

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

TEZA DE DOCTORAT

Conducător științific: Prof. Dr. FLORIAN POPA

Doctorand: Dr. BENGULESCU IUSTINIAN MICHAEL

BUCUREȘTI

2020

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

TEZA DE DOCTORAT

**“Parametri de selecție a pacienților cu cancer rectal în
vederea radioterapiei preoperatorii”**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific: Prof. Dr. FLORIAN POPA

Doctorand: Dr. BENGULESCU IUSTINIAN MICHAEL

BUCUREȘTI

2020

Cuprins

Partea generală	
1. Anatomia chirurgicală a rectului	Pg 1
2. Patologia cancerului rectal	Pg 6
2.1. Epidemiologia cancerului rectal	Pg 6
2.2. Diagnosticul cancerului rectal	Pg 8
2.3. Stadializare, evoluția cancerului rectal	Pg 9
2.4. Prognosticul cancerului rectal	Pg 14
3. Tratamentul cancerului rectal	Pg 21
3.1. Tratamentul chirurgical	Pg 21
3.2. Tratamentul neoadjuvant	Pg 25
3.3 Ghiduri pentru managementul cancerului rectal	Pg 33
Partea specială	
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	Pg 43
5. Metodologia generală a cercetării	Pg 44
6. Studiu privind valoarea endoscopiei digestive inferioare în evaluarea răspunsului tumoral la terapia neoadjuvantă pentru pacienții cu neoplasm rectal în stadiu avansat	Pg 45
6.1. Introducere	Pg 45
6.2. Material și metodă	Pg 51
6.3. Rezultate	Pg 56
6.4. Discuții	Pg 79
6.5. Concluzii	Pg 84
7. Studiu privind identificarea parametrilor cu valoare predictivă pentru răspunsul patologic al tumorilor rectale radio-chimiotratate	Pg 86
7.1. Introducere	Pg 86
7.2. Material și metodă	Pg 91
7.3 Rezultate	Pg 93

7.4 Discuții	Pg 121
7.5. Concluzii	Pg 127
8. Concluzii și contribuții personale	Pg 129
9. Bibliografie	Pg 133
10. Anexe	Pg 155

Introducere.

În contextul actual, bolile non-contagioase reprezintă principala cauză de deces la nivel mondial [1]. Organizația Mondială a Sănătății estima în 2015 faptul că boala neoplazică ocupă prima sau a doua poziție în clasamentul cauzelor de deces pentru persoane cu vârsta de peste 70 de ani în majoritatea statelor. Incidența cancerului dar și mortalitatea asociată acestuia sunt într-o continuă creștere. O explicație ar fi îmbătrânirea populației dar și dezvoltarea socioeconomică. Astfel se observă în numeroase țări o scădere a ratei de decese secundare bolilor cardiovasculare în comparație cu cea a cancerului. Pentru anul 2018 se estimează un număr de aproximativ 18,1 milioane de noi cazuri de cancer la nivel global și aproximativ 9,6 milioane de decese secundare cancerului. [2]. Per total cancerul colorectal se situează pe locul 3 pentru incidență și locul 2 pentru mortalitate, cu o estimare de 1,8 milioane de noi cazuri în 2018 și aproximativ 900.000 de decese pentru anul 2018 [2]. Cancerul rectal reprezintă aproximativ o treime din totalul cancerelor colorectale.

Pentru România în 2018 se estimează un număr de 83461 de cazuri noi de cancer , pe primul loc situându-se cancerul pulmonar urmat de cancerul colorectal și cancerul de sân (13,6%, 13,3% și 11,5%) [3].

Managementul terapeutic în cancerul rectal se bazează pe o strategie de echipă ce include atât arsenalul chirurgical cât și aportul radioterapeutului, al medicului oncolog, expertiza imagistică dar și examinarea completă anatomopatologică. Toate aceste domenii au prezentat schimbări majore în ultima sută de ani, începând cu strategia chirurgicală.

Tratamentul chirurgical al cancerului rectal în dorința de a îmbunătății rezultatele oncologice dar și calitatea vieții pacienților , dar și ajutat de progresele tehnologice, a prezentat o evoluție continuă.

Primele intervenții chirurgicale cu viză radicală au fost realizate de Sir William Ernest Miles la începutul secolului 20 [4]. Plecând de la principiul diseminării în sens cranio-caudal, Miles a introdus timpul abdominal, cu disecția rectului dinspre superior spre inferior urmat de timpul perineal. Raporta o rată de supraviețuire la un an de 58%. Continuând să perfecționeze tehnica, și raportând un număr de cazuri pe o perioadă mai lungă (1907-1923) astfel încât tehnica Miles a fost adoptată în acea perioadă ca și „gold standard”. În 1948, Claude F Dixon introduce tehnica rezecției anterioare cu anastomoză, ce se aplica pentru tumorile de rect superior și sigmoidul distal, obținând o rată de supraviețuire la 5 ani de 64%

[5]. Câțiva ani mai târziu, această tehnică urma să fie folosită și pentru tumorile de rect situate mai inferior, grație descoperirii făcute de Golligher, Dukes și Bussey cu privire la limita marginii de rezecție, care era stabilită la 5 cm [6]. Ulterior această limită a fost coborâtă la 2 cm (Nichols 1983 [7]), pentru ca în prezent să fie acceptată o limită distală de până la 1cm [8]. Un alt moment important în chirurgia rectală l-a reprezentat introducerea stapplerelor , fiind folosite pentru prima dată în chirurgia toracică și apoi pentru suturile digestive în 1972 de către Ravitch [9].

Un alt moment revoluționar în tratamentul chirurgical al cancerului rectal l-a reprezentat introducerea tehnicii chirurgicale în care se practică excizia completă a mezorectului, tehnică propusă de către Heald în 1982 [10]. Heald introducea „the holly plane” considerând că neoplasmul rectal are capacitatea de diseminare inițial de-a lungul axului venos și limfatic și propunea păstrarea integrității fasciei mezorectului plecând de la faptul că rectul cu mezorectul reprezentau un plan separat limfo-vascular cu origine embriologică separată față de planul care înconjoară rectul. Heald a raportat o rată de supraviețuire la 5 ani de 80% și a scăzut rata de recidivă locală la 4 % [11].

Următorul pas important a fost recunoașterea și preservarea nervilor hipogastrici, îmbunătățind semnificativ calitatea vieții după chirurgia oncologică a rectului. Chirurgia minim invazivă atât cea laparoscopică cât și cea robotică au completat arsenalul chirurgical , îmbunătățind calitatea vieții prin aportul beneficiilor chirurgiei minim invazive dar și prin îmbunătățirea tehnicilor de preservare a nervilor, fără însă a scădea radicalitatea oncologică.

Ultima tehnică chirurgicală care începe să fie validată este reprezentată de excizia transanală de tip TME.

În tot acest timp s-au dezvoltat în paralel și metodele de terapie adjuvantă și neoadjuvantă. În 1973 Papillon propunea folosirea de radioterapie prin contact direct intrarectal pentru tumorile incipiente T1 sau T2, terapie bine tolerată de pacienții vârstnici, fragili terapeutic, cu rezultate satisfăcătoare [12]. În 2015 trialul prospectiv multicentric ACOSOG Z6041 care analiza rezultatele chimioradioterapiei neoadjuvante urmate de excizie locală pentru pacienții cu cancer rectal în stadiu incipient (T2N0) publica rezultate îmbucurătoare cu o rată de supraviețuire cancer-free la 3 ani de 88,2%. Concluzia fiind următoarea: radio-chimioterapia neoadjuvantă urmată de excizia locală poate fi o soluție de tratament dar doar pentru stadiile incipiente [13]. Radioterapia în cancerul rectal invaziv local, a reprezentat un subiect intens discutat, și reprezintă în continuare. Numeroase trialuri

au analizat necesitatea radioterapiei neoadjuvante [14-16], au comparat ideea de radioterapie neoadjuvantă sau radioterapie adjuvantă, cu rezultate mai bune ce sugerează utilizarea radioterapiei neoadjuvante [17,18]. În prezent în Europa se preferă terapia de scurtă durată iar în SUA terapia de lungă durată. De asemenea s-a studiat importanța perioadei de timp dintre finalizarea tratamentului neoadjuvant și intervenția chirurgicală. Trialul Lyon R90-01 preciza obținerea unui răspuns patologic mai bun dacă se întârzie intervenția chirurgicală cu un interval de 6-8 săptămâni [19]. Toate aceste trialuri au la bază studierea ratei de obținere a răspunsului patologic complet post radioterapie neoadjuvantă. Pacienții care obțin răspuns patologic complet sunt asociați cu rezultate mai bune din punct de vedere oncologic dar și în ceea ce privește rata de preservare a aparatului sfincterian [20-23]. Rata de răspuns patologic complet variază între 15-30% [24,25]. Cercetările actuale se desfășoară în această direcție. O mai bună înțelegere a răspunsului clinic și patologic este esențială, în prezent nu există consens în ceea ce privește parametrii care pot evalua, prezice răspunsul clinic sau patologic.

În această lucrare am realizat două studii de analiză a factorilor care pot prezenta valoare de predicție în ceea ce privește răspunsul tumoral la radioterapia neoadjuvantă, asociată sau nu, după caz, cu chimioterapia neoadjuvantă.

Primul studiu analizat din punct de vedere retrospectiv răspunsul clinic la tratamentul neoadjuvant, prin evaluarea endoscopică și divizarea pacienților în două grupuri de pacienți conform scorului endoscopic de răspuns tumoral clinic. Scopul acestui studiu fiind acela de a confirma utilitatea endoscopiei ca metodă de evaluare post terapie neoadjuvantă, ținând cont și de disponibilitatea efectuării acestei manevre în clinica din care fac parte.

Al doilea studiu a reprezentat o descriere amănunțită a factorilor tumoral, care pot prezenta valoare de predicție în evaluarea răspunsului tumoral la radio-chimioterapia neoadjuvantă, de această dată corelat cu răspunsul patologic obținut în urma exciziei chirurgicale.

În urma finalizării acestor două studii, consider ca și posibilă temă de cercetare viitoare, implementarea unui scor tumoral, cu valoare terapeutică pentru modificarea schemei terapeutice într-o direcție orientată pe pacient în vederea realizării unei mai bune selecții a pacienților care pot beneficia de radioterapia neoadjuvantă. Pentru acest deziderat fiind necesar un studiu randomizat prospectiv pe un eșantion mai voluminos de pacienți.

Partea generală.

1. Anatomia chirurgicala a rectului

În chirurgia neoplasmului rectal chirurgul trebuie să asigure radicalitatea necesară pentru a preveni riscul de recidivă dar în același timp trebuie să evite dezvoltarea unor sechele funcționale în sfera genito-urinară și prezervarea aparatului sfincțierian (când este posibil) . Pentru aceasta sunt necesare cunoștințe exacte de anatomie chirurgicală a rectului

Puncte critice în chirurgia rectului. În chirurgia neoplasmului rectal, chirurgul trebuie să acorde o deosebită atenție disecției pentru a limita consecințele care pot să apară în sfera genito-urinară dar și cea digestivă.

Pentru a obține o excizie completă a mezorectului, acesta fiind criteriul actual de radicalitate oncologică rezultatul final trebuie să lase intacte următoarele structuri: plexurile nervoase autonome, plexurile hipogastrice, grăsimea presacrată non-viscerală (acolo unde este prezentă), fascia laterală parietală a micului bazin, vaginul (la femeie) și prostata și veziculele seminale la bărbați. În timpul disecției necesare pentru a obține acest deziderat pot să apară leziuni pe următoarele structuri anatomice:

Leziuni vasculare. Aceste leziuni pot să se producă dacă nu se respectă planul de disecție astfel: în timpul mobilizării rectului în spațiul presacrat se pot produce leziuni ale plexului venos presacrat sau poate fi lezată artera sacrată medie. Pentru a evita aceste leziuni disecția trebuie realizată în planul situat între fascia propriei recti și fascia presacrată. De menționat că la aproximativ 15% din indivizi artera sacrată medie se anastomozează cu plexul vertebral în dreptul S3-S5, iar la acești pacienți o hemoragie apărută poate fi cataclismică. Ureterul prezintă risc maxim de a fi lezat în următorii timpi operatori: incizia peritoneului pelvin, lateral de rect, divizarea lamelelor rectale laterale și ligatura arterei mezenterice inferioare.

Structurile nervoase pelvine se află în pericol de lezare, deoarece sunt situate într-un plan situat între peritoneu și fascia endopelvină. Din acest motiv , în caz de chirurgie pentru patologie benignă se recomandă disecția cât mai aproape de peretele rectal. Cel mai mare risc de lezare al nervilor apare în momentul ligaturii arterei mezenterice inferioare. Principiul oncologic recomandă o ligatură la originea acesteia, totuși o ligatură la 1 cm sub origine permite un mai bun control al structurilor nervoase. Terminațiile hipogastrice inferioare sunt situate pe peretele lateral pelvin în contact direct cu fascia recti, a cărei exereză completă

este obligatorie în chirurgia oncologică. Neexistând un plan între fascia recti și aceste terminații nervoase planul de disecție trebuie menținut în contact cu mezorectul. La nivelul fețelor anterolaterale rectale, nervii cavernos și spongios sunt situați între foițele fasciei Denonviliers. În cazul unei tumori situate anterior este necesară alegerea unui plan anterior fasciei pentru a putea crește margine de rezecție circumferențială laterală. Când condițiile oncologice ne permit, putem realiza disecția în spatele fasciei Denonviliers, fiind planul optim de evitare al leziunilor nervoase.

Pentru excizia rectului și a anusului disecția se realizează dinspre sigur spre periculos și anume dinspre posterior spre anterior. Pentru a evita leziuni nervoase în acest timp operator detașarea ligamentului anococcigian de pe coccix este urmată de dividerea diafragmului pelvin aproape de inserția pe acest ligament și canalul anal. Protejând astfel nervii care au un traiect dinspre posterolateral spre anteromedial pe fața pelvină a acestor mușchi. Nervul rușinos trece prin canalul Alcock înervând sfîcterul anal extern și trigonul urogenital. Prin disecția fibrelor diafragmei pelvine aproape de specimenul de exereză acest nerv poate fi protejat.

În planul anterior disecția este îngreunată de proximitatea uretrei și a prostatei dar și al anatomiei corpului perineal. Corpul perineal reprezintă o fuziune a tuturor straturilor fasciale din perineu și podeaua pelvină dar și un punct de inserție pentru fibrele musculare ale tuturor mușchilor din acea zonă. Este situat între canalul anal și prostată respectiv vagin. Disecția în plan anterior la acest nivel se întinde până la nivelul mușchilor transversși perineali. O tracțiune posterioară a piesei de amputație permite o disecție în planul fasciei Denonviliers evitând leziuni ale prostatei, uretrei membranoase și a bulbului penian.

2. Patologia cancerului de rect.

2.1. Epidemiologia cancerului rectal.

În România cancerul colorectal ocupă locul 3 după cancerul bronho-pulmonar și gastric la bărbați și cancerul de sân și uterin la femei. Cancerul colorectal poate să apară la orice nivel al intestinului gros, 70% din leziuni fiind localizate pe partea stângă.

Ca și formă anatomo-patologică 95-98% din tumorile maligne rectale sunt adenocarcinoame. Alte tipuri tumorale sunt: carcinooidul, carcinomul de tip medular, carcinomul scuamos, carcinomul în inel cu pecete și carcinomul nediferențiat. Gradingul histologic se împarte în bine, moderat și slab diferențiat.

2.2. Diagnosticul cancerului rectal.

Clinic cel mai frecvent simptom este reprezentat de rectoragii, însoțite sau nu de modificări ale tranzitului intestinal. De asemenea pot să apară scaunele creionate. Tenesmele și durerile apar de obicei tardiv și reprezintă un semn nefavorabil. De menționat faptul că frecvent sângerările apărute la pacienți cu vârsta sub 40 de ani sunt atribuite în mod greșit patologiei hemoroidale. Tușeul rectal poate decela formațiunea tumorală doar dacă aceasta se afla în jumătatea distală a rectului. Tușeul rectal reprezintă încă o obligativitate în cadrul oricărei examinări clinice, nu doar pentru pacienții ce prezintă risc crescut de apariție al neoplasmului rectal. Tușeul rectal oferă informații atât despre prezența unei formațiuni tumorale, al dimensiunilor acesteia dar și despre circumferința și mobilitatea ei.

Examinarea clinică este completată de investigațiile paraclinice. Testul hemocult, decelează sângerările oculte, de multe ori cauza sindromului anemic din boala neoplazică rectală. Cea mai mare sensibilitate în depistarea leziunilor neoplazice o prezintă testul imunohistochimic al sângerărilor fecale (98,8%), în comparație cu testul simplu guaiac (89%)[26].

Markeri tumoral. Antigenul carcionembrionar (CEA) seric nu are valoare de diagnostic având o sensibilitate mică în detecția cancerului colorectal. În schimb poate fi utilizat ca investigație de primă linie în urmărirea postoperatorie, bazat pe dozări seriate. Poate fi asociat cu CA 19.9 ca și prognostic de recurență și supraviețuire. În diagnosticul cancerului rectal un rol esențial îl joacă imagistica.

Colonoscopia reprezintă un "gold standard" în diagnosticul tumorilor colorectale. Poate vizualiza întreg cadrul colic cu prelevarea de biopsii sau chiar îndepărtarea polipilor. În cazuri selectate poate fi completată de irigografie.

2.3. Stadializare, evoluție

Stadializarea cancerului reprezintă o metodă extrem de utilă în stabilirea atitudinii terapeutice în lupta cu aceasta boală dar și în evaluarea prognosticului. O stadializare corectă ci completă ajută la evaluarea prognosticului, și stabilirea strategiei terapeutice analizând experiențele și rezultatele obținute cu pacienți aflați în același stadiu. Practic prin consensul avut la nivel mondial în stabilirea criteriilor de stadializare se poate transforma experiența clinică a tuturor celor implicați în sfaturi terapeutice, fără ambiguitate.

