

**“CAROL DAVILA” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY,
BUCHAREST
DOCTORAL SCHOOL
MEDICINE**



HABILITATION THESIS
„NEW FRONTIERS IN MALIGNANT TUMORS”

CANDIDATE:
LECTURER BÎRLĂ RODICA DANIELA, MD, PhD
FACULTATY OF MEDICINE
GENERAL AND ESOPHAGAL SURGERY CLINIC
„SFÂNTA MARIA” CLINIC HOSPITAL BUCHAREST

2023

1.1. Rezumat

Cuprinzând un grup de boli complexe și heterogene, cancerul continuă să fie o provocare pentru pacienți și pentru sistemele de sănătate din întreaga lume. Astfel, este de o importanță vitală dezvoltarea unor strategii avansate de diagnostic precoce și tratament care ar putea reduce tendințele ratelor de morbiditate și mortalitate asociate cancerului. Prin identificarea factorilor de predicție și prognostic rezultată din cercetarea clinică se aduc contribuții importante managementului pacientului cu cancer.

Diagnosticul corect al unei neoplazii poate fi dificil, diferențierea unei tumori primare de o leziune metastatică este esențială în conduita terapeutică. Predilecția metastazei gastrice de la un cancer de sân lobular invaziv este un subiect care a suscitat de-a lungul timpului diverse presupuneri. Metastazele gastrice ale cancerului de sân lobular sunt neobișnuite și pot fi diagnosticate după o perioadă lungă de timp de la diagnosticul tumorii primare. Scopul unui studiu a fost de a revizui cunoștințele actuale cu privire la metodele actuale de diagnostic și tratament al metastazelor gastrice ale cancerului de sân, concluzionând că introducerea unui protocol de supraveghere endoscopică pentru pacientele cu cancer de sân lobular ar putea fi o propunere pentru detectarea precoce a metastazelor gastrice care să permită o terapie adecvată.

Studiul markerilor tumorali și implicațiile acestora în diagnosticul și tratamentul tumorilor maligne este o preocupare științifică actuală. Unul dintre markerii biologici actuali ale caracterizării micromediului tumoral este reprezentat de identificarea expresiei imunohistochimice a PDL-1 și PDL-2 în vederea utilizării imunoterapiei la pacienții cu tumori maligne. Într-un studiu, am evaluat caracteristicile expresiei PD-L1, gradul de infiltrare tumorală a celulelor T CD8+ și a celulelor T CD4/CD25+ (Tregs) și relația lor în carcinomul esofagian, într-o cohortă de 14 pacienți cu cancer scuamos de esofag înainte de tratamentul neoadjuvant. Am concluzionat că PD-L1 este exprimat în tumori cu densități mai mari de celule T CD8+ și mai mici de celule CD4/CD25 pozitive (Tregs), sugerând că prognosticul mai bun asociat cu pozitivitatea PD-L1 s-ar putea datora suprimării Tregs CD4/CD25+, mai degrabă decât activarea celulelor T CD8+.

O altă preocupare actuală în cercetarea fundamentală este reprezentată studiarea carcinogenezei. În timpul tranziției de la epiteliu la mezenchim (EMT) celulele tumorale încep să-și piardă expresia E-cadherinei, un eveniment care duce la reducerea adeziunii celulare. Acest lucru este paralel cu nivelurile ridicate de expresie ale markerului mezenchimal Vimentin. Pe lângă faptul că servește ca și cadru funcțional și morfologic pentru invazia țesuturilor și metastazele, EMT este, de asemenea, un obstacol în succesul terapiei cancerului, fiind un proces pivot în heterogenitatea tumorii și rezistența la terapie. Astfel am

realizat un studiu de evaluare a expresia markerilor acestui proces de tranzitie, Vimentin și E-cadherin și a corelației cu parametrii clinicopatologici în adenocarcinomul colorectal. În speranța de a înțelege mai bine relația dintre celulele stem și acest proces de tranzitie am evaluat expresia OCT3/4 în comparație cu markerii EMT și parametrii clinicopatologici. Am demonstrat că expresia Vimentinei și pierderea expresiei E-cadherinei sunt corelate în mod independent cu caracteristici clinicopatologice recunoscute drept factori de prognostic. OCT-4 este, de asemenea, a fost foarte exprimat în țesutul tumoral și este un potențial biomarker al tranziției epiteliale la mezenchimale.

