

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

**Metode statistice predictive de supraviețuire în neoplaziile
colonice**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. Dr. Pătrașcu Traian

Student-doctorand:

IACIU ION CRISTIAN

2024

CUPRINS

Listă abrevieri

Introducere	1
--------------------------	---

I. PARTEA GENERALĂ

1. Epidemiologie	4
2. Factori de risc	8
3. Factori protectori	14
4. Rolul markerilor de inflamație sistemică în prognosticul cancerului colorectal	18

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

5. Ipoteza de lucru și obiective generale	28
5.1 Motivatia subiectului studiat si ipoteza de lucru	28
5.2 Scopul si obiectivele lucrarii de doctorat	28
6. Metodologia generala a lucrarii-alcatuirea bazei de date si analiza statistica	30
6.1 Aspecte generale	30
6.2 Criterii de selecție a pacienților	31
6.3 Materiale și metode	32
6.4 Analiza statistică a rezultatelor	33
7. Rolul dinamicii celulelor imune ca factor prognostic în cancerul colorectal	34
7.1. Introducere, ipoteza de lucru si obiective specifice	34
7.2. Materiale si metode	34
7.3 Analiză statistică	35
7.4. Rezultate	35
7.5. Discuție	40
8. Rolul markerilor inflamatori, statusului nutrițional și încărcăturii tumorale ca factor prognostic în cancerul colorectal: Scorul Imun Gustave Roussy (GRIm-Score) ca scor prognostic și predictiv în cancerul colorectal metastatic	43
8.1. Introducere, ipoteza de lucru si obiective specifice	43
8.2. Materiale si metode	44
8.3. Rezultate	45

8.4. Discuție	46
9. Elaborarea și validarea scorului prognostic SPCC pe baza caracteristicilor clinicopatologice analizate.	63
9.1. Introducere, ipoteza de lucru și obiective specifice	63
9.2. Materiale si metode.....	65
9.3. Rezultate	65
9.4. Discuție	66
10. Contribuții personale și concluzii	81
Bibliografie	82

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Teza de doctorat este structurată în două părți. Partea generală este alcătuită din patru capitole, în care sunt prezentați factorii de risc și factorii protectori cunoscuți pentru cancerul colorectal. De asemenea, sunt prezentate o serie de scoruri prognostice relevante pentru lucrarea de față. Partea de contribuții personale include rezultatele celor trei studii efectuate pe parcursul cercetării doctorale.

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Epidemiologie

Cancerul colonic este o patologie frecvent întâlnită, cu o mortalitate ridicată, influențată de factori genetici și de mediu. Incidența sa variază în funcție de sex, geografie și stil de viață, fiind mai frecventă la bărbați și la pacienții de culoare. În ultimele decenii, localizările cancerelor colonice s-au mutat predominant spre colonul proximal, posibil din cauza metodelor actuale de screening care detectează mai bine polipii adenomatoși din colonul distal [1,2].

Vârsta avansată este un factor de risc major pentru cancerul colonic, incidența crescând semnificativ după 40 de ani și atingând un vârf între 40 și 50 de ani. Recent, s-a observat o creștere anuală a incidenței la persoanele sub 50 de ani în Statele Unite, sugerând o combinație de factori genetici, de mediu și stil de viață, cu sindroamele genetice ereditare contribuind la aproximativ 35% din cazuri [3]. Deși metodele de screening au îmbunătățit diagnosticul precoce și au redus mortalitatea prin cancer colonic în multe țări, supraviețuirea la 5 ani variază semnificativ în funcție de stadiul bolii, fiind mult mai scăzută în cazurile de metastaze.

Capitolul 2. Factori de risc

Factorii genetici și de mediu pot crește riscul dezvoltării cancerelor colonice, însă majoritatea acestor cancere sunt sporadice, nu familiale [4]. Factorii de risc pentru cancerul colonic pot fi clasificați în factori de risc înalt, care influențează semnificativ recomandările de screening, factori de risc intermediar care pot influența recomandările de screening și factori cu

risc scăzut care nu modifică recomandările de screening. Printre factorii de risc înalt se numără sindroamele genetice ereditare, antecedentele personale sau familiale de cancere colonice sau polipi adenomatoși, bolile inflamatorii intestinale și radioterapia abdomino-pelvină. Sindroamele genetice cum ar fi polipoza adenomatoasă familială și sindromul Lynch, deși responsabile pentru un procent mic din totalul cancerelor colonice, necesită consiliere genetică și screening intensiv [5].

