorgensen ML, Young JM, Dobbins TA, Solomon MJ. Assessment of abdominoperineal resection rate as a surrogate marker of hospital quality in rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2013;100:1655–63.
13. BJ Moran, RJ Heald. *Manual of TME.* CRC Press, 2013, 13:978-1-4441-1716-5.
14. McGory ML, Shekelle PG, Ko CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1623.
15. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter. European study *Ann Surg.* 2011;253: 711–9.
16. Glynne-Jones R, Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. *EJC Supplements.* 2013;11(2):45-59.
17. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol* 2015; 26: 463–476.
18. Baek SJ, Kim SH, Kwak JM, et al. Selective use of preoperative chemoradiotherapy for T3 rectal cancer can be justified: analysis of local recurrence. *World J Surg* 2013;37:220–6.
19. Cho SH, Choi G-S, Kim GC, et al. Long-term outcomes of surgery alone versus surgery following preoperative chemoradiotherapy for early T3 rectal cancer: A propensity score analysis. *Kantarçeken. B, ed. Medicine.* 2017;96(12):e6362.
20. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004;72:15–24.

21. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Hartweig J, Romestaing P, Coquard R. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiochemotherapy: the Lyon R96-02 randomised trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(12): 2404-2409.
22. Patrascu T, Doran H, Musat O. Protective transanal tube in colo-rectal anastomosis. *Chirurgia (Bucur).* 2004; 99(1):75–8.
23. Yang, Y., Shu, Y., Su, F. et al. Prophylactic transanal decompression tube versus non-prophylactic transanal decompression tube for anastomotic leakage prevention in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017; 31: 1513.
24. Uchima, Y. , Aomatsu, N. , Miyamoto, H. , Okada, T. , Kurihara, S. , Hirakawa, T. , Iwauchi, T. , Morimoto, J. , Yamagata, S. , Nakazawa, K. and Takeuchi, K. Efficacy and Safety of Transanal Tube Drainage for Prevention of Anastomotic Leakage Following Laparoscopic Low Anterior Resection for Rectal Cancers. *Journal of Cancer Therapy.* 2018; 9:538-544.
25. Ha, G.W., Kim, H.J. and Lee, M.R. Transanal Tube Placement for Prevention of Anastomotic Leakage Following Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgical Treatment and Research.* 2015; 89, 313-318.
26. Chapman BC, Hosokawa P, Henderson W, Alessandro Paniccia A, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiation on perioperative outcomes in patients with rectal cancer. *Journal of Surgical Oncology.* 2017; 115(8):1033-1044.
27. Schiffmann L, Wedermann N, Gock M, Prall F, Klautke G, Fietkau R, Rau B, Klar E. Intensified neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer enhances surgical complications. *BMC Surg.* 2013;13:43.
28. Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM, et al. Impact of Diabetes Mellitus and Insulin Use on Survival After Colorectal Cancer Diagnosis: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012; 30: 53–59.
29. Morrison DS, Batty GD, Kivimaki M, Davey Smith G, Marmot M, et al. Risk factors for colonic and rectal cancer mortality: evidence from 40 years' follow-up in the

- Whitehall I study. *Journal of epidemiology and community health*. 2011; 65: 1053–1058.
30. Noh GY, Hwang DY, Choi YH, Lee YY. Effect of diabetes mellitus on outcomes of colorectal cancer. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*. 2010; 26: 424–428.
 31. Shonka NA, Anderson JR, Panwalkar AW, Reed EC, Steen PD, et al. Effect of diabetes mellitus on the epidemiology and outcomes of colon cancer. *Medical oncology*. 2006; 23: 515–519.
 32. Huang YC, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, et al. Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011; 137: 211–220.
 33. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21: 433–440.
 34. Zhang LN, OuYang PY, Xiao WW, Yu X, You KY, Zeng ZF, Xu RH, Gao YH. Elevated CA19-9 as the Most Significant Prognostic Factor in Locally Advanced Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(45):e1793.
 35. Chua, Clarinda Wei Ling, Chong, Dawn Q.Q., Kanesvaran, Ravindran, Tai, Wai Meng David, Tham, Chee Kian, Tan, Patrick, Earnest, Arul, Tan, Iain B., 2014. The prognostic impact of KRAS mutation in colorectal cancer patients: a meta-analysis of phase III clinical trials. *J. Clin. Oncol*. 32 (suppl) abstr e14515.
 36. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 2013; 31:759–765.
 37. Chang DZ, Kumar V, Ma Y, et al. Individualized therapies in colorectal cancer: KRAS as a marker for response to EGFR-targeted therapy. *J Hematol Oncol* 2009; 2:18.
 38. Lee JW, Lee JH, Shim BY, et al. KRAS Mutation Status Is Not a Predictor for Tumor Response and Survival in Rectal Cancer Patients Who Received Preoperative

Radiotherapy With 5-Fluoropyrimidine Followed by Curative Surgery. *Medicine* (Baltimore). 2015;94(31):e1284.