Atunci cand tratamentele endoscopice nu pot fi aplicate în tumorile precoce, este indicată esofagectomia minim invazivă. Tranziția de la esofagectomia deschisă la Ivor Lewis la chirurgia minim invazivă a fost efectuată treptat prin abordări hibride, iar într-un review am prezentat o comparație a variantelor actuale de esofagectomie Ivor Lewis minim invazivă. Am ajuns la concluzia că există o schimbare continuă a variantelor tehnice: înlocuirea procedurilor de sutură manuală Endostich cu alte tipuri noi de suturi, abandonarea staplerelor circulare de 25 mm din cauza frecvenței stricturilor anastomotice, utilizarea cu succes a staplerelor liniare pentru anastomoză, abandonarea procedurilor de condiționare ischemică și piloroplastie, utilizarea tot mai frecventă a evaluării intraoperatorii a vascularizației tubului gastric cu indocianin-green, toate acestea fiind determinate de căutarea variantei cu cele mai bune rezultate postoperatorii imediate și pe termen lung.

Rolul tratamentului multimodal în tumorile maligne este bine cunoscut. Aplicarea tratamentului neoadjuvant în diferite tumori maligne s-a dovedit că îmbunătățește prognosticul, în special la pacienții care au un răspuns bun după această terapie, dar și că influențează rezultatele imediate postoperatorii. Există o preocupare actuală de a identifica criteriile de selecție a pacienților pentru acest tip de management, prin urmare am efectuat mai multe studii în această direcție.

Adenocarcinomul de joncțiune esogastrică este mai frecvent în Occident. Chimioterapia preoperatorie sau chimioradioterapie se efectuează pentru boala avansată local. Studii recente sugerează rate mai mari de rezecție curativă și rate reduse de recidivă locală la pacienții cu combinație neoadjuvantă de chimioterapie și radioterapie. Am efectuat un studiu pentru a prezenta starea actuală a managementului adenocarcinomului de joncțiune esogastrică local avansat. Pentru pacienții cu boală local avansată fără metastaze la distanță, cel mai frecvent

tratament este radiochimioterapiei neoadjuvante, urmat de rezecție și limfadenectomie, iar stratificarea pacienților pe baza profilului molecular va permite alegerea terapiei țintă.

Influența radiochimioterapiei neoadjuvante asupra rezultatelor postoperatorii imediate și pe termen lung la pacienții cu adenocarcinoame ale joncțiunii esofagogastrice local avansate. Scopul unui studiu a fost de a evalua impactul tratamentului neoadjuvant asupra rezultatelor postoperatorii imediate și pe termen lung la pacienții cu adenocarcinom al joncțiunii esogastrice. Concluzia a fost că radiochimioterapia neoadjuvanta nu a influențat statistic morbiditatea postoperatorie, spre deosebire de mortalitatea postoperatorie, iar supraviețuire la distanta a fost similara în cadrul tratamentului multimodal indiferent de momentul aplicării radiochimioterapiei ca tratament neoadjuvant sau adjuvant. În același context, am prezentat un studiu de caz al unui pacient de 43 de ani cu răspuns terapeutic complet după tratamentul neoadjuvant pentru adenocarcinom de joncțiune esogastrică de tip Siewert I și cu o evoluție particulară în timpul tratamentului neoadjuvant, dar foarte bună postoperatorie.

Terapia sistemică primară este prima armă folosită și în lupta împotriva cancerului de sân, iar răspunsul la schemele de chimioterapie utilizate în prezent este cheia abordării chirurgicale conservatoare. Obiectivul unui studiu a fost de a analiza eficiența tratamentului prin evaluarea răspunsului anatomopatologic pe piesa de rezecție chirurgicală. S-a observat că toate cazurile care au ajuns la răspuns patologic complet au beneficiat de terapii pe bază de antracicline și niciunul dintre cei care au primit ciclofosfamida nu a avut un răspuns complet. Terapia cu trastuzumab a contribuit la atingerea răspunsului complet la mai puțin de 30% din cazurile HER2+. Administrarea secvențială de taxani după regimurile pe bază de antracicline nu a crescut rata de răspuns, asocierea dintre taxani și boala reziduală semnificativă pe specimenul de rezecție chirurgicală fiind dovedită statistic.

Aplicarea terapiilor moderne necesită cercetări fundamentale asupra diferitelor clase de substanțe. Oamenii de știință s-au concentrat pe crearea de vehicule performante de livrare a agenților anticancer. Printre materialele posibile, ciclodextrinele (CD) au atras un interes din ce în ce mai mare în ultimii câțiva ani, ducând la apariția unor nanomedicamente antitumorale promițătoare. Abordând structura lor chimică avantajoasă, ușurința de modificare, originea naturală, biocompatibilitatea, imunogenitatea scăzută și disponibilitatea comercială, cercetătorii au investigat formulări terapeutice bazate pe CD împotriva multor tipuri de cancer. În acest sens, într-o lucrare, am prezentat proprietățile de interes ale CD-urilor pentru proiectarea nanopurtătorilor performanți, revizuind în continuare unele dintre cele mai recente aplicații potențiale ale sistemelor de livrare bazate pe CD în managementul cancerului.