Vârsta, rasa, sexul, acromegalia, transplantul renal și alți factori precum obezitatea, diabetul, consumul de carne roșie, alcool și tutun sunt factori de risc care pot influența, într-o măsură variabilă, riscul de cancer colonic, dar nu modifică în mod direct recomandările de screening. Obezitatea și diabetul, de exemplu, sunt asociate cu un risc crescut de neoplasm colonic, iar consumul de carne roșie și mezeluri este considerat potențial carcinogen. De asemenea, terapia de deprivare androgenică și colecistectomia sunt asociate cu un risc crescut de cancer colonic. Este esențial ca pacienții cu factori de risc cunoscuți să fie identificați și monitorizați adecvat pentru a permite detectarea precoce și tratamentul eficient al cancerului colonic.

Capitolul 3. Factori protectori

Scăderea riscului de cancer colonic este asociată cu diverși factori, inclusiv activitatea fizică regulată, alimentația, utilizarea antiinflamatoarelor non-steroidiene (AINS) și terapia hormonală la femei. Activitatea fizică poate reduce riscul de cancer proximal și distal cu aproximativ 27%, respectiv 26%. O dietă bogată în fructe, legume și fibre, precum și consumul de calciu, vitamina D și acizi grași omega-3 pot avea efecte protectoare, deși studiile sunt uneori contradictorii. În plus, administrarea regulată de aspirină sau alte AINS poate reduce riscul de adenome și cancer colorectal cu 20-40%, iar terapia hormonală în post-menopauză oferă protecție suplimentară la femei [6,7].

Alți factori dietetici și suplimente, precum vitamina B6, magneziul, usturoiul și cafeaua, au fost asociați cu un risc redus de cancer colonic, deși dovezile nu sunt întotdeauna consistente. Utilizarea de medicamente precum erlotinib și statine a arătat rezultate variabile în prevenirea cancerului colorectal, iar rolul protector al bisfosfonaților și al inhibitorilor angiotensinei II este încă în studiu. Antioxidanții și acidul folic, deși s-au sugerat ca având efecte protectoare, nu au demonstrat încă o legătură clară și consistentă în prevenția adenoamelor colorectale. Aceste

descoperiri subliniază importanța unei abordări echilibrate și integrate în prevenirea cancerului colonic.

Capitolul 4. Rolul markerilor de inflamație sistemică în prognosticul cancerului colorectal

Răspunsul imun al gazdei joacă un rol esențial în prognosticul diferitelor tipuri de cancer, inclusiv cancerul colorectal. Infiltratele limfocitare tumorale (TIL), în special celulele T CD8+ și CD45RO+, au fost asociate cu un prognostic favorabil, reflectând stadii mai precoce ale bolii și o supraviețuire îmbunătățită a pacienților. În cancerul colorectal, densitatea crescută a celulelor T reglatoare (CD4+CD25+) s-a dovedit a avea o semnificație prognostică robustă, superioară infiltrării celulelor CD8+ și CD45RO+. Aceste infiltrate limfoide sunt corelate cu instabilitatea microsatelitară (MSI), un indicator al mutațiilor în genele de reparare a erorilor de replicare (MMR), și au fost identificate ca factori prognostici independenți. În cazul carcinomului medular, un subtip de CRC asociat cu sindromul Lynch, atât statutul MSI-H cât și infiltrarea limfocitară intratumorală sunt factori de prognostic pozitiv [8-10].

Imunoscore-ul este un instrument de cuantificare a infiltratului imun in situ în cancerul colorectal, evaluând limfocitele CD3+ și celulele T citotoxice CD8+ în centrul tumorii și la frontul de invazie tumorală. Acesta oferă o valoare prognostică independentă, fiind validat pentru cancerul de colon în stadiile II și III, și este util în identificarea pacienților cu risc de recidivă, influențând deciziile clinice legate de supraveghere și tratament adjuvant [11]. Imunoscore-ul se alătură altor biomarkeri inflamatori, precum Glasgow Prognostic Score (GPS) și modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), care integrează răspunsul inflamator sistemic pentru a prezice supraviețuirea pacienților cu CRC. Scorul GPS/mGPS se bazează pe nivelurile serice de CRP și albumină, fiind un factor prognostic semnificativ pentru supraviețuire, corelat cu malnutriția și sarcopenia în CRC [12].