Stadializarea patologică conform AJCC ediția a 8-a (Iulie 2019) [27]

Tabelul 2.3.1 Stadializarea TNM -AJCC editia a 8-a		
Definiția TNM		Descriere
Tumora primară T		
Tx		Tumora nu poate fi evaluată
T0		Fără evidența tumorii
Tis		Carcinom in situ, intraepitelial (invazia laminei propria, fără invazia muscularei mucoasei)
T1		Tumora invadează submucoasa (prin musculara mucoasei dar nu ajunge la musculara proprie)
T2		Tumora invadează musculara proprie
T3		Tumora invadează țesuturile perirectale prin musculara proprie
T4	a	Tumora invadează prin peritoneul visceral (include perforația sau invazia prin zone inflamate aflate la suprafața peritoneului visceral)
	b	Tumora invadează direct sau este aderentă de organe/structuri învecinate
Noduli limfatici regionali		
Nx		Invazia ganglionilor regionali nu poate fi apreciată
N0		Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1		Metastaze în 1-3 noduli limfatici regionali
N1	a	Metastază în 1 nodul limfatic regional
	b	Metastaze în 2-3 noduli limfatici regionali
	c	fără metastaze în nodulii limfatici regionali dar cu depozite tumorale în subseroasă, mezenter sau în țesutul neperitonizat pericolic sau perirectal
N2		Metastaze în mai mult de 4 noduli limfatici regionali
N2	a	Metastaze în 4-6 noduli limfatici regionali
	b	Metastaze în 7 sau mai mulți noduli limfatici regionali
Metastaze la distanță		
M0		Fără metastaze la distanță (imagistic sau prin alte metode, această categorie nu este evaluată de către anatomopatolog)
M1		Metastaze la distanță
M1	a	Metastaze la distanță localizate într-un singur organ, fără carcinomatoză peritoneală

	b	Metastaze în două sau mai multe organe, fără carcinomatoză peritoneală
	c	Carcinomatoză peritoneală cu sau fără metastaze în alte organe

Stadiul tumoral

Tabel 2.3.2. Stadializarea cancerului rectal AJCC ediția a 8-a	
Stadiul 0	Tis N0 M0
Stadiul I	T1-T2 N0 M0
Stadiul IIA	T3 N0 M0
Stadiul IIB	T4a N0 M0
Stadiul IIC	T4b N0 M0
Stadiul IIIA	T1-T2 N1/N1c M0 T1 N2a M0
Stadiul IIIB	T3-T4a N1/N1c M0 T2-T3 N2a M0 T1-T2 N2b M0
Stadiul III C	T4a N2a M0 T3-T4a N2b M0 T4b N1-N2 M0
Stadiul IVA	Orice T orice N M1a
Stadiul IV B	Orice T orice N M1b
Stadiul IV C	Orice T orice N M1c

Gradingul tumoral

Tabel 2.3.3 Gradingul tumoral	
Gx	Gradul nu poate fi determinat
G1	Bine diferențiat
G2	Moderat diferențiat
G3	Slab diferențiat
G4	Nediferențiat

2.4. Prognostic

Stadializarea tumorală reprezintă cel mai important factor prognostic în cancerul rectal. Dat fiind faptul că neoplasmul rectal rămâne o boală extrem de heterogenă, în stabilirea prognosticului sunt implicați și alți factori cum ar fi: factori clinici, responsivitatea la tratamentul neoadjuvant, tratamentul neoadjuvant în sine, factori histopatologici, factori moleculari și factori dependenți de extensia tumorală.

La nivelul populației generale, riscul de a dezvolta cancer colorectal este de 5%.[28].

Factorii de risc se pot împărți în două categorii: factori cu potențial ridicat de a fi înlăturați (dieta[29] , mai ales cea bogată în carne roșie[30], obezitatea, diabetul zaharat, sedentarismul, consumul de alcool si fumatul), și factori care nu pot fi modificați (vârsta, sexul , rasa, istoric de patologie colo-rectală).

Toți acești factori de prognostic au fost intens studiați si în urma cercetărilor unii factori au fost mutați în categorii superioare, ceea ce face necesara utilizarea lor în managementul terapeutic al cancerului rectal, alți factori au fost revizuiți, dar de asemenea au fost introduși și factori noi. Există o preocupare continuă în lumea academică în ceea ce privește identificarea factorilor de prognostic care pot crea parametri de selecție pentru a încadra pacientul cu cancer rectal pe o direcție terapeutică clară.

Parametrii clinici (vârsta, sexul, comorbiditățile)

Vârsta: Reprezintă un factor de risc pentru cancerul rectal, mai ales pentru pacienții cu vârsta de peste 65 de ani. De asemenea există studii care au demonstrat faptul că apare o scădere uniformă a supraviețuirii la 5 ani corelată cu creșterea vârstei.[31] ,deși inițial se considera că apariția cancerului rectal la o vârstă mai tânără reprezintă un element de prognostic negativ.

Sexul: Riscul de a dezvolta cancer colo-rectal este mai mare la pacienții de sex masculin. De asemenea sexul feminin reprezintă un factor de prognostic pozitiv pentru cancerul rectal. [32].

Parametrii ai extensiei tumorale (stadiu, dimensiunea, marginea de rezecție)

Factorii de prognostic evaluați în această categorie sunt reprezentați de invazia tumorală locală (dimensiunea tumorii), invazia ganglionară, invazia la distanță dar și statusul marginilor de rezecție.

Rata de supraviețuire la 5 ani, per total, pentru cancerul rectal , conform American Cancer Society , Ianuarie 2019 este de 67%. În stadiu localizat este de 89%. În stadiu avansat local, sau la nivelul ganglionilor limfatici rata de supraviețuire scade la 70%. În stadiul cu diseminare la distanță în schimb rata de supraviețuire scade la 15%.[33].

Marginea de rezecție tumorală. Marginea de rezecție reprezintă confirmarea succesului oncologic pentru tratamentul chirurgical. Absența invaziei tumorale la acest nivel confirmă radicalitatea intervenției chirurgicale. Pentru tratamentul chirurgical oncologic al rectului se evaluează marginea de rezecție proximală, distală, dar și cea circumferențială (CRM). Progresele tehnologice în chirurgia rectului, mai ales folosirea de stapplere circulare, au permis realizarea de anastomoze joase și ultrajoase crescând procesul de intervenții chirurgicale care salvează aparatul sfincterian. În prezent sunt studii care sugerează acceptarea unei margini de rezecție distală mai mică de 1 cm [34], dacă se administrează radio-chimioterapie preoperatorie, se obține TME chirurgical, dar luându-se în considerare și stadiul tumoral, răspunsul obținut în urma tratamentului neoadjuvant precum și calitatea aparatului sfincterian restant.

Marginea circumferențială reprezintă un important factor predictiv pentru supraviețuirea la distanță dar și pentru recidiva locală. Se consideră pozitivă dacă între marginea de rezecție și cel mai profund punct de invazie tumorală se află mai puțin de 1 mm. Rata de recidivă poate să varieze între 25% dacă CRM < 1mm sau 3% dacă CRM > 1 cm [35].

Gradul de diferențiere tumoral. Evaluarea gradului de diferențiere tumoral a devenit obligatorie în cadrul raportului anatomo-patologic pentru cancerul rectal. Tumorile cu grad slab de diferențiere prezintă frecvent invazie locală, invazie în organele adiacente, diseminare ganglionară sau la distanță rezultând într-un prognostic nefavorabil.

Tipul histologic. Reprezintă un factor prognostic de categoria a IV-a pentru cancerul rectal. Practic nu aduce un factor de prognostic independent [36]. Ca și excepție două tipuri tumorale prezintă prognostic nefavorabil: carcinomul cu celule cu aspect de „inel cu pecete” și carcinomul cu celule mici.

Depozitele tumorale extramurale. Apar în grăsimea perirectală sub formă de noduli tumorali mici. Pot reprezenta noduli limfatici invadați, însă la examinarea microscopică nu prezintă țesut limfatic. Reprezintă stadiul N1c conform stadializării AJCC 8 din 2019 [27]. Ca și semnificație, prin prezența lor putem considera că avem de a face cu celule canceroase

agresive, ce s-au răspândit discontinuu. Asociază prognostic nefavorabil mai ales când avem de a face și cu invazie venoasă sau perineurală.

Invazia vasculară (limfatică și venoasă). Se raportează (conform AJCC 8[27]) împreună ca invazie limfo-vasculară prezentă, absentă sau nedeterminată. Dacă este prezentă ar trebui raportată diferențiat: L: invazie de vase mici (limfatice sau venule) sau V: invazie venoasă (tumoră într-un teritoriu căptușit de endoteliu sau înconjurat de celule musculare). Invazia vasculară crește riscul de metastază ganglionară sau la distanță, motiv pentru care poate fi o indicație pentru chimioterapie adjuvantă.

Invazia perineurală. Dacă există celule tumorale în structuri neurale este raportată ca și prezentă. Este mai frecventă în segmentele retroperitoneale, datorită prezenței plexurilor vegetative de la acest nivel. Invazia perineurală prezintă o rată de raportare foarte variată în literatură variind între 9-15%. Cu toate acestea au fost studii care au reanalizat probele histopatologice raportând o creștere a ratei de invazie perineurală ajungând la valori de 22% pe aceleași specimene [37-41]. Reprezintă un factor de prognostic nefavorabil, fiind frecvent asociată cu o formă agresivă de boală, rate crescute de recidivă, metastazare și supraviețuire la distanță redusă.

Instabilitatea microsatelită. Aproximativ 15% dintre cancerele colo-rectale prezintă defecte ale genelor care repară nepotrivirile de baze ADN, astfel genele rămânând vulnerabile la mutații. Aceste gene se numesc „mismatch repair genes ” sau MMR. Iar instabilitatea lor este cunoscută sub numele de instabilitate microsatelită (MSI)[42]. Tumorile se împart de obicei în tumori cu nivel ridicat de instabilitate microsatelită dacă mai mult de 40% din microsateliți sunt afectați de această instabilitate, și tumori cu nivel scăzut de instabilitate când mai puțin de 40 % din microsateliți sunt afectați de instabilitate [43]. Testarea pentru instabilitatea microsatelită pentru pacienții cu cancer colo-rectal nu se realizează de rutină, și de asemenea rezultatele obținute oferă strategii diferite de tratament. Pentru adenocarcinomul de colon în stadiu incipient care este testat pozitiv pentru instabilitate microsatelită prezintă un prognostic favorabil nemaifiind necesară chimioterapia adjuvantă [44]. Cancerile rectale pozitive pentru instabilitate microsatelită prezintă în schimb un prognostic nefavorabil [45]. Deși există dovezi în literatură care dovedesc existența unei relații între răspunsul la chimioterapie și prezența instabilității microsatelite, legătura dintre radiosensibilitate, răspunsul patologic și instabilitatea microsatelită încă este analizată [46].

3. Tratamentul cancerului rectal

3.1. Tratamentul chirurgical

Chirurgia cancerului rectal cuprinde un întreg arsenal procedural, se poate realiza fie pe cale deschisă fie prin tehnici laparoscopice, inclusiv chirurgie robotică, fie prin tehnici endoscopice pentru cancerule aflate în stadiul incipient. Stadializarea clinică fiind esențială în stabilirea indicației chirurgicale. De asemenea pentru stadiile avansate local sau la distanță, chirurgia completează tratamentul neoadjuvant radio sau și chimioterapic, fiind urmată , după caz, de tratamentul adjuvant.

Ca și tehnici chirurgicale se poate practica: excizie locală, rezecție anterioară de rect și rezecția abdomino-perineală (amputația de rect), cea din urmă reprezentând o operație mutilantă care se soldează obligatoriu cu o colostomă definitivă. Cele doua tehnici (rezecția anterioară de rect și amputația de rect) nu prezintă diferențe în ceea ce privește rezultatele pe termen lung, dacă se respectă aceleași principii în ceea ce privește limita de rezecție (proximă, distală și circumferențială) dar și limfodiseția adecvată. Excizia totală a mezorectului (TME) implică o disecție în „ planul de aur” („holly plane”), plan embriologic situat între straturile parietal și visceral al fasciei endopelvine, având ca și scop asigurarea unei margini circumferențiale libere[10]. Tehnica TME a fost introdusă timpuriu în țările scandinave, fiind considerată în prezent gold standard pentru chirurgia rectului. Amputația de rect include și canalul anal și aparatul sfincterian și se practica atunci când nu putem obține limita distală de siguranță.

Chirurgia minim invazivă în tratamentul cancerului rectal a câștigat tot mai mult teren, fiind susținută și de progresul în ceea ce privește dispozitivele moderne de tehnică medicală, atât în domeniul suturilor mecanice dar și în domeniul electrochirurgiei și al tehnicii pentru videoasistență. Numeroase studii au demonstrat faptul că tehnica laparoscopică este o tehnică sigură atât din punct de vedere chirurgical dar și din punct de vedere oncologic. Aduce ca și avantaje recuperarea postoperatorie mai bună și mai rapidă, reducerea morbidității postoperatorii, mai ales în ceea ce privește complicațiile nervoase, crește rata de preservare sfincteriană. Chirurgia robotică oferă imagine în sistem 3D, pense care se pot articula, ergonomie crescută atât prin poziția operatorului la nivelul consolei dar și prin înlăturarea tremorului, toate acestea crescând nivelul de precizie în manevrele de disecție din spațiul pelvin.

3.2 Tratamentul neoadjuvant

În cancerul rectal invazia locală și ganglionară reprezintă factori de prognostic negativi. Influențând direct rata de recidivă locală. Radioterapia preoperatorie utilizată în combinație sau nu cu chimioterapia preoperatorie are scopul de a steriliza focarele neoplazice microscopice reducând astfel riscul de recidivă locală. De asemenea mai are rolul de a obține un „downstaging” tumoral, permițând o intervenție chirurgicală radicală (TME) și crescând numărul de proceduri prezervatoare de aparat sfincterian.

În prezent se folosesc două protocoale pentru radioterapia neoadjuvantă: radioterapia în protocol de scurtă durată (SCRT) și radioterapia în protocol de lungă durată (LCRT).

SCRT administrează un total de 25Gy într-un interval de 5 zile, iar LCRT administrează doze de 1.8-2 Gy într-un interval de 4-6 săptămâni ajungând la un total de 45-50 Gy, asociat cu chimioterapie cu 5 Fluorouracil.[47,48]. Amândouă protocoalele sunt urmare de intervenție chirurgicală radicală (TME). Fiind un subiect atât de controversat, și deși de-a lungul anilor au fost elaborate numeroase ghiduri în ceea ce privește tratamentul cancerului rectal, folosirea de radioterapie preoperatorie reprezintă în continuare un subiect intens discutat și analizat.

3.3 Ghiduri pentru managementul cancerului rectal.

În Iulie 2018 Luzietti E. și colaboratorii publicau un articol care realiza o comparație între ghidurile de management pentru cancerul rectal al celor 3 mari societăți de specialitate: European Society of Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN din SUA) și Japanese Society for Cancer of Colon and Rectum (JSCCR). Acest articol intitulat „Comparison of guidelines for the management of rectal cancer” avea scopul de a atrage atenția asupra similitudinilor dar și de a sublinia diferențele de abordare existente între cele 3 mari direcții de tratament al cancerului rectal, fiind alese aceste 3 ghiduri datorită numărului mare de pacienți înregistrați cu această boală în teritoriile aferente [49].

O diferență notabilă în tratamentul polipilor maligni între cele 3 ghiduri este reprezentată de strategia de tratament tip „watch and wait” practică în SUA și tratamentul endoscopic recomandat în Europa și Japonia (fie ca o excizie endoscopică a mucoasei, sau și disecția endoscopică a submucoasei). În caz de fracționare a piesei de rezecție, sau dacă avem caractere histopatologice nefavorabile, atât în Europa cât și în Japonia se recomandă tratamentul chirurgical radical (TME).

Diferențele notabile între cele 3 ghiduri se referă mai mult la folosirea tratamentului neoadjuvant (în Europa fiind introdusă doar din stadiul T3 cu mrf+ sau T4a-b) și disecția laterală imfatică (Japonia -inclusiv în cazurile în care marginea distală de rezecție se află sub reflexia peritoneului)

Chimioterapia postoperatorie este recomandată de către toate cele 3 ghiduri în cazul pacienților aflați în stadiul III al bolii. De asemenea toate cele 3 ghiduri recomandă testare KRAS . ESMO si NCCN recomandă și testare BRAF V600E. Instabilitatea microsatelită reprezintă o recomandare de evaluare în ghidul ESMO pentru stadiul de boală metastatică. Pentru stadiul II de boală ESMO si NCCN recomandă chimio sau și radioterapie postoperatorie. În caz de contraindicație a tratamentului chirurgical NCCN recomandă tratament sistemic și supraveghere pentru acești bolnavi.

Recomandările pentru boala în stadiul avansat. Dacă la momentul diagnosticului se constată și prezența de metastaze la distanță toate cele 3 ghiduri recomandă tratament chirurgical al tumorii primare și abordarea chirurgicală a metastazei. NCCN împarte pacienții în două grupuri: metastaze ce pot fi rezecate, metastaze ce nu pot fi rezecate. În grupul pacienților cu metastaze care pot fi rezecate se recomandă terapie neoadjuvantă, atât radio cât și chimioterapie (5 fluorouracil sau capecitabină), urmată de intervenția chirurgicală atât a tumorii primare cât și a metastazei, continuată cu chimioterapie postoperatorie. Pentru pacienții ale căror metastaze nu pot fi rezecate se recomandă terapie sistemică și chirurgie paliativă/ stent. ESMO propune o abordare mai complexă a bolii în stadiul avansat, plecând de la următoarele premise: metastază hepatică sau pulmonară cu potențial R0 de rezecție: SCRT (5x5Gy) + chimioterapie. Reevaluare după 6-8 săptămâni și intervenție chirurgicală după 3 luni. Chimioterapie postoperatorie pentru încă 6 luni. Metastază hepatică sau pulmonară posibil rezecabilă se încearcă „downsizing” prin chimioterapie cu dublă/ triplă asociere , reevaluare la 2 luni, urmată de intervenție chirurgicală (la 3-4 săptămâni de la încheierea ultimului ciclu de chimioterapie). Se poate asocia și radioterapie dacă tumora primară este local avansată. Boala diseminată cu probabilitate extrem de redusă de rezecabilitate se recomandă chimioterapie agresivă cu reevaluare la 2-3 luni. Dacă se obține regresie suficientă se asociază SCRT apoi tratament chirurgical apoi chimioterapie postoperatorie. Boală avansată fără potențial de rezecabilitate se recomandă tratament de încetinire al progresiei tumorale, se încearcă prelungirea vieții cu impact negativ minim al tratamentului asupra calității, chimioterapie și reevaluare. JSCCR nu încurajează rezecția metastazelor dacă nu se poate asigura excizia tumorii primare dar

propune rezecția tumorii primare chiar dacă metastaza nu poate fi rezecată. În caz de recidivă sau metastaze metacrone se recomandă tratament chirurgical ori de câte ori este posibil. De asemenea se recomandă radioterapie intraoperatorie sau brahiterapie pentru recidiva locală, cu reintervenție chirurgicală la 6-10 săptămâni după radioterapie.