39. Erben P, Strobel P, Horisberger K, et al. KRAS and BRAF mutations and PTEN expression do not predict efficacy of cetuximab-based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81:1032–1038.
40. Gaedcke J, Grade M, Jung K, et al. KRAS and BRAF mutations in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Radiother Oncol*. 2010; 94:76–81.
41. Bernhard EJ, Stanbridge EJ, Gupta S, et al. Direct evidence for the contribution of activated N-ras and K-ras oncogenes to increased intrinsic radiation resistance in human tumor cell lines. *Cancer Res*. 2000; 60:6597–6600.
42. Jones HA, Hahn SM, Bernhard E, et al. Ras inhibitors and radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11:328–337.
43. Yokota T. Are KRAS/BRAF mutations potent prognostic and/or predictive biomarkers in colorectal cancers? *Anticancer Agents Med Chem*. 2012; 12:163–171.
44. O’Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1927–1934.
45. Liu GC, Yan JP, He Q, An X, Pan ZZ, Ding PR. Effect of Neoadjuvant Chemoradiotherapy with Capecitabine versus Fluorouracil for Locally Advanced Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1798285.
46. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2773–2780
47. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:4558–4565.
48. Schmoll H-J, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine

- alone in locally advanced rectal cancer: First results of the PETACC-6 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl):212s. abstr 3531.
49. Tang J, Wu X, Bai Y, et al. Long-Term Outcome of Oxaliplatin and Capecitabine (XELOX) Concomitant with Neoadjuvant Radiotherapy and Extended to the Resting Period in High Risk Locally Advanced Rectal Cancer. *J Cancer*. 2018;9(8):1365-1370.
 50. Mois E, Graur F, Hajjar NA, Puia C, Cote A, Zaharie F, Bartos A, Momani NA, Pop F, Neagos H, Ciorogar G, Iancu C. The influence of circumferential resection margins on survival following rectal cancer surgery. *Ann Ital Chir*. 2017;88.
 51. Raab, HR. Die R1-Resektion beim Rektumkarzinom. *Chirurg* (2017) 88: 771.
 52. Tilly C, Lefèvre JH, Svrcek M, Shields C, Fléjou JF, Tiret E, Parc Y. Ann. R1 rectal resection: look up and don't look down *Surg*. 2014 Nov;260(5):794-9.
 53. Delitto D, Loftus TJ, Iqbal A. Pathologic stage dictates survival after neoadjuvant radiation for rectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(84):35474-35475.
 54. Lee JH, Yu M, Kim SH, Lee JH, Sung SY, Jeong BK, Jeong S, Nam TK, Jeong JU, Jang HS. Pathologic Staging Inconsistency Between ypT4N0 (stage II) and ypT1-2N1 (stage III) After Preoperative Chemoradiotherapy and Total Mesorectal Excision in Rectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Nov 23. pii: S1533-0028(18)30441-9.
 55. Sada YH, Tran Cao HS, Chang GJ, Artinyan A, Musher BL, Smaglo BG, Massarweh NN. Prognostic value of neoadjuvant treatment response in locally advanced rectal cancer. *Surg Res*. 2018 Jun;226:15-23.
 56. Jalilian M, Davis S, Mohebbi M, et al. Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(4):603-8.
 57. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab H.R, Villanueva MT, Witzigmann H, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2012, 30, 1926–1933.

58. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2016 Mar;18(3):234-46.
59. Li, Y. et al. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *International journal of biological sciences.* 2016; (12):1022–1031.
60. Chow OS, Kuk D, Keskin M et al. KRAS and Combined KRAS/TP53 Mutations in Locally Advanced Rectal Cancer are Independently Associated with Decreased Response to Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 2548.
61. Van de Poll-Franse, L. V., H. R. Haak, J. W. W. Coebergh, M. L. G. Janssen-Heijnen, and V. E. P. P. Lemmens. Disease-specific mortality among stage I–III colorectal cancer patients with diabetes: a large population-based analysis. 2012. *Diabetologia*; 55:2163–2172.
62. Caudle, A.S., Kim, H.J., Tepper, J.E. et al. Diabetes Mellitus Affects Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in the Management of Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 1931.
63. Skinner HD, Crane CH, Garrett CR, et al. Metformin use and improved response to therapy in rectal cancer. *Cancer Med.* 2013;2(1):99-107.
64. Dayde D, Tanaka I, Jain R, Tai MC, Taguchi A. Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):573.
65. Smith Fraser M, Cresswell Katharine, Myint Arthur Sun, Renehan Andrew G. Is “watch-and-wait” after chemoradiotherapy safe in patients with rectal cancer? *BMJ* 2018; 363 :k4472.
66. Appelt AL, Pløen J, Vogelius IR, Bentzen SM, Jakobsen A. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;85(1):74-80.
67. R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rödel, A. Cervantes, D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl_4, July 2017, Pages iv22–iv40.

68. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711-7.
69. Li J, Li L, Yang L, Yuan J, Lv B, Yao Y, et al. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;Oncotarget. 2016; 7:44857-44870.
70. Bernier L, Balyasnikova S, Tait D, Brown G. Watch-and-Wait as a Therapeutic Strategy in Rectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2018;14(2):37-55.

Lista lucrărilor științifice publicate și prezentate

- **Georgescu DE**, Georgescu MT, Bobircă FT, Georgescu TF, Doran H, Pătrașcu T. Synchronous Locally Advanced Rectal Cancer with Clinical Complete Remission and Important Downstaging after Neoadjuvant Radiochemotherapy - Personalised Therapeutic Approach. *Chirurgia (Bucur).* 2017 Nov-Dec;112(6):726-733. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.6.726>.
- **Georgescu DE**, Georgescu MT, Pătrașcu T, Georgescu TF. Recurrent Rectal Cancer Complicated with Perforation and Necrotising Faciitis during Neoadjuvant Therapy. *Research & Science Today, Supplement 1.* 2018;1:108-114. <https://www.rstjournal.com>.
- Agache A, Mustățea P, Mihalache O, Bobîrca FT, **Georgescu DE (corresponding author)**, Jauca CM, Bîrligea A, Doran H, Pătrașcu T. Diabetes Mellitus as a Risk-factor for Colorectal Cancer Literature Review - Current Situation and Future Perspectives. *Chirurgia (Bucur).* 2018 Sept-Oct;113(5):603-610. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.5.603>.
- Georgescu MT, Șerbănescu GL, **Georgescu DE**. Reirradiation for Unoperated Rectal Cancer after Prior Pelvic Radiation Therapy: A Case Report. *Research & Science Today, Supplement 1.* 2018;1:99-107. <https://www.rstjournal.com>.

- O. Mihalache, H. Doran, E. Catrina, F. Bobirca, P. Mustatea, A. Costache, **D. Georgescu**, A. Andreescu. Tr. Pătrașcu. Locul operației tip Hartmann în tratamentul tumorilor colorectale complicate, *Conferința Națională de Chirurgie*, București, 14-17 octombrie, 2015.
- **D. Georgescu**, F. Bobircă, P. Mustătea, O. Mihalache, A. Bîrligea, C. Jauca, T. Pătrașcu. Diagnosticul și tratamentul multidisciplinar în cancerul de rect – limite, Conferințele Institutului Regional de Oncologie CONFER, Iași, 24-27 noiembrie 2016.
- **D.E Georgescu**, F.T. Bobircă, O. Mihalache, P. Mustătea, R. Hanes, T. Pătrașcu. Evoluția tratamentului în cancerul de rect, *Congresul Național al Societății Române de Coloproctologie*, Timișoara, 23-26 martie 2016.
- **D. Georgescu**, Fl. Bobircă, P. Mustătea, O. Mihalache, Cristina Jauca, Andra Birligea, H. Doran, T. Pătrașcu. Managementul actual al cancerului de rect, *Zilele Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino*, București, 16-17 februarie 2017.
- A. Agache, P. Mustătea, O. Mihalache, F. Bobircă, A. Costache, **D. Georgescu**, A. Bîrligea, C. Jauca, O. Chiriac, C. Nechita, C. Bugă, H. Doran, T. Pătrașcu. The incidence of diabetes mellitus for colorectal cancer patients, *Congresul UMF Carol Davila*, București, 2017.
- A. Agache, P. Mustătea, O. Mihalache, F. Bobircă, **D. Georgescu**, A. Costache, Cristina Jauca, Andra Birligea, H. Doran, T. Pătrașcu. Cancerul colorectal la pacienții diabetici - ipoteze, evoluții, *Zilele Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino*, București, februarie 2018.
- T. Pătrașcu, H. Doran, P. Mustătea, F. Bobircă, **D. Georgescu**, O. Mihalache. Ileostomia de protecție în rezecțiile rectale joase - standard sau electiv, *Congresul Național al Societății Române de Coloproctologie*, Craiova, 15-17 martie 2018.

- T. Pătrașcu, O. Mihalache, P. Mustățea, F. Bobircă, H. Doran, **D. Georgescu**. Locul tratamentului neoadjuvant în protocolul actual al cancerului de rect, *Congresul Național al Societății Române de Coloproctologie*, Craiova, 15-17 martie 2018.