Raportul neutrofile/limfocite (NLR) este un alt marker prognostic important, reflectând echilibrul între starea inflamatorie pro-tumorală și răspunsul imun anti-tumoral [13]. NLR este calculat prin împărțirea numărului absolut de neutrofile la cel de limfocite, și a fost asociat cu supraviețuirea pacienților cu CRC. Deși NLR-ul preoperator este un predictor simplu și popular al supraviețuirii și recurenței bolii, combinarea acestuia cu GPS/mGPS într-un model prognostic nou s-a dovedit a fi superioară. NLR-ul crescut preoperator și postoperator a fost corelat cu

prognosticul slab și recurența rapidă a tumorii după metastazectomie. În CRC metastatic nerezecabil, un NLR crescut a fost asociat cu un răspuns slab la chimioterapia paliativă și o supraviețuire globală redusă. Astfel, monitorizarea NLR, împreună cu alți markeri inflamatori, poate oferi o imagine cuprinzătoare a răspunsului inflamator și a prognosticului în cancerul colorectal.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 5: Ipoteza de lucru și obiective generale

Motivația studiului și ipoteza de lucru:

Scopul principal al tezei a fost dezvoltarea și validarea unui scor prognostic și predictiv pentru pacienții cu cancer de colon sub tratament oncologic.

Scopuri secundare:

- Confirmarea rolului scorurilor inflamatorii existente.
- Analizarea caracteristicilor clinice și paraclinice ale pacienților cu cancer colonic.
- Selectarea variabilelor relevante pentru supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS).
- Evaluarea parametrilor clinico-biologici și corelațiile lor cu PFS/OS.

Întrebări cheie abordate în studiu:

1. Există parametri clinico-biologici semnificativi pentru PFS/OS în cancerul de colon?
2. Care sunt intervalele prag ale acestor parametri?
3. Se poate elabora un scor prognostic folosind acești parametri?
4. Este scorul prognostic valid pe un lot separat de pacienți?
5. Este scorul relevant atât pentru PFS cât și pentru OS?
6. Markerii prognostici elaborați până în prezent pot fi validați pe populația de pacienți inclusă în studiu?

Direcții de cercetare:

- Studiul 1: Dinamica imunitară în progresia și răspunsul la chimioterapie în cancerul de colon.
- Studiul 2: Markerii inflamatori, status nutrițional și încărcătură tumorală ca factori prognostici în cancerul colorectal.
 - Scorul Imun Gustave Roussy (GRIm-Score) ca scor prognostic și predictiv în cancerul colorectal metastatic.
- Studiul 3: Elaborarea și validarea scorului prognostic SPCC pe baza caracteristicilor clinicopatologice analizate.

Capitolul 6: Metodologia generală a cercetării - alcătuirea bazei de date și analiza statistică

În acest capitol prezentat îndeplinirea obiectivelor prin intermediul celor 3 studii doctorale: primul studiu prezentat în capitolul 6, răspunde întrebărilor cheie 1,2 și 5; al doilea studiu prezentat în capitolul 7 răspunde întrebării cheie 6; iar al treilea studiu prezentat în capitolul 8 răspunde întrebărilor cheie 3 și 4.

Au fost prezentate criteriile de includere și excludere aplicate pacienților incluși în studii. Au fost prezentate variabilele de interes și testele statistice aplicate.

Capitolul 7: Rolul dinamicii celulelor imune ca factor prognostic în cancerul colorectal

Introducere:

Rolul sistemului imunitar în patogenia și răspunsul antitumoral al cancerului a fost intens studiat . Cercetările au arătat o legătură între factorii inflamatori din micromediul tumoral și dimensiunea, rata de creștere și metastazele tumorii . Inflamația cronică este asociată cu un risc crescut de cancer colorectal (CRC), mai ales la pacienții cu boală inflamatorie intestinală . Markerii răspunsului inflamator, cum ar fi citokinele, proteina C reactivă (CRP), Scorul Prognostic Glasgow și raporturile neutrofile/limfocite (NLR) și trombocite/limfocite (PLR), au relevat valoare prognostică în diferite tipuri de tumori solide . NLR, în special, a fost identificat ca un factor de prognostic independent pentru supraviețuirea globală și fără progresie [14,15] . Cu toate acestea, nu a fost încă integrat în modelele predictive acceptate.