Deși aceste 3 ghiduri prezintă anumite diferențe, în mare sunt foarte asemănătoare. Este probabil ca aceste diferențe să fie rezultatul situațiilor diferite sub care se poate prezenta aceeași boală în locuri diferite pe glob, de asemenea contextul politic, economic și social diferă în toate aceste țări și cu siguranță influențează atitudinea terapeutică. Totuși discrepanțele apărute în ceea ce privește modul de pregătire preoperatorie, terapia neoadjuvantă, terapia adjuvantă în stadiile incipiente, managementul bolii în stadiu incipient, disecția limfatică extinsă ar trebui să reprezinte direcțiile de cercetare pentru viitor, în încercarea de a ajunge la un consens global în ceea ce privește managementul cancerului rectal.

Partea specială

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Cancerul rectal necesită un tratament orientat pe pacient, într-o echipă multidisciplinară și respectând un algoritm complex încă din etapa de diagnosticare, stadializare dar și de selecție a secvenței terapeutice corespunzătoare. O majoritate a pacienților necesită radioterapie preoperatorie. Scopul acestei teze de doctorat fiind acela de a identifica parametrii de selecție cu valoare predictivă și aplicabilitate clinică în vederea radioterapiei preoperatorii pentru a maximiza beneficiul obținut.

Obiectivele generale ale studiului doctoral sunt:

1. Studiu complex și în dinamică al literaturii de specialitate, cu identificarea punctelor problematice în stabilirea protocolului de radioterapie preoperatorie și analiza acestora.

2. Studiu complex privind evaluarea răspunsului tumoral clinic la tratamentul neoadjuvant, în urma căruia se pot identifica principalii parametri de selecție pentru a stabili indicația de radioterapie neoadjuvantă.
3. Studiu privind valoarea colonoscopiei în evaluarea răspunsului tumoral clinic și evaluarea acesteia ca și factor predictiv al răspunsului tumoral la radio-chimioterapia neoadjuvantă pentru pacienții cu neoplasm rectal în stadiu avansat.
4. Studiu complex privind evaluarea răspunsului tumoral patologic la tratamentul neoadjuvant, în urma căruia se pot identifica principalii parametri de selecție dar și valoarea predictivă a acestora pentru a stabili indicația de radioterapie neoadjuvantă.

5. Metodologia generală a cercetării.

Pentru realizarea primului obiectiv am desfășurat un amplu studiu al literaturii de specialitate folosind platforma e-nformation.ro , accesând profilul instituțional obținut din partea Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București. Prin intermediul acestei platforme am accesat următoarele baze de date: Web of Science- Core Collection, Wiley Journals, Science Direct Freedom Collection -Elsevier, Scopus, Elsevier, Springer Link Journals. Pentru funcția de căutare am folosit următoarele cuvinte cheie: rectal cancer, preoperative radiotherapy, radiotherapy, predictive parameters, markers, clinical factors, guidelines, review, toxicity, costs, au6.2dit, . Filtrele selectate au fost: limba Engleză, articole publicate începând cu 2010, articole cu text integral. Am selectat peste 400 de articole care corespundeau criteriilor selectate, articole originale, meta-analize, review-uri, editorial letters, ghiduri. Am studiat literatura de specialitate cu privire la complicațiile apărute în urma radioterapie. De asemenea am studiat și un număr de articole de tip audit, asupra implementării modificărilor recomandate de ultimele ghiduri în ceea ce privește folosirea de radioterapie preoperatorie dar și implementarea și respectarea acestor modificări.

În vederea atingerii obiectivelor enunțate anterior, am realizat două studii retrospective pentru pacienții cu cancer rectal, care au fost tratați în Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic de Nefrologie Dr Carol Davila din București. Aceste două studii au avut ca și principal obiectiv: stabilirii valorii de prognostic a endoscopiei inferioare în ceea ce privește evaluarea răspunsului tumoral clinic la radioterapia neoadjuvantă, și identificarea principalilor parametrii tumorali care prezintă valoare predictivă pentru rata de răspuns tumoral patologic la tratamentul neoadjuvant

Pacienții au semnat formularul de consimțământ informat prin care și-au dat acordul pentru stocarea și prelucrarea datelor în cadrul acestui studiu.

Examenele histopatologice ale pieselor de rezecție s-au desfășurat în cadrul Laboratorului de Anatomie Patologică din cadrul Spitalului Clinic de Nefrologie Dr Carol Davila București.

Metodele statistice au fost analizate cu Microsoft Excel si Graph Pad Prism.

6. Studiu privind valoarea endoscopiei digestive inferioare în evaluarea răspunsului tumoral la terapia neoadjuvantă pentru pacienții cu neoplasm rectal în stadiu avansat

6.1 Introducere.

Tratamentul cancerului rectal se realizează prin intermediul unei echipe multidisciplinare, care ar trebui să cuprindă în centrul acesteia, pacientul. O abordare centrată pe particularitatea fiecărui caz raportată la nevoile specifice ale fiecărui pacient poate fi concepută și printr-o mai bună înțelegere a răspunsului tumoral la terapia neoadjuvantă. Importanța evaluării răspunsului tumoral constă în puterea de a modifica atitudinea terapeutică, adaptându-ne la caz, astfel încât pacienții care prezintă răspuns tumoral clinic complet ar putea reprezenta un grup țintă de pacienți pentru care intervenția chirurgicală imediată s-ar putea amâna urmând o strategie de supraveghere continuă îndeaproape, sau chiar s-ar putea anula opțiunea chirurgicală radicală, și ar putea fi înlocuită cu excizia transanală endoscopică. Astfel pacienții nu ar mai fi expuși riscurilor și comorbidităților intervenției radicale, mai ales în ceea ce privește preservarea aparatului sfincterian ,toate acestea fără a compromite rezultatul oncologic. Iar în cazul în care supravegherea continuă evidențiază apariția bolii se poate opta pentru intervenție radicală, fără a compromite rezultatele la distanță pentru acești pacienți. Pe de altă parte, dintre pacienții care beneficiază de terapie neoadjuvantă, s-a demonstrat că un procent de 25-45% pot să nu prezinte răspuns tumoral sau pot prezenta răspuns tumoral limitat la radio-chimioterapie [50]. Acest procent de pacienți reprezintă de fapt un eșantion important de pacienți care sunt expuși toxicității terapiei neoadjuvante fără a beneficia de aceasta. De

asemenea prin extragerea acestor pacienți din categoria de tratament standardizat conform ghidurilor terapeutice, pentru că în principiu decizia terapeutică din cadrul echipei multidisciplinare se aliniază cu aceste ghiduri, care împart pacienții în funcție de stadializarea acestora, stadializare care la rândul ei respectă ghidurile internaționale, vor putea beneficia de terapie adaptată ce ar putea duce la îmbunătățirea rezultatelor obținute și nu în ultimul rând la îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți și la scăderea costurilor asociate etapei terapeutice.

Examinarea endoscopică se realizează de rutină în clinica noastră, de către doi chirurghi ce prezintă competențe în endoscopie digestivă superioară și inferioară. Este parte integrată în diagnosticul, tratamentul și supravegherea bolnavilor diagnosticați cu cancer rectal din clinica noastră. Împreună cu colectivul clinicii am prezentat lucrări în cadrul unor manifestări științifice naționale și internaționale cu privire la valoarea și beneficiile endoscopiei realizate de către chirurg, iar în cadrul ședinței Societății Române de Chirurgie din București am prezentat o lucrare care susținea introducerea modulului de endoscopie în cadrul rezidențiatului de Chirurgie Generală, aliniindu-ne astfel la standardele de pregătire în rezidențiatul de Chirurgie Generală din SUA și alte țări membre ale Uniunii Europene .

Scopul acestui studiu a fost acela de a evidenția corelațiile existente dintre examinarea endoscopică, (prin propunerea unui model de scor endoscopic evaluat în corelație cu gradientul de răspuns tumoral și rezultatele oncologice obținute), care se practică de rutină în clinica noastră pentru pacienții cu cancer rectal.

6.2 Material și metodă

Tipul studiului a fost retrospectiv, conform celor scrise anterior, decizia terapeutică nu a fost influențată de acest studiu. În studiu au fost incluși pacienții cu adenocarcinom rectal stadiul II și III pentru care s-a realizat tratament chirurgical în clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic de Nefrologie Dr Carol Davila București în perioada Ianuarie 2015- Ianuarie 2017. Intervențiile chirurgicale au fost efectuate în cadrul clinicii, iar procedurile endoscopice au fost realizate de către doi chirurghi cu competență în endoscopie din cadrul clinicii.

Pentru definirea răspunsului clinic complet s-au folosit următoarele criterii: examinare prin tușeu rectal- nu se decelează formațiune tumorală palpabilă, fără stenoză, evaluare endoscopică- cicatrice plană vindecată, fără masă tumorală evidențiată endoscopic, fără a se evidenția ulceratie cu marginile în relief.

În cadrul radio-chimioterapiei neoadjuvante pacienții au urmat cura lungă cu doză totală de 50,4Gy care s-a administrat pe parcursul a 28 de ședințe terapeutice. S-a asociat chimioterapie cu 5 fluorouracil. Intervalul de timp scurs de la încheierea tratamentului neoadjuvant și până la intervenția chirurgicală a fost de 6-8 săptămâni. S-au realizat intervenții chirurgicale atât prin chirurgie deschisă cât și prin chirurgie laparoscopică, fie că a fost vorba despre rezecții anterioare de rect, fie că a fost vorba despre amputații de rect.

În urma evaluării endoscopice s-au creat două grupuri de pacienți plecând de la nivelul de răspuns tumoral: grupul 1, pacienți cu răspuns tumoral bun sau complet pentru pacienții care au prezentat cicatrice vindecată, eritem, telangiectazie, ulcer fără margini în relief dar cu baza curată și grupul 2 pacienți cu răspuns tumoral minim sau deloc pentru pacienții care au prezentat stenoză, masă tumorală prezentă, ulcerăție cu marginile în relief, noduli.

Analiza statistică a fost realizată utilizând softul GraphPad Prism versiunea 7.00 pentru Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com. Pentru analiza rezultatelor oncologice la distanță s-a calculat rata de supraviețuire globală (OS) și rata de supraviețuire „cancer free” (DFS) care au fost apoi analizate folosind curba Kaplan-Meier.

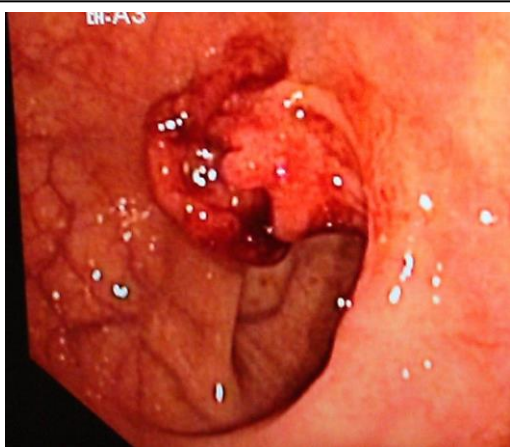


Fig 6.2.1 Imagine din arhiva clinicii, pacient cu tumoră rectală înainte de începerea radioterapiei neoadjuvante



Fig 6.2.2 Imagine din arhiva clinicii, pacient cu tumoră rectală evaluare preoperatorie, după efectuarea de radioterapie neoadjuvante, răspuns tumoral complet, fiind încadrat în grupul 1 de pacienți



Fig 6.2.3 Imagine din arhiva clinicii, pacient cu tumoră rectală după efectuarea de radioterapie neoadjuvantă, răspuns tumoral bun, fiind încadrat în grupul 1 de pacienți



Fig 6.2.4. Imagine din arhiva clinicii, pacient cu tumoră rectală evaluare preoperatorie, după efectuarea de radioterapie neoadjuvantă, răspuns tumoral bun, fiind încadrat în grupul 1 de pacienți



Figura 6.2.5 Imagine din arhiva clinicii. Tumoră cu răspuns minim la radioterapia neoadjuvantă, pacient din grupul 2

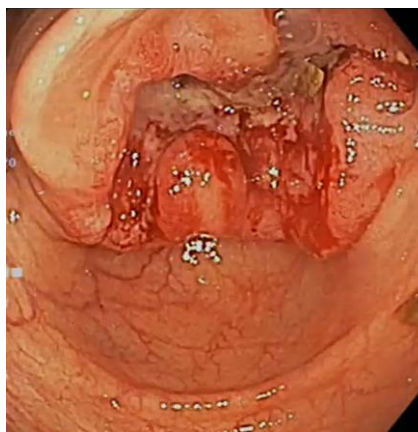


Figura 6.2.6 Imagine din arhiva clinicii. Tumoră cu răspuns minim la radioterapia neoadjuvantă, pacient din grupul 2

6.3. Rezultate

În studiu au fost incluși 43 de pacienți. Din totalul de 43 de pacienți 26 (60,47%) au fost de sex masculin și 17 (39,53%) au fost de sex feminin. În urma scorului endoscopic obținut pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul 1, pacienți cu răspuns tumoral bun sau complet și grupul 2 pacienți cu răspuns tumoral minim sau deloc. În grupul 1 au fost repartizați 29 de pacienți (67,4%) iar în grupul 2 au fost repartizați 14 pacienți (32,6%) .

Fig 6.3.1 Repartiția pacienților pe sexe

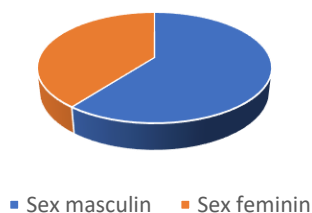
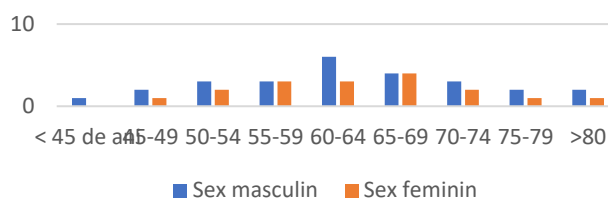


Fig 6.3.2 Repartiția pacienților în funcție de sex și grupa de vârstă



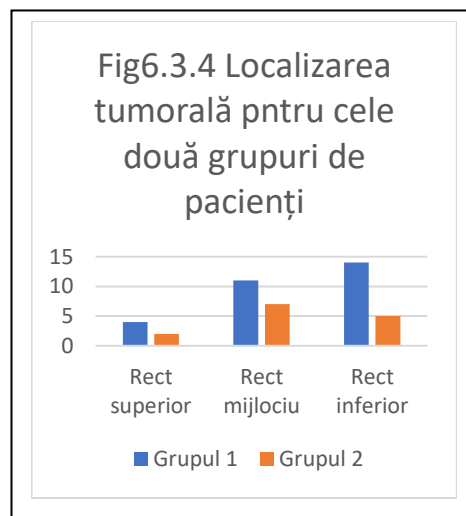
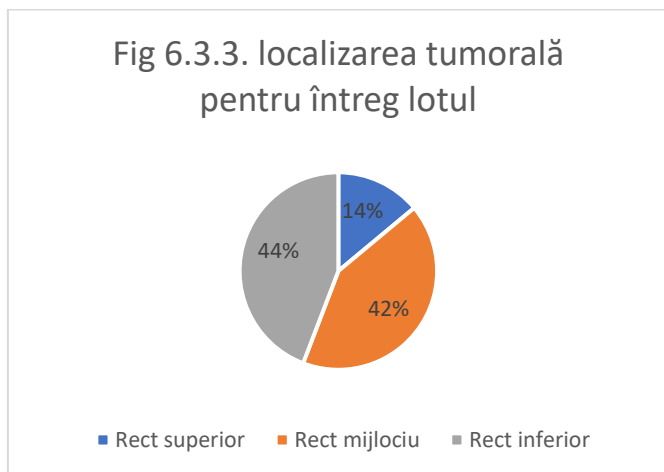
În grupul 1 majoritatea pacienților a fost reprezentată de pacienții de sex masculin (18 pacienți-62,06%), 11 pacienții fiind de sex feminin (37,94%). În grupul 2 8 pacienți au fost de sex masculin (57,14%) și 6 pacienți au fost de sex feminin (42,86%). Între cele două grupuri nu au existat diferențe statistice în ceea ce privește repartiția pacienților în funcție de sex ($p=0,3228$). Între cele două grupuri de pacienți și raportat la grupele de vârstă nu au fost diferențe din punct de vedere statistic ($p=0,5539$).

Distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență. Majoritatea pacienților provin din mediul urban ,30 de pacienți reprezentând 69.76% comparativ cu 13 de pacienți din mediul rural reprezentând 30.24%. Repartizați pe categoria de vârstă majoritatea pacienților din decada 60-70 provin din mediul urban. Incidența crescută a bolii în mediul urban poate fi pusă pe seama modului de viață și a factorilor de mediu asociați. Între cele două grupuri de pacienți nu au fost semnalate diferențe statistice referitor la repartiția pacienților în funcție de mediul de proveniență ($p=0,7342$). Repartiția pacienților în funcție de comorbidități.

Pentru fiecare pacient comorbiditățile au fost confirmate anamnestice, sau prin consulturi interdisciplinare și investigații paraclinice. Indicele Charlson a fost calculat pentru fiecare pacient. Dintre cele mai frecvente comorbidități se numără: anemia secundară, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, boala coronariană ischemică, insuficiența cardiacă congestivă.