Intervențiile chirurgicale la nivelul tubului digestiv sunt adesea complexe, necesitând suturi digestive care generează morbiditate și mortalitate postoperatorie. Una dintre preocupările principale ale cercetării vizează identificarea factorilor de risc ai fistulelor anastomotice după intervenții majore la esofag. Rata mortalității postesofagectomie rămâne ridicată datorită complexității procedurii. Recent s-au făcut progrese semnificative în tehnicile chirurgicale, administrarea fluidelor intraoperatorii și îngrijirea postoperatorie. Fistulele esofagiene postoperatorii sunt una dintre cauzele majore de mortalitate și morbiditate postoperatorie. Scopul unui studiu a fost de a revizui cunoștințele actuale despre metodele actuale de diagnostic și management al fistulelor esofagiene postoperatorii. Concluzia studiului a fost ca diagnosticul precoce și stabilirea unei terapii optime pentru abordarea defectului anastomotic și a stării biologice a pacientului sunt condiții obligatorii pentru rezolvarea acestei complicații postoperatorii. Pentru majoritatea pacienților este suficientă terapia endoluminală endoscopică, dar în caz de eșec este necesară reintervenția chirurgicală.

Fistulele anastomotice după intervenția chirurgicală pentru cancerul esofagian, rămân o provocare atât pentru chirurg, cât și pentru gastroenterolog. Scopul unui studiu a fost de a evidenția rolul stentării esofagiene în managementul scurgerilor după esofagectomie pentru afecțiunile maligne. Beneficiile stentului esofagian în gestionarea fistulelor anastomotice includ sigilarea fistulei și permiterea nutriției orale, ducând la vindecarea definitivă.

Participarea la studii multicentrice (OGAA, TENTACLE) a permis obținerea unor rezultate care au fost diseminate prin publicarea mai multor articole. Fistula anastomotică (AL) este o complicație frecventă, dar severă, după esofagectomie, iar peste 10% dintre pacienții cu AL decedează. Deoarece sunt cunoscuți diferiți factori de prognostic ai AL, dar lipsește un instrument care să prezică mortalitatea după AL. Într-un studiu am propus dezvoltarea unui model de predicție pentru mortalitatea postoperatorie la pacienții cu AL după esofagectomie. S-a concluzionat că modelul de predicție clinică propus combină factorii legați de pacient și cei legați de fistule pentru a prezice mortalitatea postoperatorie la 90 de zile la acești pacienți. Acest instrument ușor accesibil este util pentru clinicieni în timpul consilierii pacienților și familiilor acestora și poate ajuta la identificarea pacienților cu risc ridicat de deces postoperator.

Eșecul de salvare (FTR) este o modalitate de evaluarea a rezultatelor după esofagectomie și reflectă mortalitatea după complicații postoperatorii. Diferențele în FTR au fost asociate cu volumul de esofagectomii din cadrul unui centru. Cu toate acestea, lipsesc informații despre modul în care centrele gestionează complicațiile și obțin rezultatele acestora. Fistula anastomotică (AL) este un factor principal care contribuie la FTR. Printr-un

studiu am propus evaluarea diferențele de FTR după AL între centre și să identificam factorii care explică aceste diferențe. Am concluzionat că FTR mai scăzută în centrele cu volum mare în comparație cu centrele cu volum redus a fost explicată prin severitatea mai mică a fistulelor, mai puține readmisii la TI și disponibilitate mai mare a modalităților terapeutice pentru a reduce FTR după AL.

Complexitatea chirurgiei esofagiene și riscul semnificativ de morbiditate necesită ca esofagectomia să fie efectuată în principal de un chirurg consultant sau de un stagiar senior supravegheat de chirurgul consultant. Scopul unui studiu a fost de a determina impactul implicării rezidenților în esofagectomie asupra rezultatelor postoperatorii într-un cadru internațional multicentric. Implicarea rezidenților nu a fost asociată cu rezultate postoperatorii semnificativ inferioare pentru pacienții selectați supuși esofagectomiei. Rezultatele susțin implicarea continuă a rezidentului supravegheat în chirurgia cancerului esofagian.