Metode:

195 de pacienți cu CRC stadiul II-IV au fost incluși în acest studiu, toți fiind tratați și urmăriți la Spitalul de Urgență Elias între 2014 și 2022. Pacienții cu stadiul III și IV au primit chimioterapie pe bază de 5-FU, în timp ce cei cu risc crescut în stadiul II au primit chimioterapie adjuvantă.

Criterii de includere și excludere:

- Diagnosticul pozitiv al CRC și stadializarea patologică precisă.
- Analiza preoperatorie a sângelui pentru HLG.
- Excluși au fost pacienții cu infecții active, status imunocompromis sau alte boli autoimune.

Calcularea NLR:

- NLR a fost calculat împărțind numărul absolut de neutrofile la cel de limfocite.
- NLR preoperator a fost determinat din probele de sânge obținute înainte de intervențiile chirurgicale.

Rezultate:

Studiul a examinat rolul neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) în prognosticarea pacienților cu cancer colorectal, implicând o cohortă de 195 de indivizi. Rezultatele au arătat că media NLR preoperatoriu a fost de $3,42 \pm 2,27$, cu o valoare mediană de 2,56 și un interval variabil între 1 și 11. Pragul optim identificat prin analiza curbei ROC pentru diferențierea între grupurile cu NLR ridicat (≥ 3) și scăzut (< 3) a fost de 3, cu o sensibilitate de 70,1% și o specificitate de 46,1%. Pacienții cu NLR ridicat au prezentat corelații semnificative cu mai mulți parametri clinicopatologici, inclusiv starea de performanță, stadiul clinic, adâncimea tumorii, localizarea tumorii (stânga versus dreapta), gradul de diferențiere al tumorii și nivelurile de CEA la diagnostic.

Analiza supraviețuirii a arătat că pacienții cu NLR ridicat au avut o rată semnificativ mai mică de progresie a bolii (3 ani PFS = 18,3%) în comparație cu cei cu NLR scăzut (3 ani PFS =

63,6%). De asemenea, supraviețuirea globală a fost semnificativ mai scăzută în grupul cu NLR ridicat (3 ani OS = 66,7%) comparativ cu cei cu NLR scăzut (3 ani OS = 79,1%). Analiza de regresie Cox a confirmat că NLR este un factor de risc independent pentru supraviețuire, alături de starea de performanță, adâncimea tumorii și stadiul TNM.

Un aspect important al studiului a fost evaluarea răspunsului la chimioterapie în funcție de NLR. Pacienții cu NLR scăzut au prezentat o rată semnificativ mai mare de răspuns favorabil la chimioterapie în comparație cu cei cu NLR ridicat. Aceasta sugerează că NLR poate servi ca un biomarker util pentru a ghida deciziile terapeutice în cancerul colorectal, ajutând la identificarea pacienților care ar putea beneficia cel mai mult de tratamentele intensive.

Rezultatele studiului subliniază importanța integrării NLR în practica clinică pentru o evaluare mai precisă a prognosticului și pentru o gestionare personalizată a pacienților. Utilizarea acestui biomarker ar putea contribui la o mai bună gestionare a tratamentului și la îmbunătățirea globală a rezultatelor în cancerul colorectal, permițând oncologilor să adapteze mai eficient strategiile terapeutice în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului și de severitatea bolii.

În concluzie, studiul demonstrează că NLR poate oferi informații semnificative și utile pentru prognosticarea și managementul pacienților cu cancer colorectal. Integrarea acestui biomarker în evaluarea clinică ar putea reprezenta un pas important în direcția personalizării tratamentului și îmbunătățirii calității vieții pacienților afectați de această formă severă de cancer.

Capitolul 8: Rolul markerilor inflamatori, statusului nutritional si încarcăturii tumorale ca factor prognostic în cancerul colorectal: Scorul Imun Gustave Roussy (GRIm-Score) ca scor prognostic și predictiv în cancerul colorectal metastatic

Introducere:

Cancerul colorectal (CRC) este una dintre cele mai comune și devastatoare forme de cancer la nivel global, reprezentând o provocare majoră pentru sistemul de sănătate publică. Începând cu anul 2020, CRC a ocupat locul trei în topul cancerelor diagnosticate la nivel mondial, cu peste 1,9 milioane de cazuri și aproape 935,000 de decese în același an. Previiziunile

indică o creștere alarmantă a numărului de cazuri noi și de decese până în 2040, subliniind necesitatea unor strategii îmbunătățite de diagnostic și tratament.