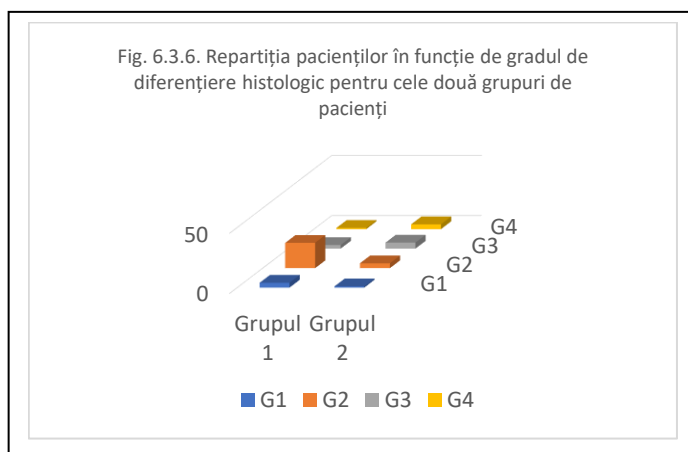
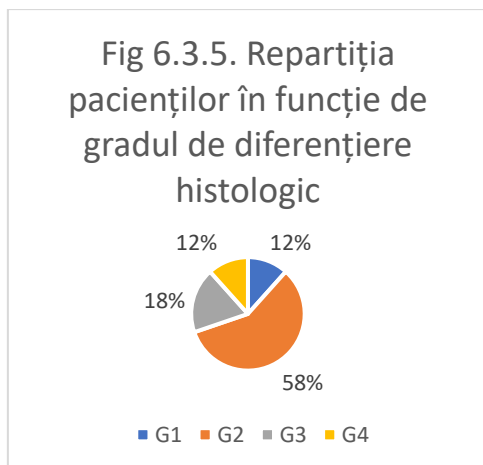
Pacienții cu vârsta de peste 65 de ani asociază cel mai frecvent cel puțin două comorbidități. Pentru cele două grupuri, nu s-au observat diferențe statistice în ceea ce privește comorbiditățile ($p=0,675$).

Pentru cei 43 de pacienți înrolați în studiu, au fost identificate 6 tumori de rect superior, 18 tumori de rect mijlociu și 19 tumori de rect inferior.



Pentru cele două grupuri localizarea tumorală a fost următoarea: Grupul 1- rect superior 4 cazuri, rect mijlociu 11 cazuri și rect inferior 14 cazuri; Grupul 2 – rect superior 2 cazuri, rect mijlociu 7 cazuri și rect inferior 5 cazuri.

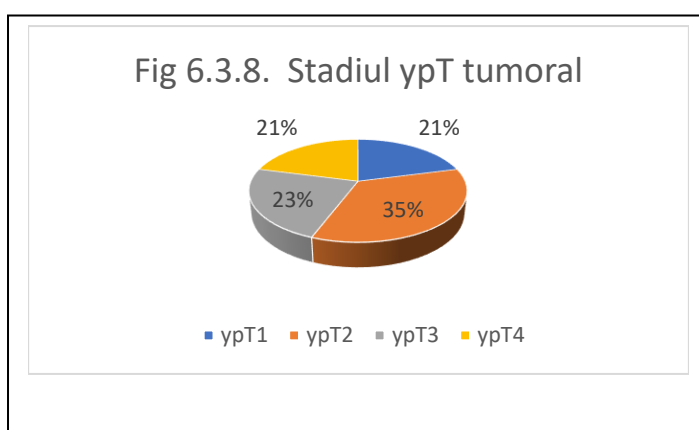
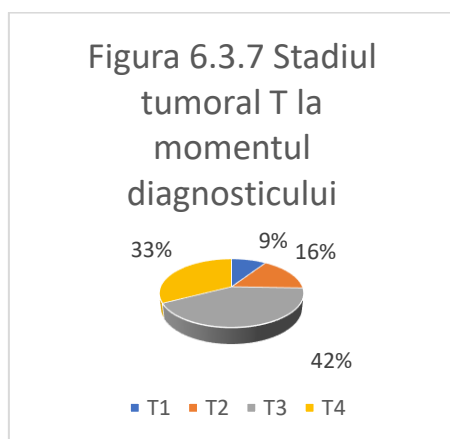
Gradul de diferențiere tumoral. Din totalul de 43 de pacienți 5 (11,62%) pacienți prezentau tumori G1 (bine diferențiate), 25 de pacienți (58,13%) au prezentat tumori G2 (moderat diferențiate), 8 pacienți (26,66%) au prezentat tumori G3 (slab diferențiate) și 5 pacienți (11,62%) au prezentat tumori G4 (nediferențiate.)



Din totalul de tumori de tipul G1 4 din 5 (80%) au fost în grupul 1, din totalul de tumori de tipul G2 21 din 24 (84%) au fost în grupul 1, din totalul de tumori G3 5 din 8 (62,5%) au fost în grupul 2, iar din totalul de tumori G4 4 din 5 (80%) au fost în grupul 2 .

Între cele două grupuri s-a observat o diferență statistic semnificativă pentru Grupurile G1 și G2 dar și pentru grupurile G3 și G4 ($p=0,0002$, $p=0,0003$) concluzia fiind că pentru tumorile care au obținut un scor endoscopic mai bun s-a observat un procentaj mai mare de tumori bine și moderat diferențiate dar și pentru tumorile care au obținut un scor endoscopic slab s-a observat că majoritatea provin din tumori G3 și G4.

Din totalul de 43 de pacienți la momentul diagnosticului, înainte de începerea terapiei neoadjuvante stadiul clinic T a fost întâlnit după cum urmează: T1 la 4 pacienți (9,3%), T2 la 7 pacienți (16,27%), T3 la 18 pacienți (41,86%) și T4 la 14 pacienți (32,55%).

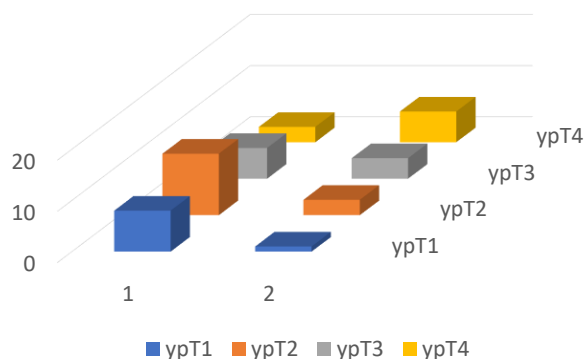


După efectuarea terapiei neoadjuvante și a intervenției chirurgicale repartitia tumorilor în funcție de stadiul T a fost următoarea: stadiul ypT1 pentru 9 pacienți (20,93%), stadiul ypT2 pentru 15 pacienți (34,88%), stadiul ypT3 pentru 10 pacienți (23,25%) și stadiul ypT4 pentru 9 pacienți (20,93%).

În grupul 1 de pacienți s-au constatat următoarele stadii ypT : ypT1 pentru 8 pacienți (27,58%), ypT2 pentru 12 pacienți (41,37%), ypT3 pentru 6 pacienți (20,68%) și ypT4 pentru 3 pacienți (10,34%). În grupul 2 de pacienți stadiul ypT a avut următoarea repartitie: stadiul ypT1 pentru 1 pacient (7,14%), stadiul ypT2 pentru 3 pacienți (21,42%), stadiul ypT3 pentru 4 pacienți (28,57%) și stadiul ypT4 pentru 6 pacienți (42,87%). Se poate observa un procent mai mare de pacienți cu stadiul ypT3 și ypT4 pentru grupul 2 de scor endoscopic, grupul de pacienți cu răspuns tumoral slab, comparativ cu pacienții cu stadiul ypT3 și ypT4 din grupul 1 de scor endoscopic (71% comparativ cu 27,58%) diferența fiind considerată ca fiind statistic semnificativă, $p=0,0064$ și de asemenea se poate observa o pondere mai mare de pacienți cu stadiul ypT1 și ypT2 în cadrul grupului 1 de scor endoscopic comparativ cu numărul de pacienți cu stadiul ypT1 și ypT2 din cadrul grupului 2 de scor endoscopic

(68,96% comparativ cu 28,57%). Diferența fiind considerată ca fiind statistic semnificativă, $p=0,0076$.

Fig 6.3.9. stadiul ypT în funcție de grupul de scor endoscopic

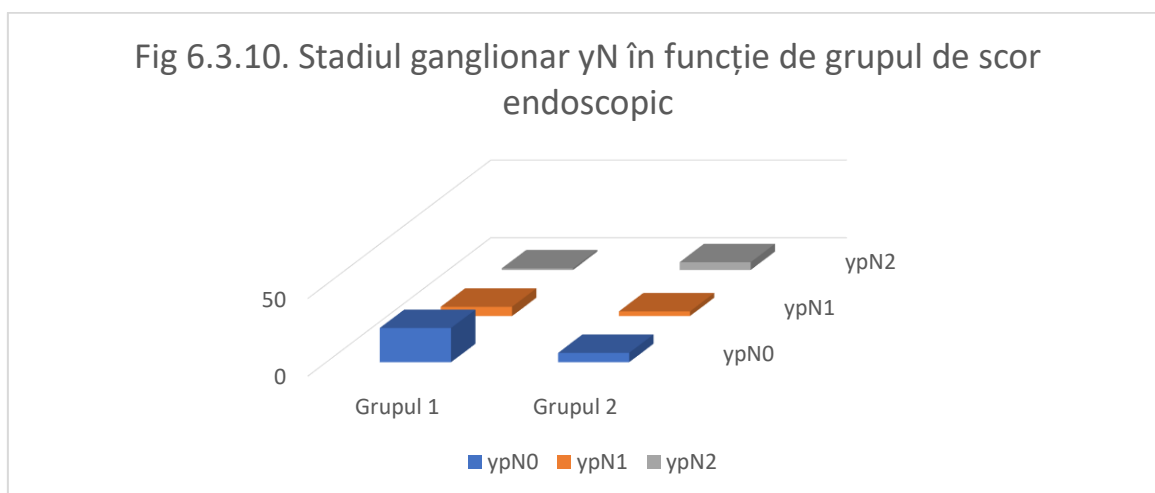


Stadiul ganglionar N la momentul diagnosticului, înainte de începerea radio-chimioterapiei neoadjuvante a fost reprezentat după cum urmează: stadiul N0 s-a evidențiat la 20 de pacienți (46,51%), stadiul N1 s-a evidențiat la 11 pacienți (25,58%) și stadiul N2 s-a evidențiat la 12 pacienți (27,90%).

După încheierea tratamentului neoadjuvant și a intervenției chirurgicale, stadiul ganglionar ypN0 a fost prezent la 28 de pacienți (65,11%), stadiul ypN1 a fost prezent la 9 pacienți (20,93%) și stadiul ypN2 a fost prezent la 6 pacienți (13,95%).

În funcție de grupul de scor endoscopic, s-a observat următoarea distribuție pentru statusul ganglionar ypN: 22 de pacienți cu status ganglionar ypN0 în grupul 1 (75,86%), 6 pacienți cu status ganglionar ypN1 în grupul 1 (20,68%) și un pacient cu status ganglionar ypN2 în grupul 1 (3,44%) și respectiv 6 pacienți cu status ganglionar ypN0 în grupul 2 (42,85%), 3 pacienți cu status ganglionar ypN1 în grupul 2 (21,42%) și 5 pacienți cu status ganglionar ypN2 în grupul 2 (35,71%). Se poate observa un procent redus de pacienți cu status ganglionar pozitiv după terapia neoadjuvantă în grupul 1 de scor endoscopic (24,13%), comparativ cu un procent mai ridicat de pacienți cu status ganglionar pozitiv după terapia neoadjuvantă în grupul 2 de scor endoscopic (57%), și de asemenea un procent ridicat de pacienți cu status ganglionar negativ în grupul 1 de scor endoscopic (75,86%) în comparație cu 42,85% pentru grupul 2 de scor endoscopic. Diferența nefiind considerată statistic semnificativă, $p=0,0769$. Se poate argumenta plecând de la această premisă, faptul că în comparație cu repartiția pacienților pe grupul de scor endoscopic în funcție de stadiul ypT

tumoral, unde diferențele au fost considerate statistic semnificative între variațiile stadiului ypT, în cazul variațiilor de stadiu ypN, grupul de scor endoscopic nu poate realiza o diferență statistic semnificativă între pacienții rămași cu status nodal pozitiv la încheierea terapiei neoadjuvante. Desigur scopul endoscopiei nu a fost niciodată acela de a analiza statusul ganglionar, dar privind evaluarea răspunsului tumoral grupează mai bine răspunsul tumoral T comparativ cu statusul ypN pentru același grup de pacienți.



Per total 20 de pacienți au fost stadializați la momentul diagnosticului, înainte de începerea tratamentului neoadjuvant în stadiul II și respectiv 23 de pacienți au fost stadializați în stadiul III.

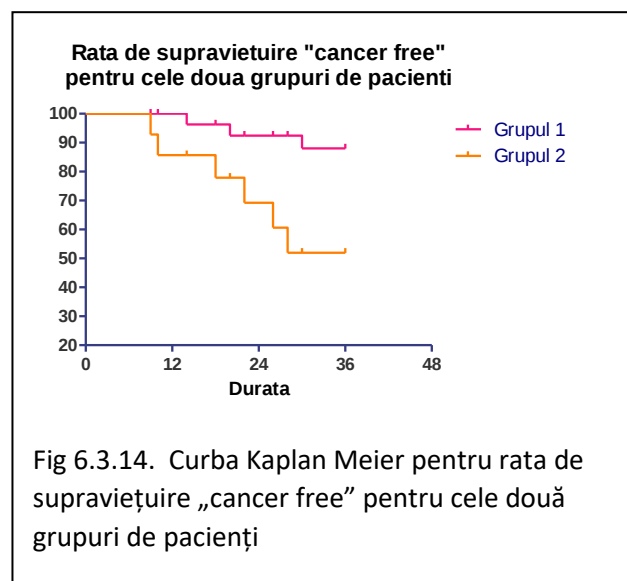
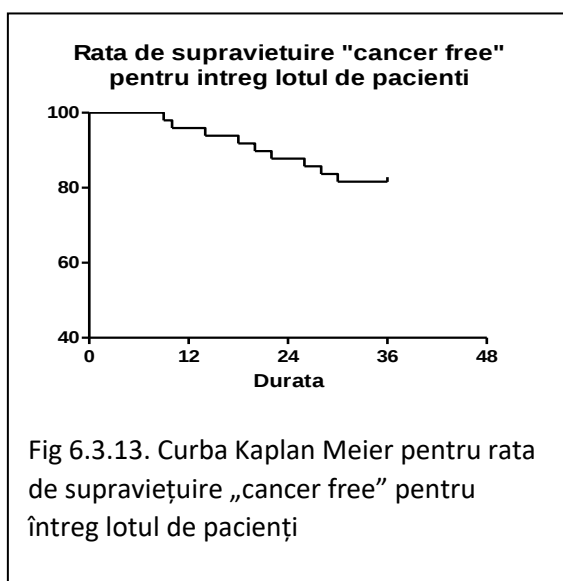
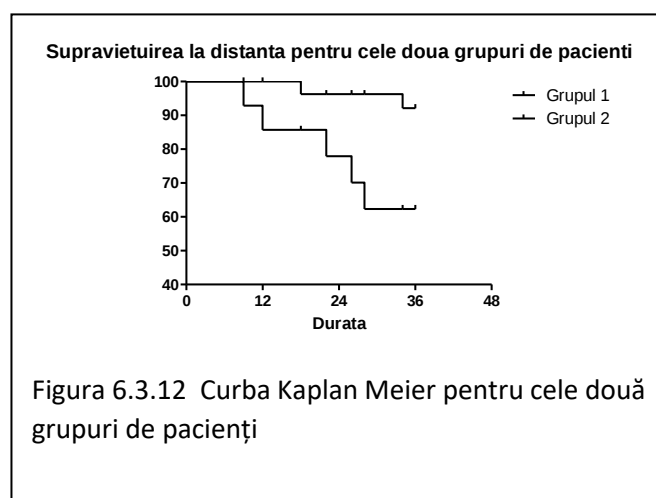
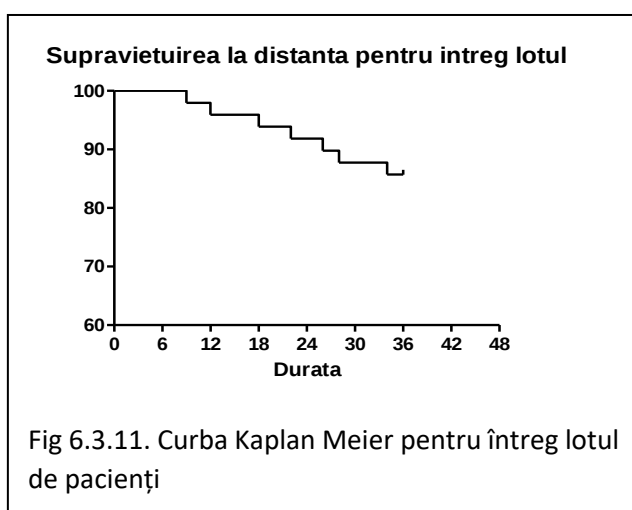
Tratamentul chirurgical.

Pentru pacienții din lotul studiat s-au practicat intervenții chirurgicale la un interval de 6-8 săptămâni de la încheierea terapiei neoadjuvante. Intervențiile chirurgicale au constat din rezecții anterioare de rect dar și amputații de rect. Pentru 4 cazuri în care s-a constatat prezența unei tumori aflate în stadiul T4b a fost necesară completarea intervenției chirurgicale cu : excizie de intestin subțire (2 cazuri), cistectomie parțială (1 caz), histerectomie totală cu anexectomie bilaterală (1 caz). Pentru toate cazurile s-a practicat tehnica cu excizie totală de mezorect , atât pentru pacienții cu rezecție anterioară de rect dar și pentru pacienții cu amputație de rect pe cale abdomino-perineală sau rezecție joasă de rect pe cale abdomino-perineală. S-au realizat 13 amputații de rect și 30 de rezecții de rect. 30 de intervenții s-au realizat prin abord laparoscopic, pentru 3 dintre acestea fiind necesară conversia. Motivul conversiei a fost : sângerare 1 caz, invazie tumorală locală avansată 2 cazuri.

În grupul 1 s-au realizat 23 de rezecții anterioare de rect , din care 19 prin abord laparoscopic, și 6 amputații de rect din care 3 au avut timp operator laparoscopic. În grupul 2 s-au realizat 7 rezecții anterioare de rect, din care 4 au fost pe cale laparoscopică și 7 amputații de rect, 4 dintre ele realizându-se și prin abord laparoscopic. Se observă o proporție mai mare pentru chirurgie conservatoare de sfincter în cadrul pacienților din grupul 1 comparativ cu cei din grupul 2 (79,31% comparativ cu 50% pentru pacienții din grupul 2).

Rezultatele oncologice au fost evaluate calculându-se rata de supraviețuire la distanță (OS) și rata de supraviețuire „cancer free” (DFS)

Supraviețuirea la distanță pentru 36 de luni a fost de 85,71%.