În prezent, nu există dovezi care să caracterizeze rezultatele globale după intervenții chirurgicale majore pentru cancer, inclusiv cancerul esofagian. Prin urmare, un studiu și-a propus să caracterizeze impactul țărilor cu venituri mari (HIC) față de țările cu venituri mici și medii (LMIC) asupra rezultatelor după esofagectomie pentru cancerul esofagian. S-a concluzionat că esofagectomiile în LMIC au fost asociate în mod independent cu o mortalitate postoperatorie mai mare la 90 de zile, reflectând probabil un eșec de salvare a acestor pacienți după esofagectomie, în ciuda unor rate similare de fistule anastomotice și de complicații majore.

Cercetările în chirurgia de urgență a cancerului de colon s-au concentrat pe identificarea factorilor de risc pentru rezultatele imediate postoperatorii. Chirurgia de urgență a cancerului colorectal este recunoscută ca fiind asociată cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate. Reprezintă un sfert din totalul operațiilor colorectale, cu rate de mortalitate de 10-25% și o morbiditate de 30-50%, indiferent de grupa de vârstă. Mai multe studii au arătat că morbiditatea și mortalitatea postoperatorie sunt semnificativ mai mari la pacienții cu intervenții chirurgicale de urgență comparativ cu cei cu operații electivă. Într-un studiu am propus o nomogramă eficientă de predicție a complicațiilor postoperatorii, pentru a îmbunătăți rezultatele. Identificarea comorbidităților preexistente, a stării de performanță ECOG și a valorilor unor teste de sânge specifice sunt date care pot fi obținute cu ușurință și pot fi incluse în nomograma propusă. Dacă scorul obținut din nomograma este mare, se recomandă insistent să se limiteze durata intervenției chirurgicale, sau dacă este posibil, pacientul trebuie să fie orientat către o altă strategie terapeutică.

Intervenția chirurgicală de urgență pentru cancerul de colon obstructiv (OCC) este însoțită de rate crescute de mortalitate postoperatorie, ceea ce necesită utilizarea unor scoruri mai precise pentru stratificarea riscului. Scopul unui studiu a fost de a evalua performanța predictivă a mortalității postoperatorii a calculatorului de risc chirurgical (SRC) și scorul AFC/OCC și de a crea un scor pentru stratificarea riscului. Am ajuns la concluzia că stratificarea riscului de mortalitate postoperatorie cu ajutorul Scorului de Mortalitate - Clinica Spitalul Județean de Urgență Galați/OCC ar putea oferi asistență de încredere în luarea deciziilor de management chirurgical (intervenție chirurgicală imediată sau amânarea acesteia pentru reducerea acestui risc prin corectarea factori de risc ai scorului), optimizarea îngrijirii postoperatorii și informarea adecvată a pacienților și a membrilor familiei.

Cercetarea factorilor de prognostic pentru diferite tumori maligne a inclus markeri tumoral (KRAS), markeri ai inflamației sistemice, precum și factori clinico-paraclinici. Terapia modernă a cancerului colorectal (CRC) utilizează agenți terapeutici adjuvanți și neoadjuvanți, o parte dintre ei având o acțiune anti-angiogenă. Efectul lor benefic poate fi anulat de unele mutații ale genelor, care interferează în căile de transducție a semnalului. Una dintre cele mai frecvente mutații de activare are loc în gena KRAS. Am evaluat mutațiile KRAS prin două metode moleculare, într-un grup de pacienți cu urmărire până la 144 de luni, urmărindu-se stabilirea eventualelor corelații între prezența mutațiilor și evoluția pacienților. Am ajuns la concluzia că tipul de mutații KRAS poate avea implicații prognostice la pacienții cu CRC. Mutațiile codonului 13 sunt asociate cu o supraviețuire redusă semnificativă statistic, indiferent de stadiile TNM și de tipurile histologice.

Răspunsul inflamator joacă un rol critic în carcinogeneză. Există scoruri recente bazate pe răspunsul inflamator sistemic, cum ar fi raportul neutrofile/limfocite (NLR), raportul trombocite/limfocite (PLR), raportul limfocite/monocite (LMR), care s-a dovedit a avea valoare prognostică la pacienții cu cancer. Aceste scoruri permit identificarea pacienților care vor avea un răspuns slab la tratament și o supraviețuire slabă. Scopul studiului nostru a fost de a evalua rolul prognostic al NLR, PLR, LMR și PNI în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung la pacienții cu cancer colorectal, operat în caz de urgență. Valoarea crescută a PLR a fost un factor de risc independent, în timp ce valorile crescute ale LMR și PNI au fost factori de supraviețuire independenți de protecție.

Prin înțelegerea unei mici parti din complexitatea pacientului cu cancer în urma unui cercetari clinice sau fundamentale se aduce un aport important în dezvoltarea cunoașterii actuale.