Progresele în chirurgia și îngrijirea medicală au contribuit la îmbunătățirea semnificativă a supraviețuirii prin detectarea precoce și intervenții terapeutice prompte. Totuși, pacienții cu CRC metastatic sau recurent se confruntă cu prognosticuri nefavorabile, iar eficacitatea tratamentelor rămâne limitată în aceste cazuri avansate. Identificarea biomarkerilor precum Scorul Imun Gustave Roussy (GRIm) [16], bazat pe nivelurile de LDH, raportul NLR și albumina serică, reprezintă o direcție promițătoare pentru personalizarea tratamentului și predicția răspunsului la terapie, în special în contextul utilizării inhibitorilor de checkpoint imun.

Studiile recente au subliniat importanța micromediului tumoral (TME) și interacțiunilor complexe dintre celulele canceroase și mediul lor circulant în evoluția și prognosticul CRC. Îmbunătățirea înțelegerii acestei dinamici ar putea conduce la dezvoltarea unor terapii mai eficiente și personalizate pentru pacienții cu CRC, adresând astfel provocările actuale și viitoare ale acestei boli devastatoare.

Metode:

În cadrul studiului retrospectiv realizat la Departamentul de Oncologie al Spitalului Universitar de Urgență Elias din București, România, între ianuarie 2014 și decembrie 2023, au fost incluși 173 de pacienți diagnosticați cu cancer colorectal metastatic (mCRC) în stadiul IV. Tratamentul acestora a constat în principal în chimioterapie paliativă, incluzând regimuri duble precum FOLFOX, FOLFIRI sau CAPEOX, și uneori regimuri triple ca FOLFOXIRI, cu adăugarea de bevacizumab pentru a combate angiogeneza tumorală. Pacienții cu tumori colon discendente și cu status RAS/BRAF sălbatic au primit adițional agenți anti-EGFR, cum ar fi cetuximab sau panitumumab, în combinație cu chimioterapia.

Criteriile de includere au stipulat diagnosticul confirmat de CRC prin evaluări histopatologice și imunohistochimice, utilizând clasificarea TNM a AJCC pentru stadializarea precisă. Imagistica clinică a fost efectuată pentru confirmarea metastazelor, iar biopsiile au fost realizate pentru leziunile suspectate neclarificate. Studiul a evaluat, de asemenea, punctajul GRIm-Score la pacienții cu mCRC, utilizând parametrii precum raportul neutrofile/limfocite (NLR), nivelurile de LDH și albumina serică pentru a estima prognosticul și răspunsul la tratament.

Analiza statistică a demonstrat asocierea semnificativă între punctajul GRIm-Score crescut și riscul de deces sau recurență la acești pacienți. Modelele de regresie Cox au fost folosite pentru a ajusta potențiali factori confundenți și pentru a evalua impactul acestor parametri asupra supraviețuirii globale și a supraviețuirii fără progresie. Rezultatele indică importanța biomarkerilor în personalizarea tratamentului și în predicția evoluției bolii la pacienții cu mCRC, subliniind necesitatea de a dezvolta strategii terapeutice mai precise și eficiente pentru această formă agresivă de cancer.

Rezultate:

Dintre cei 200 de pacienți inițiali, 173 au fost incluși în analiza finală. Majoritatea pacienților au fost bărbați (53,8%) cu o vârstă medie de 64,8 ani. Majoritatea au avut status mutațional MSS/pMMR (82,7%) și au primit diverse regimuri de chimioterapie în funcție de statusul mutațional RAS/BRAF și locația tumorii.

Analiza scorului GRIm (indice de risc genetic) la începutul tratamentului (GRImT0) a arătat că pacienții cu scoruri mai ridicate au avut o supraviețuire globală (mOS) semnificativ mai scurtă (22 luni) comparativ cu cei cu scoruri scăzute (29 luni). De asemenea, supraviețuirea fără progresie (mPFS) a fost afectată, cu pacienții cu scoruri ridicate GRImT0 având o durată mediană de PFS de 12 luni, în comparație cu cei cu scoruri scăzute, care au avut 16 luni.