Din totalul de 7 decese, 2 s-au petrecut în cadrul grupului 1 și 5 în cadrul grupului 2, obținându-se o rată de OS de 93,10% pentru grupul 1 și o rată de OS de 64,28% pentru

grupul 2. Recidiva a apărut la 9 pacienți, constatându-se 4 recidive locale și 5 cazuri cu boală metastatică. Obținându-se o rată de DFS de 81,63% pentru întreg lotul de pacienți studiat.

3 dintre acești pacienți au aparținut grupului 1 și 6 dintre ei grupului 2. Rata de recidivă a fost de 10,34% pentru grupul 1 și 42,85% pentru grupul 2, diferența a fost considerată statistic semnificativă ($p=0.026$), respectiv DFS pentru grupul 1 89,65% și DFS pentru grupul 2 de 57,14%. Calculând indicele de hazard, scorul endoscopic scăzut aferent pacienților din grupul 2 a reprezentat un factor semnificativ de prognostic negativ cu indice de hazard de 2.95.

6.4 Discuții

Deși radioterapia preoperatorie se recomandă a fi folosită în proporție de 50-70% din totalul pacienților cu neoplasm rectal, există un procent de pacienți de până la 20% care nu obțin rezultate în urma tratamentului combinat (radio-chimioterapie neoadjuvantă și intervenție chirurgicală tip TME) în ceea ce privește dezvoltarea de metastaze la distanță. De asemenea deși există o evidentă îmbunătățire în ceea ce privește rata de recidivă locală, rezultatele oncologie la distanță nu au suferit modificări atât de semnificative, existând trialuri care constată ca nu există deloc o îmbunătățire a supraviețuirii la distanță [48,51,52]. Pentru a obține o îmbunătățire în rata de supraviețuire a pacienților cu cancer rectal în stadiul avansat, direcția terapeutică ar trebui să se focuseze pe reducerea ratei de diseminare la distanță, care este aproximativ 25%. Prin tratament agresiv cu radio-chimioterapie neoadjuvantă, urmat de intervenție chirurgicală TME și apoi chimioterapie adjuvantă, am expune 75% din pacienți la toxicitatea tratamentului deși ei nu se află printre beneficiarii acestuia.

O altă direcție terapeutică a derivat din necesitatea ca pentru acești pacienți care acum prezintă totuși rezultate la distanță mai bune comparativ cu perioadele precedente, să le fie asigurată o mai bună calitate a vieții, pacientul obținând prelungirea speranței de viață, va dori și îmbunătățirea calității vieții. Astfel radioterapia a început să fie folosită pentru pacienții cu neoplasm rectal în stadiu incipient, în cadrul strategiei terapeutice de tipul „watch and wait”, dovedindu-se faptul că aduce beneficii pentru calitatea vieții acestor pacienți fără a sacrifica rezultatele oncologice. Se elimină practic factorul chirurgical pentru acești pacienți, factor care era responsabil de majoritatea complicațiilor din sfera genito-

urinară care puteau să apară în urma tratamentului standardizat prin radio-chimioterapie neoadjuvantă și intervenție chirurgicală radicală TME.

Pentru evaluarea răspunsului patologic, depindem de piesa de rezecție. Pentru evaluarea răspunsului clinic în schimb, nu suntem condiționați de prezența actului chirurgical.

Obiectul acestui studiu l-a reprezentat oportunitatea de a evalua răspunsul clinic folosindu-ne de endoscopie, metodă practică curent în clinica noastră pentru patologia tubului digestiv, atât cel superior cât și cel inferior

Răspunsul clinic, nu necesită specimenul chirurgical, chiar mai mult decât atât poate fi folosit ca și indicator al succesului terapeutic putând indica o intervenție chirurgicală minimă (excizie transanală) sau chiar abținerea de la gestul chirurgical și înlocuirea acestuia cu o supraveghere mai intensă în cazul pacienților cu răspuns clinic complet.

Până în prezent nu s-a ajuns la un consens cu privire la factorii prin care se evaluează și s-ar putea prezice răspunsul clinic. În studiul nostru, plecând de la gruparea pacienților în funcție de evaluarea endoscopică preoperatorie dar post radio-chimioterapie neoadjuvantă, s-a evidențiat faptul că tumorile care prezintă un grad de diferențiere histopatologic bun (G1 și G2) obțin un răspuns clinic mai bun, iar tumorile cu un grad de diferențiere slab, sau nediferențiate au obținut un răspuns clinic slab. De asemenea tumorile ce prezentau un stadiu yT mai ridicat (au fost evaluate endoscopic ca prezentând de fapt un răspuns tumoral mai slab) au prezentat un rezultat oncologic mai slab, iar tumorile cu stadiu yT mai bun, au prezentat rezultate oncologice superioare. Aceasta observație poate ridica ipoteza următoare: Este mai valoroasă informația privind răspunsul tumoral decât stadializarea în sine? Pacienții care prezintă un răspuns tumoral mai bun, deși anterior făceau parte din același grup cu ceilalți pacienți, și au primit aceeași recomandare de tratament (conform decizie echipei multidisciplinare, conform ghidului de tratament) prezintă de fapt un prognostic mai bun, crescând astfel importanța înțelegerii și evaluării răspunsului tumoral. Poate investigația endoscopică să prezică stadiul T tumoral? Într-un studiu publicat recent, si care analiza probabilitatea de a prezice răspunsul patologic complet prin metode clinice și imagistice, analizând 166 de pacienți dintre care 25 de pacienți (15,1%) au obținut răspuns patologic complet. S-au încercat trei metode pentru a prezice răspunsul patologic complet: biopsie după tratamentul neoadjuvant, evaluare imagistică prin RMN pelvin și colonoscopie, cu următoarele procente : 21,4%, 33,3% și respectiv 53,8% pentru colonoscopie. În plus dacă

s-a adăugat rezultatul endoscopiei împreună cu cel al biopsiei s-a ajuns la un procent de 77,8% ($p=0,009$) [53]. Un alt studiu care a analizat 102 pacienți cu cancer rectal în stadiu avansat local, pentru rectul mediu și inferior prezenta rezultate mai bune de downstaging pentru stadiul T în grupul de pacienți care au prezentat regresie histologică comparativ cu pacienții pentru care nu s-a înregistrat regresie histologică (64,3% respectiv 26,7%, $p=0,04$). Concluzia fiind faptul că modificările morfologice evidente pe colonoscopie s-au asociat cu un anumit grad de regresie histologică dovedită pe rezultatul histopatologic [54].

În acest studiu, prin repartitia pacienților pe criterii endoscopice, în cele două grupuri, grupul 1 (răspuns tumoral bun) și grupul 2 (răspuns tumoral slab), am observat o mai bună rată de supraviețuire la distanță și supraviețuire „cancer free” pentru pacienții din grupul 1 (93,10% OS grupul 1 și 64,28% OS grupul 2, respectiv 89,65% DFS grupul 1 și 57,14% DFS grupul 2). Întărind premisa că răspunsul tumoral aduce o mai bună clasificare a pacienților în legătură cu rezultatele oncologice, decât clasificarea preoperatorie în sine.

Studiul prezintă câteva limitări, reprezentând situația din clinica noastră, principală limitare fiind legată de numărul redus de pacienți. Consider că este necesar realizarea unui studiu de acest fel pe un eșantion mai mare de pacienți. De asemenea interpretarea imaginilor colonoscopiilor este subiectivă, putând fi interpretată. În clinica noastră cei doi medici chirurghi care efectuează colonoscopii realizează în jur de 700 de astfel de investigații anual, experiența lor fiind cu atât mai utilă cu cât pentru unii pacienți ei au reprezentat și operatorul principal. Reprezintă colonoscopia efectuată de medicul operator un avantaj pentru pacientul cu cancer rectal? Această ipoteză este agreată în clinica noastră, și așa cum am prezentat în introducerea acestui studiu, susținem ideea introducerii unui modul de endoscopie în reidențiatul de chirurgie generală. Consider că pentru pacienții cu patologie chirurgicală rectală reprezintă un mare avantaj prezența medicului chirurg în evaluarea endoscopică, fie că este vorba despre diagnostic, evaluarea statusului anastomozelor postoperator, supravegherea oncologică la distanță ș.a.m.d.

O altă limitare a studiului este faptul că a fost realizat din punct de vedere retrospectiv. Dar pentru această categorie de pacienți, cel puțin până când se va putea trece la un management centrat pe pacient, deciziile terapeutice vor rămâne în continuare în mâna echipei multidisciplinare ca va folosi întotdeauna ghidul de tratament pentru asumarea deciziei. Dar astfel de studii retrospective, fie că sunt efectuate pe un număr redus de pacienți

la început, ridică aceste probleme în discuție, urmând ca în final, dacă se va valida această ipoteză din ce în ce mai mult, să se ajungă la etapa de studii prospective randomizate.

7. Studiu privind identificarea parametrilor cu valoare predictivă pentru răspunsul patologic al tumorilor rectale radio-chimioteratate

7.1 Introducere

În continuarea studiului anterior, care s-a bazat pe analiza răspunsului clinic la terapia neoadjuvantă, și valoarea endoscopiei în clasificarea acestuia, în acest studiu analizez principalii parametri care pot avea valoare predictivă pentru răspunsul patologic, dar în principal acei parametri care asemenea studiului anterior ar putea fi identificați până la momentul intervenției chirurgicale. Importanța acestui moment în cronologia terapeutică fiind cheia în încercarea de a schimba orientarea strategiei terapeutice dinspre grupe de pacienți corespunzătoare clasificării actuale acceptate prin ghidurile internaționale spre terapia centrată pe pacient.

Scopul acestui studiu a fost acela de a identifica parametrii care pot prezice răspunsul patologic și de a calcula importanța acestora în modificarea deciziei terapeutice.

7.2 Material și metodă

Tipul studiului a fost retrospectiv, conform celor scrise anterior și la studiul din capitolul de mai sus, decizia terapeutică nu a fost influențată de acest studiu. În studiu au fost incluși pacienții cu adenocarcinom rectal tratați în clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic de Nefrologie Dr Carol Davila București care au urmat protocolului de radio-chimioterapie neoadjuvantă. Au fost introduși 98 de pacienți care au fost tratați în clinica noastră în perioada Ianuarie 2014- Ianuarie 2018. Au fost excluși pacienții care prezentau o altă patologie malignă asociată, sau cei aflați în stadiul IV.

S-au folosit criteriile AJCC pentru gradul regresiei tumorale (TRG) astfel un răspuns patologic complet este echivalentul TRG 0 (fără prezența de celule neoplazice), scorul TRG 1 reprezintă un răspuns aproape complet fiind reprezentat de prezența de celule tumorale unice sau mici grupuri de celule tumorale, scorul TRG 2 reprezintă un răspuns parțial fiind reprezentat de prezența de celule reziduale tumorale cu un grad de regresie, dar mai multe

decât mici grupuri sau celule individuale, scorul TRG 3 reprezintă răspuns tumoral slab sau deloc fiind reprezentat de tumoră reziduală extinsă fără evidențierea de regresie.

În cadrul radio-chimioterapiei neoadjuvante pacienții au urmat cura lungă cu doză totală de 50,4Gy care s-a administrat pe parcursul a 28 de ședințe terapeutice. S-a asociat chimioterapie cu 5 fluorouracil.

Intervalul de timp scurs de la încheierea tratamentului neoadjuvant și până la intervenția chirurgicală a fost de 6-8 săptămâni.

S-au realizat intervenții chirurgicale atât prin chirurgie deschisă cât și prin chirurgie laparoscopică, fie că a fost vorba despre rezecții anterioare de rect, fie că a fost vorba despre amputații de rect sau excizie locală endoanală.

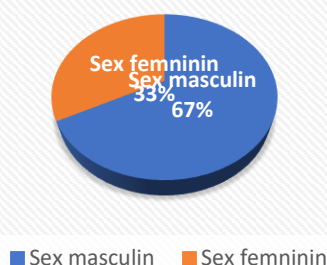
Valorile CEA înregistrate la momentul diagnosticului, preoperator și postoperator și au fost considerate normale $<5\text{ng/mL}$ sau crescute $> 5\text{ng/mL}$.

Stadiul clinic T (cT) și stadiul clinic N (cN) au fost definite ca și stadiul T și N anterior tratamentului.

7.3 Rezultate

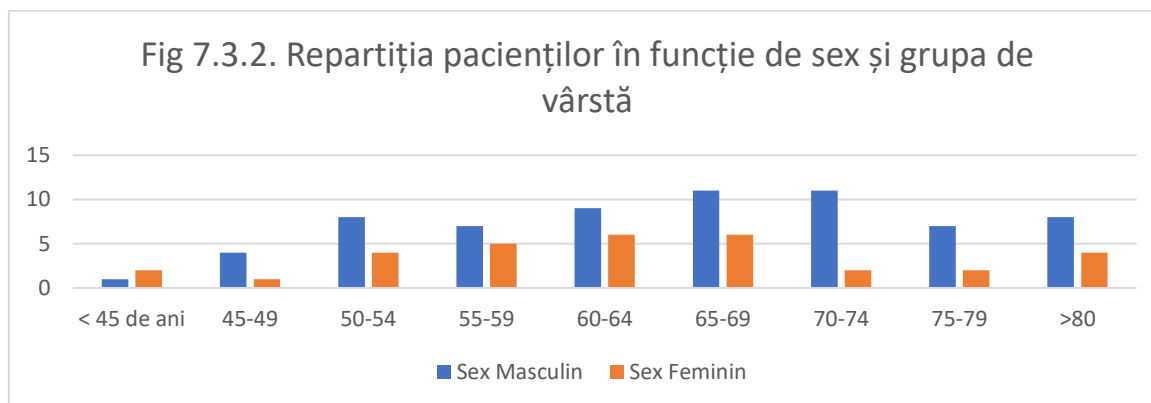
În studiu au fost incluși 98 de pacienți. Din totalul de 98 de pacienți 66 (67,3%) au fost de sex masculin și 32 (32,7%) au fost de sex feminin. În urma scorului de regresie tumorală obținut pacienții au fost împărțiți în patru grupuri, grupul TRG0 25 de pacienți (25,51%), grupul TRG1 36 de pacienți (36,73%), grupul TRG2 24 de pacienți (24,48%) și grupul TRG3 13 pacienți (12,74%).

Fig7.3.1 Repartiția pacienților pe sexe



Vârsta medie a fost de 64,6 ani , extremele fiind de 39 respectiv 87 de ani.

În rândul pacienților de sex masculin vârsta medie a fost de 65,74 ani (extremele fiind 41 respectiv 87)luni iar pentru pacienții de sex feminin vârsta medie a fost de 63,56 ani (extremele fiind 39 respectiv 85) .



Cea mai frecventă categorie de vârstă a fost reprezentată de decada 60-69 de ani (32 pacienți, 32,65%), cu preponderența cea mai mare regăsindu-se în categoria 65-69 de ani (17 pacienți). Această decadă fiind majoritară atât în rândul pacienților de sex masculin (20 respectiv 11 pentru 65-69 de ani) cât și în rândul pacienților de sex feminin (12, respectiv 6 pentru 65-69 de ani). Din numărul total de pacienți aproximativ jumătate (44 pacienți, din care 27 bărbați și 17 femei) au fost diagnosticați în intervalul de vârstă 55-69 de ani (44,89%)

Cea mai mică pondere au avut-o pacienții din intervalul de vârstă de sub 55 de ani (20 pacienți dintre care 13 bărbați și 7 femei), iar pentru pacienții mai în vârstă de 70 de ani (34 pacienți) s-a observat o pondere de 34,69% (dintre care 26 bărbați și 8 femei).

Între cele două grupuri de pacienți și raportat la grupele de vârstă nu au fost diferențe din punct de vedere statistic ($p=0,3511$).

În grupul 1 majoritatea pacienților a fost reprezentată de pacienții de sex masculin (16 pacienți-64,0%), 9 pacienții fiind de sex feminin (36,0%). În grupul 2, 24 de pacienți au fost de sex masculin (66,6%) și 12 pacienți au fost de sex feminin (33,4%). În grupul 3, 17 pacienți au fost de sex masculin (70,83%) și 7 pacienți au fost de sex feminin (29,16%) iar în grupul 4, 9 pacienți au fost de sex masculin (69,23) și respectiv 4 pacienți de sex feminin (30,76%). Între cele două grupuri nu au existat diferențe statistice în ceea ce privește repartiția pacienților în funcție de sex ($p=0,1228$).

Pentru grupul 1 cea mai frecventă categorie de vârstă a fost reprezentată de decada 60-69 de ani (10 pacienți, 40,0%). Din numărul total de pacienți aproximativ jumătate (13

pacienți) au fost diagnosticați în intervalul de vârstă 55-69 de ani (52,0%) . Ponderi aproximativ egale s-au observat pentru pacienții din intervalul de vârstă de sub 55 de ani (5 pacienți) reprezentând un procent de 20% respectiv pentru pacienții mai în vârstă de 70 de ani (7 pacienți) reprezentând un procent de 28,0%

Pentru pacienții din grupul 2 cea mai frecventă decadă de vârstă a fost reprezentată de decada 60-69 (11 pacienți, 30,5%). 7 pacienți au avut vârsta sub 55 de ani reprezentând un procent de 19,44% și 14 pacienți au avut vârsta peste 70 de ani reprezentând un procent de 38,88%.

Pentru pacienții din grupul 3 cele mai frecvente decade de vârstă au fost reprezentate de decadele 50-59 și respectiv 60-69 (7 pacienți pentru fiecare reprezentând un procent de 29,16%). 6 pacienți au avut vârsta sub 55 de ani reprezentând un procent de 25,0% și 7 pacienți au avut vârsta peste 70 de ani reprezentând un procent de 29,16%.

Pentru pacienții din grupul 4 cea mai frecventă decadă de vârstă a fost reprezentată de decada 60-69 (4 pacienți, 30,76%). 2 pacienți au avut vârsta sub 55 de ani reprezentând un procent de 15,38% și 6 pacienți au avut vârsta peste 70 de ani reprezentând un procent de 46,15%.

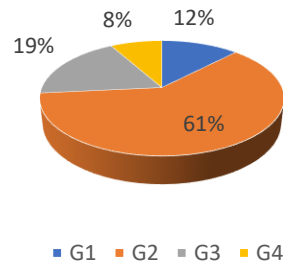
Repartiția pacienților în funcție de comorbidități.

Pentru fiecare pacient comorbiditățile au fost confirmate anamnestic, sau prin consulturi interdisciplinare și investigații paraclinice. Indicele Charlson a fost calculat pentru fiecare pacient. Dintre cele mai frecvente comorbidități se numără: anemia secundară, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, boala coronariană ischemică, insuficiența cardiacă congestivă.

Pacienții cu vârsta de peste 65 de ani asociază cel mai frecvent cel puțin două comorbidități.

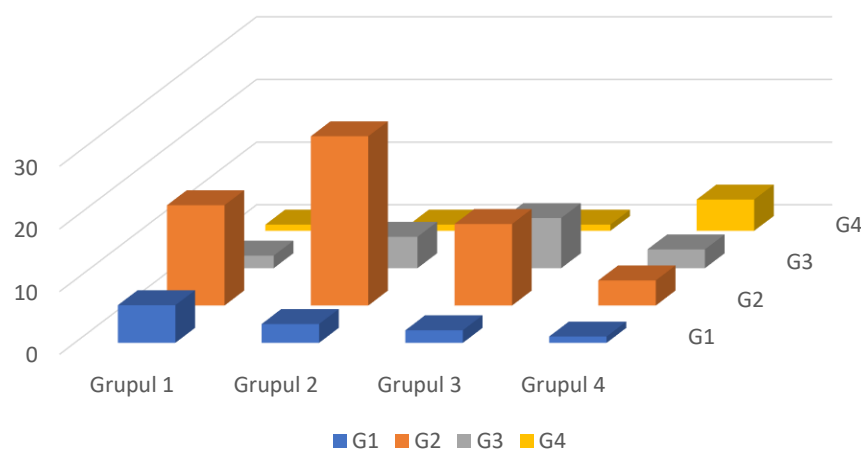
Gradul de diferențiere tumoral. Din totalul de 98 de pacienți 12 (12,24%) pacienți prezentau tumori G1 (bine diferențiate), 60 de pacienți (61,22%) au prezentat tumori G2 (moderat diferențiate), 18 pacienți (18,36%) au prezentat tumori G3 (slab diferențiate) și 8 pacienți (8,16%) au prezentat tumori G4 (nediferențiate).

Figura 7.3.7. Distribuția pacienților în funcție de gradul de diferențiere histologic



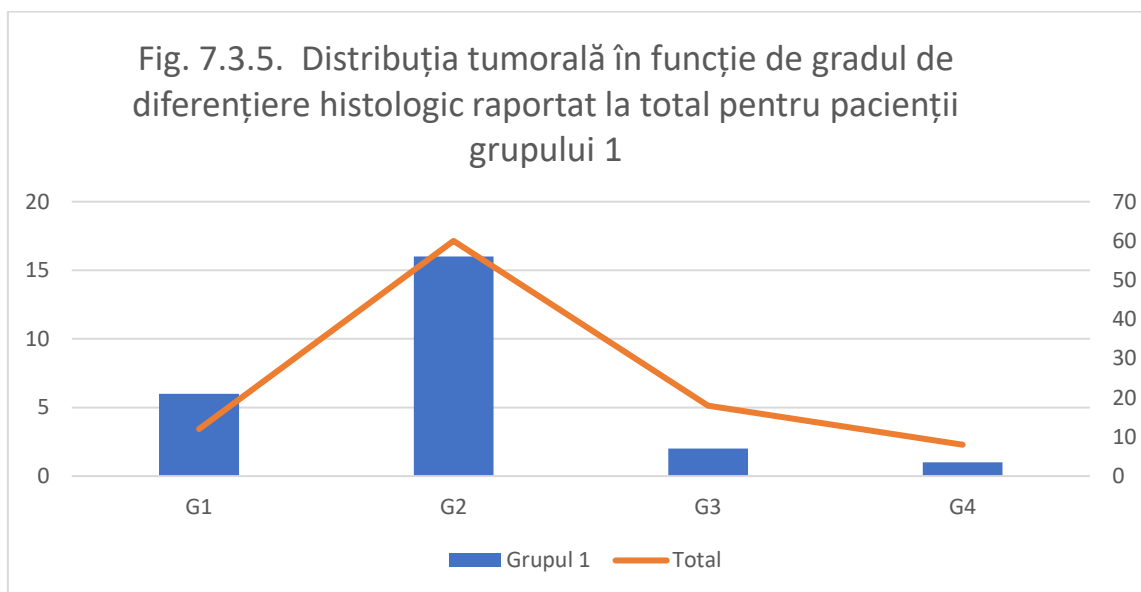
În grupul 1 de pacienți repartitia tumorilor în funcție de gradul de diferențiere a fost următoarea: 24 % din tumori au avut gradul de diferențiere G1 , 64% din tumori au avut gradul de diferențiere G2, iar 12 % dintre ele au aparținut gradului de diferențiere G3 și G4. În grupul 2 de pacienți 8,33% din tumori prezentau gradul de diferențiere G1, 75% gradul de diferențiere G2 și 16,6% gradul de diferențiere G3 și G4. Pentru grupul 3 8,3% din tumori prezentau gradul de diferențiere G1, 54,1% gradul de diferențiere G2, 33,33% gradul de diferențiere G3 și 4,16% gradul de diferențiere G4. Pentru grupul 4, pacienții fără răspuns tumoral 38,46% din tumori prezentau gradul de diferențiere G1 și G2, 23,07% din tumori prezentau gradul de diferențiere G3 și 38,46% prezentau gradul de diferențiere G4.

figura 7.3.4 Distribuția pacienților în funcție de gradul de diferențiere histologică

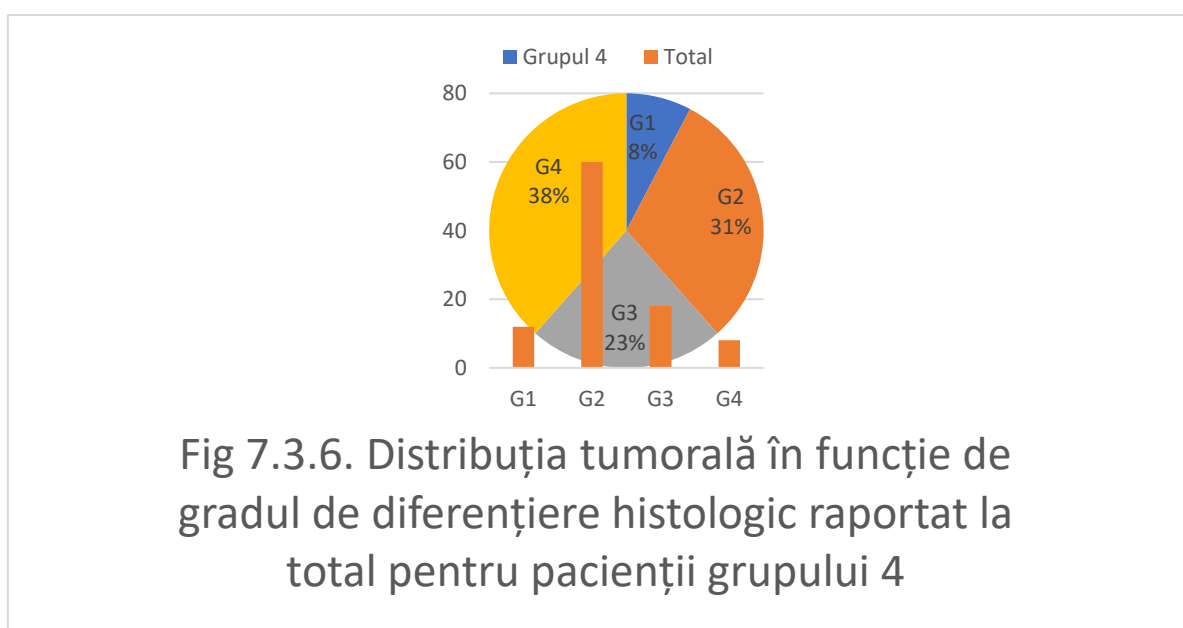


Din totalul tumorilor cu grad de diferențiere G1, 69,23% se aflau în grupul 1 și grupul 2 de pacienți. Din totalul de tumori cu grad de diferențiere G4 75% se aflau în grupul de

pacienți 3 și 4. Gradul de diferențiere histologică a fost considerat statistic semnificativ atât pentru grupul 1 cât și pentru grupul 4. Tumorile care au prezentat cea mai mare rată de răspuns la terapia neoadjuvantă au fost cu gradul G1 sau G2 cu un procent de 24% și respectiv 64% pentru Grupul 1 și 7,69% respectiv 30,7% pentru Grupul 4, $p=0,0243$ respectiv 0,0030.



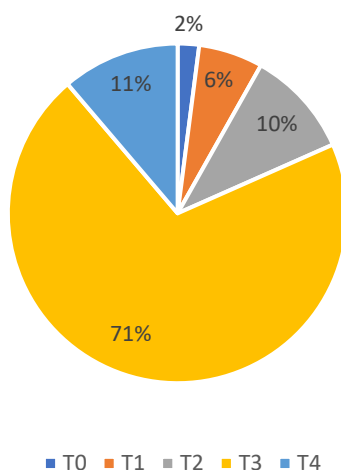
Similar, tumorile care nu au prezentat un răspuns bun au fost din categoria G3 și G4, cumulat 12% dintre ele pentru grupul 1 și 61,53% pentru grupul 4.



Stadiul cT a fost definit ca fiind stadiul tumoral T la momentul diagnosticului, înainte de începerea tratamentului neoadjuvant. Din totalul de 98 de pacienți, 2 pacienți au prezentat

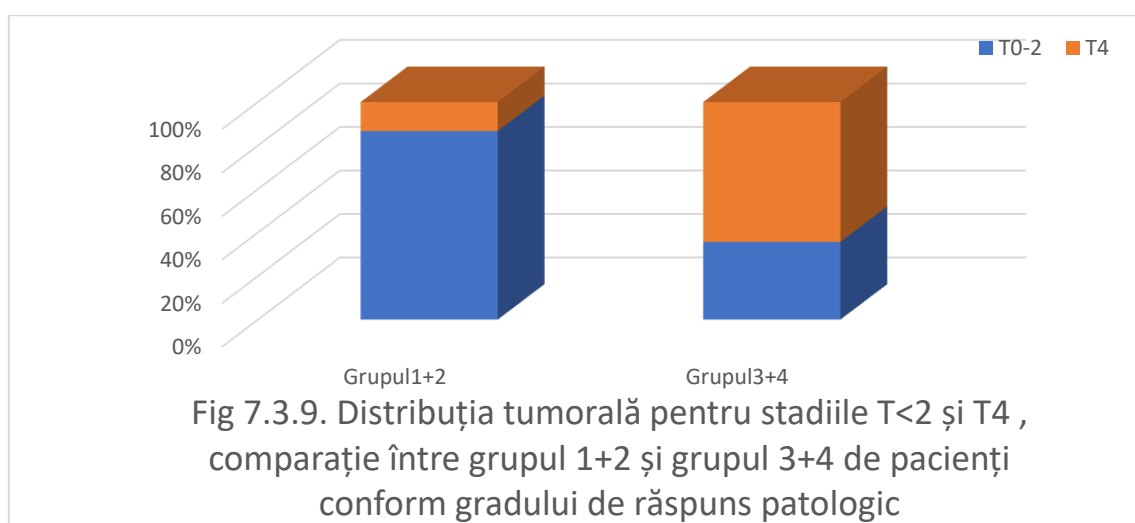
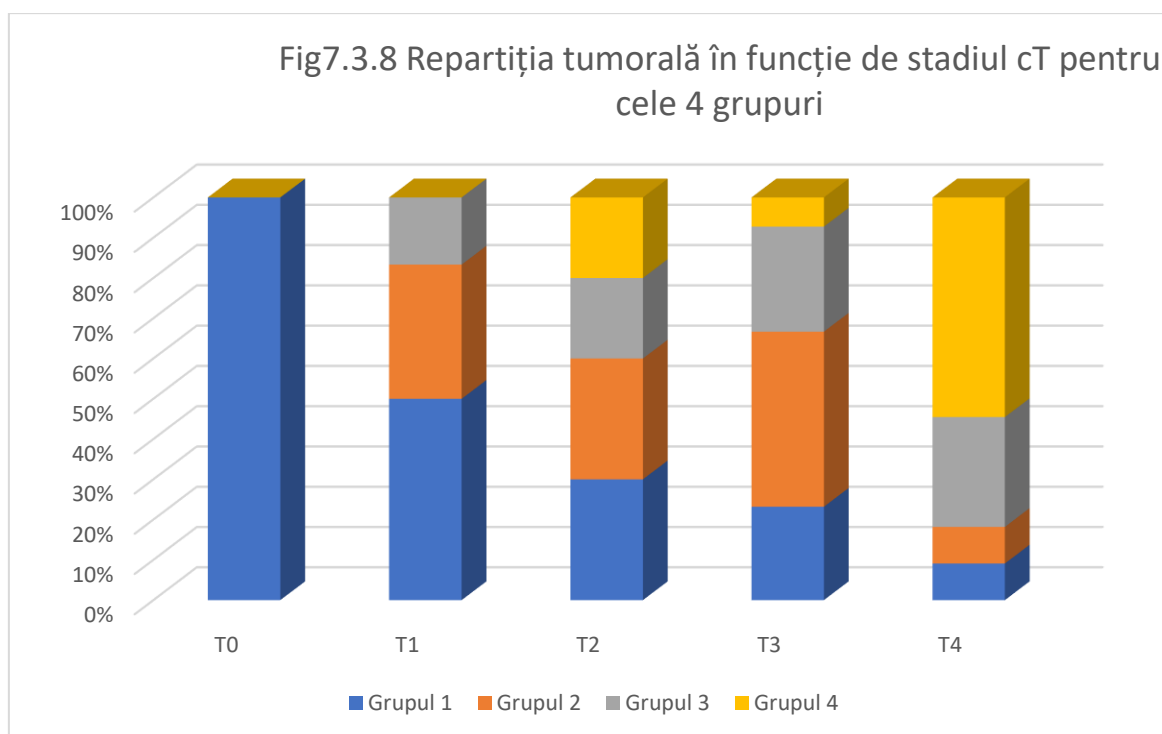
tumără în stadiul T0 (2,04%), 6 pacienți au prezentat tumoră în stadiul T1 (6,12%), 10 pacienți au prezentat tumoră în stadiul T2 (10,2%), 69 de pacienți au prezentat tumoră în stadiul T3 (70,4%) și 11 pacienți au prezentat tumoră în stadiul T4 (11,22%).

Fig 7.3.7. Repartiția pacienților în funcție de stadiul cT



Corespunzător grupului de răspuns patologic, s-a constatat faptul că în grupul 1 de pacienți a fost cea mai mare pondere de pacienți cu tumori aflate în stadiul cT0-2 (44,44%) în timp ce în grupul 3 și 4 adunate, tumorile din stadiul cT0-2 au reprezentat un procent de 27,7%. Diferența fiind considerată statistic semnificativă ($p=0,003$). Pentru tumorile aflate în categoria T4, acestea au prezentat cel mai mic procent pentru grupul 1 (4%), iar pentru grupul 4 au prezentat un procent de 46,15%. Se poate observa faptul că gradul de răspuns patologic este favorabil tumorilor aflate în stadii incipiente (T0-2), iar pentru tumorile aflate în stadii avansate (T4) este asociat un risc mai mare ca acestea să prezinte răspuns patologic minim. Statusul ganglionar la momentul diagnosticului prezenta un număr de 21 de pacienți cu status N0 (21,42%), 35 de pacienți cu status ganglionar N1 (35,71%) și 42 de pacienți cu status ganglionar N2 (42,85%).

Stadiul clinic N a prezentat un răspuns patologic mai bun pentru categoriile N0 și N1 în comparație cu N2 (40%, 52%, respectiv 8 %) $p=0,0074$ și $p=0,0004$ pentru grupul 1 de pacienți, iar în cadrul grupului 4 de pacienți cel mai reprezentat a fost stadiul N2 (53%) comparativ cu N0 și N1 (15,38% respectiv 30,76%) $p=0,0405$ și $p=0,0250$.



Statusul ganglionar N0 pentru pacienții din grupul 1 și grupul 2 a însumat un procent de 80,95% comparativ cu 19,04% pentru grupurile 3 și 4, iar statusul ganglionar N2 pentru grupurile 3 și 4 a însumat un procent de 86,66% comparativ cu 13,3% pentru grupurile 1 și 2. Se poate concluziona faptul că pe măsura ce stadiul ganglionar este mai avansat, rata de răspuns patologic este invers proporțională.

Fig 7.3.10. Distribuția statusului ganglionar pentru cele 4 grupuri de pacienți

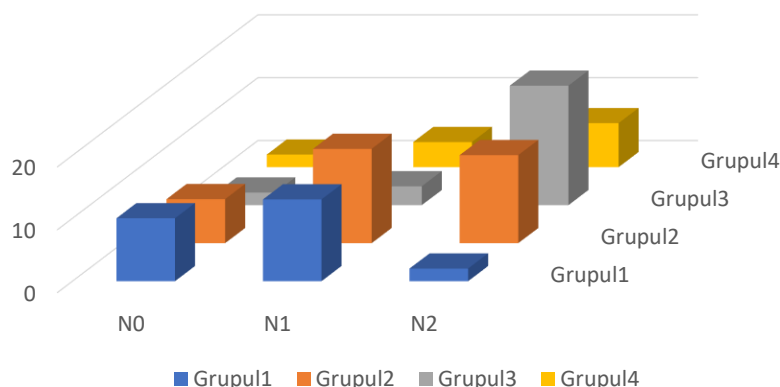
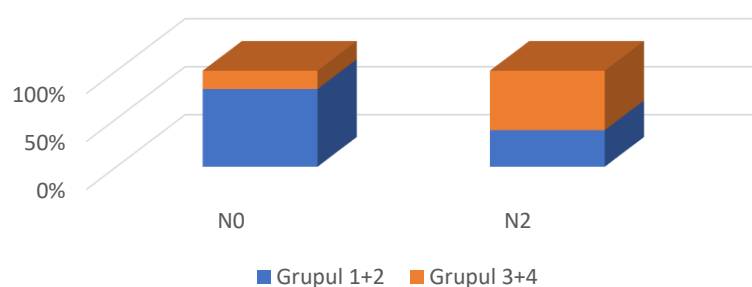


Fig 7.3.11 Comparație între distribuția pacienților cu status ganglionar N0/N2 p



Tratamentul chirurgical: Pentru pacienții din lotul studiat s-au practicat intervenții chirurgicale la un interval de 6-8 săptămâni de la încheierea terapiei neoadjuvante. Intervențiile chirurgicale au constat din rezecții anterioare de rect dar și amputații de rect. Pentru doi pacienți s-a practicat excizie locală, alți doi pacienți prezentând tumoră T0 au fost tratați după principiul terapiei „watch and wait”. Pentru 9 cazuri în care s-a constatat prezența unei tumori aflate în stadiul T4b a fost necesară completarea intervenției chirurgicale cu : excizie de intestin subțire (4 cazuri), cistectomie parțială (2 caz), histerectomie totală cu anexectomie bilaterală (3 caz). Pentru toate cazurile s-a practicat tehnica cu excizie totală de mezorect , atât pentru pacienții cu rezecție anterioară de rect dar și pentru pacienții cu amputație de rect pe cale abdomino-perineală sau rezecție joasă de rect pe cale abdomino-perineală. S-au realizat 31 amputații de rect și 63 de rezecții de rect. 69 de intervenții s-au realizat prin abord laparoscopic, pentru 5 dintre acestea fiind necesară

conversia. Motivul conversiei a fost : sângerare 3 cazuri, invazie tumorală locală avansată 2 cazuri.

Se observă o incidență mai mare pentru intervențiile chirurgicale de tipul rezeceției comparativ cu amputația pentru grupul 1 (68%) raportat la grupul 4 de pacienți (30,76%) , și invers un raport crescut pentru amputația de rect în grupul 4 (69,23%) comparativ cu grupul 1 (16%).

Rata de supraviețuire la distanță pentru 48 de luni pentru întreg lotul analizat a fost de 81,63%. Rata de supraviețuire „cancer free ” pentru întreg lotul de pacienți, la 48 de luni a fost de 69,38%

Fig 7.3.28. Curba de supraviețuire "cancer free" comparatie între grupul 1 de pacienti si intreg lotul de pacienti

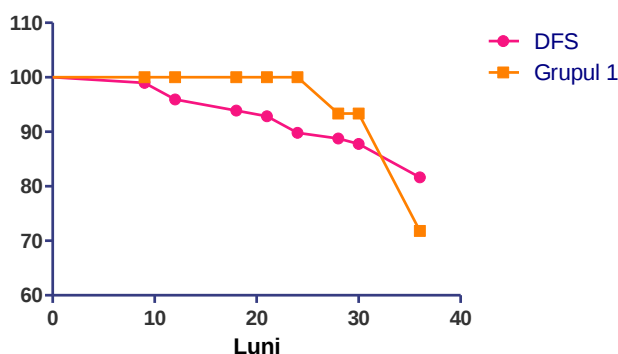
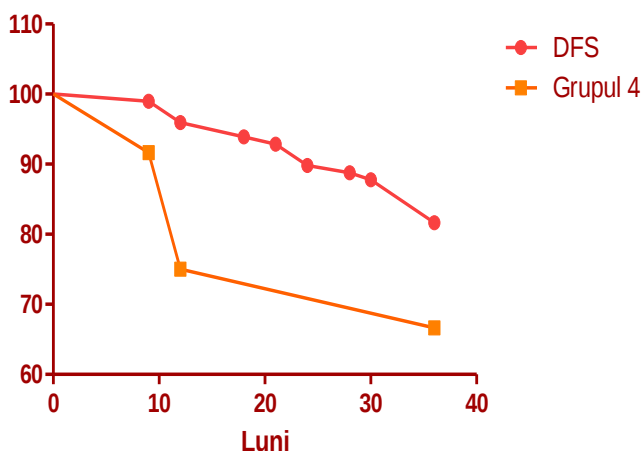


Fig 7.3.31. Curba de supraviețuire "cancer free" comparatie între grupul 4 de pacienti si intreg lotul de pacienti



Valoarea ratei de supraviețuire DFS cea mai mare s-a înregistrat în grupul 1 de pacienți și apoi a scăzut până la 69,10% pentru grupul 4 de pacienți (88,8% Grupul 1, 86,10% Grupul 2, 79,10% Grupul 3 și 69,10% Grupul 4). Se constată astfel o legătură între gradul de răspuns patologic și rezultatele oncologice la distanță, practic pentru pacienții care prezintă un răspuns tumoral cât mai bun spre complet rezultatele la distanță prezintă valori mai bune, și invers, pentru pacienții care prezintă răspuns minim sau deloc, rezultatele la distanță fiind cele mai rezervate. Ridicând din nou problema importanței valorii de răspuns tumoral în aditie pe lângă stadializarea inițială.

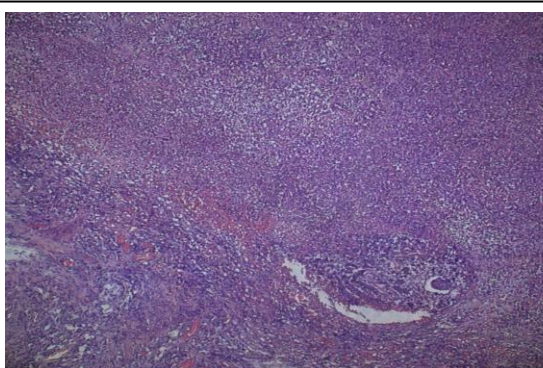


Figura 7.3.12 Răspuns tumoral TRG 1, ulceratie ce înconjoară țesut tumoral restant minim.

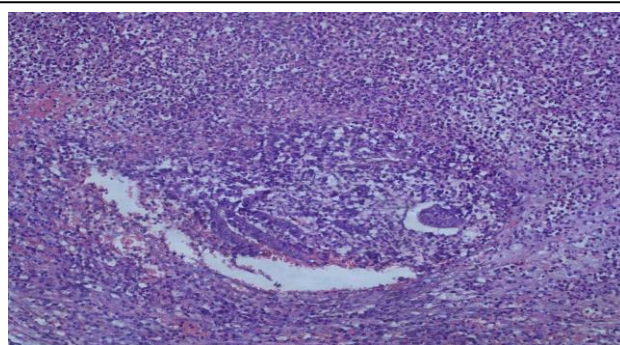


Figura 7.3.13 Reacție tumorală TRG1, detaliu reacție granulomatoasă ce înconjoară țesutul tumoral minim restant

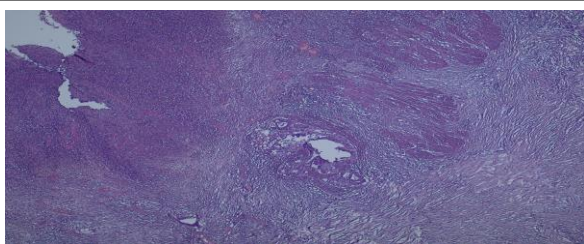


Figura 7.3.14. Reacție tumorală tip TRG 2

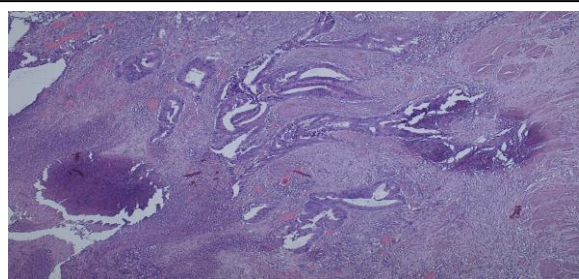


Figura 7.3.15 Reacție tumorală tip TRG 3

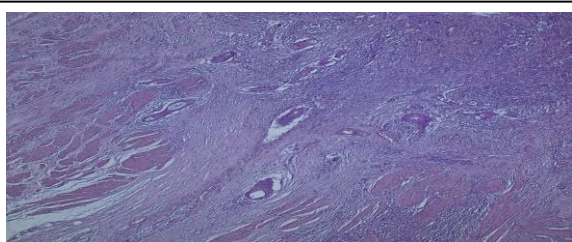


Figura 7.3.16. Reacție tumorală tip TRG 2

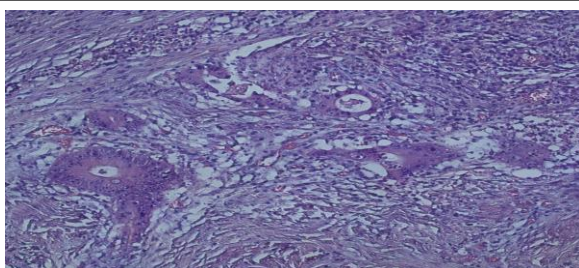


Figura 7.3.17 Reacție tumorală tip TRG 2

7.4 Discuții.

În acest studiu, plecând de la răspunsul tumoral patologic la radio-chimioterapia neoadjuvantă s-a constatat faptul că pentru pacienții care prezintă un răspuns patologic superior prognosticul exprimat prin rezultatele oncologice la distanță este mai bun. Pentru fiecare categorie de răspuns patologic rata de supraviețuire „cancer free” a fost mai bună comparativ cu categoria următoare (cu răspuns patologic mai slab): Rata de supraviețuire „cancer free” la 36 de luni pentru pacienții din grupul 1 a fost de 88,8% comparativ cu 86,10% pentru pacienții din grupul 2 (ambele grupuri reprezentând de fapt pacienți cu procent bun de răspuns patologic), comparativ cu 79,10% pentru grupul 3 și 69,10% pentru grupul 4 (acești pacienți reprezentând grupul de pacienți la care nu s-a înregistrat răspuns tumoral).

Stadiul clinic T, considerat ca fiind stadiul T la momentul diagnosticului, anterior terapiei neoadjuvante de asemenea prezintă valoare predictivă negativă pentru răspunsul patologic. În acest studiu se constată faptul că în grupurile 3 și 4 cu pacienți ce prezintă răspuns patologic mai slab, proporția cea mai mare este reprezentată de pacienții cu stadii tumorale T3 sau T4 (86,48%). Alte studii au analizat relația dintre dimensiunea tumorii și răspunsul patologic. Un studiu al The National Cancer Database (NCDB)[55] publicat în 2017 și care analizează răspunsul patologic pentru 13,742 de pacienți considera ca și factori cu valoare predictivă pozitivă pentru răspunsul patologic : stadiul tumoral incipient, status ganglionar negativ, nivel normal pentru CEA și radioterapie cu doză mare și asocierea cu chimioterapia neoadjuvantă.

Statusul limfoganglionar pozitiv este asociat cu o rată mai mică de răspuns patologic și de asemenea în cadrul grupului cu răspuns patologic minim sau deloc se constată un procent mic de pacienți cu status ganglionar negativ (10,81%). În literatură [56] se constată o rată de 7% pentru pacienții care prezintă răspuns patologic complet dar în același timp păstrează statusul ganglionar pozitiv. Negativarea statusului ganglionar nefiind întotdeauna asociată cu gradul de regresie tumorală. Se ridică aceeași întrebare : stadiul ypTNM este un mai bun reprezentant pentru succesul terapeutic în comparație cu stadiul pTNM? Diferența dintre y și p poate explica eșecul terapeutic în cazul unor pacienți care se prezintă cu stadiu pT mic? Un răspuns poate fi obținut dacă luăm în calcul șablonul de răspuns tumoral. Există două teorii în această direcție, teoria fragmentației și teoria micșorării tumorale [57]. În teoria micșorării tumorale, ca urmare a răspunsului la radioterapia neoadjuvantă, masa tumorală se

micșorează spre centrul acesteia. Dacă am avea de a face cu tumori care nu au depășit musculara proprie atunci acesta ar fi răspunsul ideal, și ar putea fi evaluat cu ușurință prin metode endoscopice sau imagistice, pe principiul ceea ce vedem este și ceea ce există, adică masa tumorală vizibilă reprezintă întreaga tumoră restantă. Această teorie stă la baza strategiei terapeutice de tipul „watch and wait”. Totuși se presupune că un procent de aproximativ 40% din tumorile rectale avansate răspund la radioterapie prin procesul de fragmentare tumorală [58]. În cadrul acestui proces masa tumorală inițială nu se micșorează spre centru, ci răspunde prin fragmentarea acesteia în grupuri tumorale mai mici, care pot fi împrăștiate de-a lungul straturilor peretelui rectal. Astfel prin prezența acestor grupuri de celule neoplazice restante ne putem afla în fața unui procent mai mic de „downstaging” adevărat, se poate constata prezența de margini de rezecție (distală sau circumferențială) pozitive, pozitivarea limfoganglionară toate prezicând rezultate oncologice nefavorabile. Ba mai mult, fiind de dimensiuni extrem de reduse, aceste fragmente neoplazice nu sunt întotdeauna vizibile pe investigațiile imagistice. Aceste diferențe pot explica rezultatele proaste obținute uneori în cadrul strategiei de tipul „watch and wait”, practic existând o diferență clinică reală între „downstaging”ul clinic și realitate. Se poate explica astfel rata de recidivă ridicată din cadrul strategiei de tipul „watch and wait” pentru acești pacienți care prezintă fenomenul de fragmentare tumorală, practic pentru ei „downstaging” nu este identic cu gradul de regresie tumorală, matematic se explică astfel clinic $yT > TRG$ dar în realitate $TRG > yT$. În final se consideră că pentru pacienții care răspund prin micșorarea tumorală atunci „downstagingul” este real, pentru cei care răspund prin fragmentare tumorală „downstagingul” stadiului T nu este real, ci dimpotrivă poate induce în eroare echipa terapeutică.

În urma acestui studiu [59] se poate deduce faptul că acele tumori care beneficiază de potențialul maxim al radioterapiei neoadjuvante (asociată cu chimioterapia neoadjuvantă) ar fi acele tumori cu scor G cât mai mic, stadiu T și stadiu N cu valoare minimă. Rezultate asemănătoare observate și în cadrul studiului anterior [60]. Pentru aceste tumori ce ar prezenta un răspuns ideal la terapia neoadjuvantă (ex: G1T1N0) se poate considera că actualele ghiduri de tratament de fapt nu recomandă terapie neoadjuvantă, sau recomandă terapie de tipul „watch and wait” sau excizie locală plus tratament adjuvant. Pentru tumorile în stadiile avansate (ex G3T4N2) pentru care ghidurile de tratament recomandă folosirea întregului arsenal terapeutic (terapie neoadjuvantă complexă, intervenție chirurgicală, terapie adjuvantă) se constată de fapt prezența unui răspuns tumoral

(clinic sau patologic) minim la tratamentul neoadjuvant, ceea ce duce la diminuarea rezultatelor oncologice la distanță.

Poate o terapie centrată pe pacient , dar cu direcții terapeutice diferite în funcție de situația fiecărui pacient ar putea să reprezinte o soluție. Identificarea celui mai puternic și a celui mai slab punct terapeutic pentru fiecare pacient ar putea duce la stabilirea direcției de tratament, de exemplu pacient cu tumoră stadiul G1 T3 N0, care prezintă indicație pentru tratament neoadjuvant, totuși prezintă două puncte terapeutice puternice (stadiul G și stadiul N) și prezintă doar un punct terapeutic slab, stadiul T. Pacient cu tumoră G4 T2 N1 care la fel ar prezenta indicație de tratament neoadjuvant, prezintă un singur punct terapeutic puternic, stadiul T, și două puncte terapeutice slabe, stadiul G și stadiul N.

Ar necesita acești doi pacienți o abordare terapeutică diferită?

Prezintă aceeași rată de răspuns terapeutic?

Valorează mai mult pentru reușita terapeutică stadiul G sau stadiul T, sau stadiul N?

Se poate realiza un sistem de scor terapeutic, asemănător scorului NAR, dar care să nu necesite prezența piesei de rezecție, astfel încât să poată cu adevărat ajuta în luarea unei decizii în afara recomandărilor ghidurilor de tratament și mutarea pacienților într-o direcție terapeutică centrată pe pacient?

Putem aborda diferit din punct de vedere al investigațiilor acești pacienți? Creând un sistem secundar de scor terapeutic pentru situațiile de extremă? Pentru pacienții ce prezintă mai multe puncte terapeutice slabe am putea să recomandăm investigații genetice, moleculare suplimentare, care bineînțeles necesită un efort financiar suplimentar, ar fi candidați pentru terapii alternative sau suplimentare (ex imunoterapie?), dar pacienții care prezintă mai multe puncte terapeutice puternice? Am putea renunța la o terapie agresivă în cazul lor, eliberând astfel și o mică parte din povara financiară, de care ar putea beneficia ceilalți pacienți?

Dar cum stabilim importanța fiecărui punct terapeutic puternic, sau slab, comparativ cu a altui punct terapeutic puternic sau slab? Este stadiul G mai important în ceea ce privește răspunsul tumoral decât stadiul T?

În plus ar fi benefică introducerea unui nou sistem de scor al răspunsului terapeutic după încheierea terapiei neoadjuvante? S-ar putea argumenta că deja există un asemenea scor, scorul NAR, dar acesta se adresează pentru pacienții care au completat etapa terapiei neoadjuvante dar și etapa tratamentului chirurgical. Ar îmbunătăți efortul terapeutic ,

raportarea la un astfel de scor în continuarea raportării la scorul anterior? Am putea concluziona faptul că un pacient care a prezentat un scor terapeutic la momentul diagnosticului, anterior terapiei neoadjuvant foarte bun, și apoi un scor terapeutic bun posterior încheierii tratamentului neoadjuvant necesită terapie de supraveghere sau poate intervenție chirurgicală minimă (ex excizie locală)? Acest pacient ar prezenta un răspuns tumoral maxim, argumentat atât prin investigațiile clinice dar și susținut de cele două scoruri care ar adăuga greutate acestui răspuns tumoral. Dar în situația inversă în care un pacient cu un scor terapeutic bun anterior tratamentului neoadjuvant ar prezenta un scor de răspuns tumoral minim, ar fi acesta candidatul unei terapii mai agresive, ar necesita investigații suplimentare costisitoare, și apoi intervenție radicală și tratament adjuvant? Oare pentru acest pacient s-ar putea obține o scădere a ratei de boală metastatică?

Toate aceste întrebări ar putea să primească răspunsuri în urma efectuării unor studii clinice prospective, randomizate, pentru fiecare direcție în parte, urmând ca la final să poată fi extrase concluzii care să fie formulate sub forma unor recomandări internaționale.

Ca și direcție de cercetare ulterioară voi încerca stabilirea și implementarea unui prim sistem de scor terapeutic, folosit înaintea începerii tratamentului neoadjuvant, plecând de la rezultatele obținute în urma celor două studii realizate în cadrul acestei teze.

8. Concluzii și contribuții personale

1. Tratamentul multimodal actual al cancerului de rect se bazează pe valoarea predictivă a stadializării, care rămâne în prezent singura metodă universal acceptată cu valoare prognostică. Totuși există o mare heterogenitate care caracterizează evoluția pacienților, mai ales a celor cu cancer rectal în stadiu avansat, această heterogenitate fiind cu atât mai prezentă în ceea ce privește răspunsul tumoral la tratamentul neoadjuvant, atât cel clinic cât și cel patologic.

2. Ca și strategie cu valoare predictivă, răspunsul patologic la tratamentul neoadjuvant prezintă cea mai mare valoare de prognostic dar pentru care intervenția chirurgicală este obligatorie, această metodă putând a oferi informații cu valoare predictivă doar pentru pacienții care au trecut deja prin primele două etape terapeutice, întărind ideea conform căreia statusul tumoral după încheierea tratamentului neoadjuvant, dar mai ales, diferența dintre statusul tumoral anterior tratamentului neoadjuvant și cel posterior acestuia,

prezintă o valoare mai importantă, decât stadializarea propriu zisă post tratament neoadjuvant, răspunsul tumoral, sau mai bine spus, amploarea acestuia, depășind în valoare stadializarea post tratament neoadjuvant.

3. Deși momentan nu există un consens în literatură în ceea ce privește factorii care pot prezenta valoare prognostică pentru evaluarea răspunsului tumoral, fie că vorbim despre răspunsul tumoral clinic, fie că vorbim despre răspunsul tumoral patologic, identificarea acestora și analizarea valorii predictive ale acestora reprezintă direcții de cercetare de interes pentru pacienții cu cancer rectal în stadii avansate, dar nu numai.

4. Pentru evaluarea răspunsului tumoral clinic pot fi folosite metode de apreciere a răspunsului clinic cum ar fi: tușeul rectal, metode imagistice, dar mai ales colonoscopia dovedindu-se utilă în acest demers

5. Conform statusului clinic al răspunsului tumoral evaluat prin endoscopie , în urma primului studiu, s-a constatat faptul că pacienții care au aparținut grupului 1 (grupul cu răspuns tumoral complet, sau răspuns tumoral bun) au prezentat rezultate mai bune ale ratei de supraviețuire la distanță dar și faptul că pacienții aflați în grupul 2 (pacienți cu răspuns tumoral evaluat endoscopic ca fiind minim sau deloc) au prezentat o rată crescută de recidivă locală , asociind o mai slabă rată de supraviețuire „cancer free”

6. Pentru pacienții care au prezentat o rată de răspuns clinic favorabilă, s-a constatat că anumite caracteristici tumorale cum ar fi stadiul ypT1 sau ypT2 reprezintă o majoritate a acestui grup, întărind astfel ideea enunțată anterior, și anume deși acești pacienți au fost încadrați la momentul stadializării în aceleași stadii tumorale cu pacienții din grupul 2, pentru pacienții care au dovedit un mai bun răspuns tumoral, rezultatele oncologice au fost mai favorabile, desigur nu criteriul endoscopic a putut defini stadiul ypT, dar a dovedit o bună încadrare a acestor pacienți în grupul de răspuns tumoral evaluat endoscopic ca fiind favorabil, susținând valoarea endoscopiei ca factor cu valoare predictivă pentru evaluarea răspunsului tumoral clinic. De asemenea pentru pacienții care au prezentat un răspuns tumoral clinic nefavorabil s-a observat o pondere mai mare a pacienților cu stadiul ypT3 și ypT4, completând ideea enunțată mai sus, și anume pentru pacienții care au dovedit un răspuns tumoral slab, rezultatele oncologice au fost mai puțin favorabile.

7. Prin metoda de selecție endoscopică s-au aflat și pacienți încadrați în grupul 1 care au prezentat stadiu ypT3 sau ypT4 dovedind un răspuns tumoral slab, chiar dacă pe criteriile endoscopice s-a considerat ca făcând parte din grupul cu răspuns tumoral bun, dar și pacienți

cu stadiu ypT1 și ypT2 aflați în grupul 2 dovedind un răspuns tumoral bun, chiar dacă pe criteriile endoscopice s-a considerat ca făcând parte din grupul cu răspuns tumoral slab. Această concluzie dovedește faptul că metoda endoscopică nu este infailibilă, argumentând încă o dată faptul că nu există încă o metodă acceptată unanim pentru evaluarea răspunsului clinic, folosindu-se toate metodele existente până în prezent cum ar fi : examinarea clinică, examenul RMN, examenul PET-CT, Examinare CT, Examinare ecografică endoscopică, toate contribuind la o mai bună înțelegere a heterogenității răspunsului tumoral.

8. Împărțind pacienții în patru grupuri în funcție de evaluarea histopatologică a răspunsului tumoral s-a constatat faptul că pacienții care au aparținut grupului 1 (grupul cu răspuns tumoral patologic complet) dar și pacienții care au aparținut grupului 2 (grupul cu răspuns tumoral patologic bun) au prezentat rezultate oncologice mai bune la distanță.

9. Pacienții aflați în grupul 4 (pacienți fără răspuns tumoral patologic) dar și pacienții aflați în grupul 3 (pacienți cu răspuns tumoral minim) au prezentat rezultate oncologice mai slabe comparativ cu ceilalți pacienți.

10. Printre pacienții încadrați în grupul 1 și grupul 2 s-a observat o pondere mai mare a pacienților cu stadiul T mai mic, deși toți pacienții au fost încadrați la momentul stadializării în aceleași stadii tumorale. Printre pacienții care au dovedit un mai bun răspuns tumoral patologic , cu rezultatele oncologice mai favorabile s-a constatat o pondere mai mare a stadiului T cu valori mai mici comparativ cu celelalte două grupuri de pacienți.

11. Printre pacienții încadrați în grupurile 3 și 4 s-a observat o pondere mai mare a pacienților cu stadiul T cu valori mai mari, deși toți pacienții au fost încadrați la momentul stadializării în aceleași stadii tumorale. Printre pacienții care au dovedit un răspuns tumoral patologic mai slab , cu rezultatele oncologice mai puțin favorabile s-a constatat o pondere mai mare a stadiului T cu valori mai mari comparativ cu celelalte două grupuri de pacienți.

12. Printre pacienții încadrați în grupul 1 și grupul 2 s-a observat o pondere mai mare a pacienților cu stadiul G mai mic. Astfel printre pacienții care au dovedit un mai bun răspuns tumoral patologic , cu rezultatele oncologice mai favorabile s-a constatat o pondere mai mare a stadiului G cu valori mai mici comparativ cu celelalte două grupuri de pacienți. Se ridică în discuție importanța stadializării G în ceea ce privește capacitatea de răspuns tumoral la tratamentul neoadjuvant.

13. Printre pacienții încadrați în grupurile 3 și 4 s-a observat o pondere mai mare a pacienților cu stadiul G cu valori mai mari. Astfel printre pacienții care au dovedit un răspuns tumoral patologic mai slab , cu rezultatele oncologice mai puțin favorabile s-a constatat o pondere mai mare a stadiului G cu valori mai mari comparativ cu celelalte două grupuri de pacienți. Se ridică în discuție importanța stadializării G în ceea ce privește capacitatea de răspuns tumoral la tratamentul neoadjuvant, pacienții cu diferențiere histologică slabă, sau pacienții cu tumori nediferențiate reprezentând grupa de risc cel mai înalt.

14. Tratamentul cancerului rectal necesită centre specializate care să poată aduna un volum mare de pacienți , pentru a putea evalua complex variabilitatea răspunsului tumoral, și eventual să permită realizarea de studii prospective.

15. Decizia terapeutică în momentul actual nu este influențată în mod pozitiv de evaluarea răspunsului tumoral patologic sau clinic pentru pacienții cu cancer rectal în stadiu avansat în ceea ce privește tratamentul neoadjuvant, nici nu ar avea cum, la acești pacienți va prima decizia echipei multidisciplinare, dar în urma acestui studiu pot fi stabilite direcții viitoare de cercetare care să poată ajuta la individualizarea strategiei terapeutice, plecând de la caracteristicile tumorale.

16. Limitările acestei teze sunt date de realizarea cercetării sub formă retrospectivă, acest lucru fiind dictat de decizia terapeutică care necesită un consens multidisciplinar, și care la momentul necesar respecta recomandările din ghidurile de tratament. Dar prin identificarea posibilor factori care stau la baza heterogenității răspunsului tumoral la radio-chimioterapia neoadjuvantă noi progrese pot fi efectuate pentru realizarea unui studiu prospectiv randomizat. O altă limitare este dată de numărul de pacienți, de aceea consider necesară abordarea patologiei tumorale maligne rectale în centre cu mare experiență în domeniu ce însumează un număr foarte mare de cazuri anual.

17. Originalitatea tezei constă în implementarea unui sistem de scor endoscopic pentru stabilirea răspunsului tumoral clinic la terapia neoadjuvantă dar și identificarea factorilor care prezintă valoare predictivă pentru răspunsul patologic.

18. Ca și perspectivă de viitor doresc continuarea urmăririi la distanță pentru pacienții înrolați în cele două studii în vederea evaluării rezultatelor oncologice la 5 ani.

19. O a doua perspectivă de viitor , constă în continuarea cercetării cu direcție prospectivă, randomizată, pentru validarea principalilor parametri identificați în cele două

studii prezentate în partea specială. Acești parametrii după ce au fost validați vor putea fi folosiți ca și parametri de referință pentru implementarea unui sistem de scor bazat pe criteriile de predicție și evaluare a răspunsului tumoral, atât cel clinic, cât și cel patologic, plecând de la identificarea acelor parametri tumorali puternici (cum a ar fi gradul de diferențiere G1, stadiul tumoral T cu valoare redusă, la fel și stadiul ganglionar N), și evidențierea punctelor comune între aceste trei caractere definitorii pentru formațiunea tumorală rectală. În urma analizei acestor parametrii puternici dar și a celor care dovedesc valoare terapeutică slabă pentru tumora în cauză, doresc să validez procedeul de scor în vederea orientării strategiei terapeutice pe direcția centrată pe pacient.

9. Bibliografie

1. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. who.int/gho/database/en/. Ianuarie 2018.
- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018 Nov;68(6):394-424.
3. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf> Mai 2020
4. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. The Lancet. 1908 Dec 19;172(4451):1812-3.
5. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. Annals of surgery. 1948 Sep;128(3):425.
6. Golligher JC, Dukes CE, Bussey HJR. Local recurrences after sphincter saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Br J Surg 1951;39:199–211
7. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. Annals of surgery. 1983 Aug;198(2):159.
8. Reguero JL, Longo WE. The evolving treatment of rectal cancer. In: Longo WEM Reddy V, Audisio RA Eds., Modern management of cancer of the rectum. New York: Springer 2015:1–12.

9. Ravitch MM, Steichen FM. Techniques of staple suturing in the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1972;175:815–37.
10. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613–16.
11. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 1998;133:894–9.
12. Papillon J. Endocavity irradiation of early rectal cancers for cure: a series of 123 cases. *Proc R Soc Med* 1973;66:1179-81.
13. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, singlearm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1537-46.
14. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
15. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the Disease-Free Interval in Surgically Treated Rectal Carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72.
16. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective Surgical Adjuvant Therapy for High-Risk Rectal Carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
17. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
18. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27:5124-30.
19. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer:The Lyon R90-01 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396.

20. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, Coco C, Romano M, Mantello G, Palazzi S, Mattia FO, Friso ML, Genovesi D, Vidali C, Gambacorta MA, Buffoli A, Lupattelli M, Favretto MS, La Torre G. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 99-107
21. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro U, Silva E Sousa AH, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 90-99; discussion 99-101
22. Wiig JN, Larsen SG, Dueland S, Giercksky KE. Clinical outcome in patients with complete pathologic response (pT0) to preoperative irradiation/chemo-irradiation operated for locally advanced or locally recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 92: 70-75
23. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, Calvo FA, García-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermans K, Mohiuddin M, Pucciarelli S, Small W Jr, Suárez J, Theodoropoulos G, Biondo S, Beets-Tan RG, Beets GL. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11:835-44.
24. Mehta VK, Cho C, Ford JM, Jambalos C, Poen J, Koong A, Lin A, Bastidas JA, Young H, Dunphy EP, Fisher G. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 132-137
25. Yoon SM, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Koom WS, Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Park JG. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1167-1172
26. Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, Bouvier V, Levillain R, Ruiz A, Lantieri O, Launoy G, Guittet L."A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening". *Gastroenterology* 2013;144(5):918-925
27. Weisenberg E. TNM staging of colorectal carcinoma (AJCC 8th edition).Pathology Outlines.com website.
<http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorstaging8ed.html>.Accessed February 28th, 2020.

28. Healy MA, Thirumurthi S, You YN. Screening high-risk populations for colon and rectal cancers. *J Surg Oncol.* 2019;120:858-863
29. Willett WC. Diet and cancer: an evolving picture. *JAMA.* 2005;293(2):233-234
30. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16 (16):1599-1600.
31. Majek, O., Gondos, A., Jansen, L., Emrich, K., Holleczeck, B., Katalinic, A., ... & Brenner, H. (2012). Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *British journal of cancer*, 106(11), 1875-1880
32. Majek O, et al. “Sex differences in colorectal cancer survival: population based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany.” *PloS one* 8.7(2013):e68077
33. <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics> ; 01.03.2020
34. Manegold P, Taukert J, Neeff H, Fichtner-Feigl S, Thomusch O. The minimum distal resection margin in rectal cancer surgery and its impact on local recurrence- A retrospective cohort analysis. *International Journal of Surgery* 2019 ;69:77-83
35. Liu Q, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study. *Cancer Med.* 2018;7(8):3673–3681. doi:10.1002/cam4.1662
36. Compton, Carolyn C., et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine* 124.7 (2000): 979-994.)
37. K. Shirouzu, H. Isomoto, T. Kakegawa, Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer, *Am. J. Surg.* 165 (1993) 233e237.
38. H. Ueno, K. Hase, H. Mochizuki, Criteria for extramural perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer, *Br. J. Surg.* 88 (2001) 994e1000.
39. J. Betge, M.J. Pollheimer, R.A. Lindtner, et al., Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting, *Cancer* 118 (2012) 628e638.
40. C. Liebig, G. Ayala, J. Wilks, et al., Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.* 27 (2009) 5131e5137.

41. E.M. Poeschl, M.J. Pollheimer, P. Kornprat, et al., Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer, *J. Clin. Oncol.* 28 (2010) e358e360.
42. Fujiwara T, Stolker JM, Watanabe T, et al. Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. *Am J Pathol.* 1998;153:1063–1078
43. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58:5248–5257
44. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:153–162.
45. Samowitz WS, Curtin K, Wolff RK, et al. Microsatellite instability and survival in rectal cancer. *Cancer Causes Control.* 2009;20:1763–1768.
46. Hasan S, Renz P, Wegner RE, Finley G, Raj M, Monga D, McCormick J, Kirichenko A. Microsatellite instability (MSI) as an independent predictor of pathologic complete response (PCR) in locally advanced rectal cancer: a National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Annals of surgery.* 2020 Apr 1;271(4):716-23.
47. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-20.
48. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1114–1123
49. Luzietti E, Pellino G, Nikolau S, Qiu S, Mills S, Warren O, Tekkis P, Kontovounisios C. Comparison of guidelines for the management of rectal cancer. *BJS Open* 2018;2:433-451
50. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Fares MC, Rosetto ME, Mantini G, Morganti AG, Barbaro B, Cogliandolo S, Nuzzo G. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and

sphincter preservation in three consecutive studies. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001 Oct 1;51(2):371-83.

51. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *The Lancet*. 2009 Mar 7;373(9666):811-20.

52. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Annals of surgery*. 2007 Nov 1;246(5):693-701.

53. Kuo LJ, Chiou JF, Tai CJ, Chang CC, Kung CH, Lin SE, Hung CS, Wang W, Tam KW, Lee HC, Liang HH. Can we predict pathologic complete response before surgery for locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy?. *International journal of colorectal disease*. 2012 May 1;27(5):613-21.

54. Suzuki T, Sadahiro S, Tanaka A, Okada K, Okamura H, Machida T. Prediction of histologic regression on the basis of colonoscopic findings in patients with locally advanced middle and lower rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy. *Tokai J Exp Clin Med*. 2011 Dec 20;36(36):100-5

55. Gash KJ, Baser O, Kiran RP. Factors associated with degree of tumour response to neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer and subsequent corresponding outcomes. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017 Nov 1;43(11):2052-9.

56. Nagtegaal ID, Marijnen CAM. The future of TNM staging in rectal cancer; the era of neoadjuvant therapy. *Current Colorectal Cancer Reports* 2008;4:147–54

57. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJ, Martijn H, van den Brule AJ, Nieuwenhuijzen GA, van Krieken JH, Nagtegaal ID. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2007 Nov 15;13(22):6617-23.

58. Fernández-Aceñero MJ, Muñoz LE, Varela JS, Sánchez JA, del Arco CD, Paredes BG, Largo SC, del Puerto Nevado L. Prognostic influence of histopathological regression patterns in rectal adenocarcinoma receiving neoadjuvant therapy. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2017 Feb;8(1):49.

59. Bengulescu I, Radu P, Iorga C, Bratucu M, Pasnicu C, Garofil D, Popa F, Strambu V. Parameters for Predicting Tumour Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Rectal Cancer. Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990). 2020 May 1;115(3):365-72.

60. Bengulescu I, Radu P, Iorga C, Bratucu M, Pasnicu C, Garofil D, Popa F, Strambu V. The Value of Endoscopy as a Predictive Factor when Evaluating the Clinical Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Rectal Cancer. Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990). 2020 May 1;115(3):373-9.

Lucrări științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate cotate BDI:

Bengulescu I, Radu P, Iorga C, Bratucu M, Pasnicu C, Garofil D, Popa F, Strambu V. Parameters for Predicting Tumour Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Rectal Cancer. Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990). 2020 May 1;115(3):365-72. <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2020-3-365.pdf>

Bengulescu I, Radu P, Iorga C, Bratucu M, Pasnicu C, Garofil D, Popa F, Strambu V. The Value of Endoscopy as a Predictive Factor when Evaluating the Clinical Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Rectal Cancer. Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990). 2020 May 1;115(3):373-9. <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2020-3-373.pdf>