În plus, variația scorului GRIm la 3 luni (GRIm Δ) a demonstrat că pacienții cu scoruri pozitive sau stabile au avut o supraviețuire globală semnificativ mai lungă (30 luni) față de cei cu scoruri negative (17 luni). Totuși, nu s-a observat o diferență semnificativă în timpul median de supraviețuire fără progresie între aceste grupuri.

Analiza stratificată în funcție de tratament a arătat că în cazul pacienților tratați cu chimioterapie dublă și agent anti-EGFR, cei cu scoruri ridicate GRImT0 au avut o supraviețuire globală semnificativ mai scurtă (24,1 luni) comparativ cu cei cu scoruri scăzute (36 luni). Această diferență a fost observată și în supraviețuirea fără progresie (9 luni pentru scoruri ridicate vs. 23 luni pentru scoruri scăzute).

Analiza multivariată a confirmat că GRImT0 și GRIm Δ sunt factori prognostici semnificativi pentru supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresie în rândul pacienților cu cancer colorectal metastatic tratați cu chimioterapie dublă și agent anti-EGFR, independent de

alți factori de prognostic, cum ar fi statusul mutațional RAS/BRAF, starea ECOG și markerii tumorali.

În concluzie, rezultatele acestei analize sugerează că scorurile GRImT0 și GRImΔ ar putea fi utile în gestionarea clinică a pacienților cu cancer colorectal metastatic pentru identificarea celor cu prognostic mai favorabil și selectarea adecvată a regimurilor de tratament.

Capitolul 9: Elaborarea și validarea scorului prognostic SPCC pe baza caracteristicilor clinicopatologice analizate.

Introducere:

În fiecare an, aproximativ 1,2 milioane de cazuri noi de cancer de colon sunt diagnosticate la nivel global, iar această boală provoacă aproximativ 500.000 de decese. Evoluția cancerului de colon variază considerabil între pacienți, ceea ce sugerează că prognosticul bazat exclusiv pe stadiul TNM poate fi suboptimal. În acest context, identificarea altor parametri prognostici devine crucială, incluzând caracteristicile clinicopatologice ale pacientului, precum vârsta, sexul, statusul de performanță, dar și caracteristicile tumorii, cum ar fi stadiul TNM, biomarkerii serologici și patologici, precum și mutațiile genetice. Variabilitatea în timpul de supraviețuire, chiar și în cazul pacienților cu caracteristici și stadii identice la diagnostic, sugerează implicarea unor variabile necunoscute în evoluția bolii.

Inflamația a fost identificată ca un factor semnificativ asociat cu progresia cancerului în diverse tipuri de cancer, inclusiv în cancerul colorectal. Mecanismele prin care inflamația poate influența progresia și metastazarea includ creșterea permeabilității vasculare, favorizarea infiltrării celulelor canceroase prin vasele limfatice și sanguine, și contribuția la aderența și invazia stromală. Interleukina-6 (IL-6), una dintre citokinele implicate în răspunsul inflamator, joacă un rol crucial prin stimularea sintezei proteinelor de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP), și prin efectele sale asupra producției de trombocite și recrutării neutrofilelor la nivel tumoral. În studii anterioare, inflamația asociată cancerului colorectal a fost confirmată ca fiind un marker important de prognostic, subliniind importanța raportului NLR în echilibrul dintre imunitatea innăscută și cea adaptativă.

În prezent, există mai multe scoruri prognostice validate pentru cancerul colorectal, cum ar fi Indexul Petersen și scorul Glasgow, care integrează criteriile patologice și biochimice pentru a

oferi o estimare mai precisă a prognosticului în stadiile specifice ale cancerului de colon. Aceste scoruri sunt fundamentate pe variabile cum ar fi invazia vasculară, statusul marginilor de rezecție și alte caracteristici patologice, precum și pe valori serologice relevante pentru progresia bolii. Rolul inflamației în evoluția cancerului colorectal a motivat inițierea acestui studiu, cu scopul de a dezvolta un scor prognostic ce utilizează markeri inflamatori precum NLR și PLR, împreună cu factori clinici și patologici relevanți pentru acest tip de cancer.

În concluzie, alături de statusul inflamator sistemic, starea funcțională evaluată prin ECOG este recunoscută ca un determinant crucial al prognosticului și toleranței tratamentului în oncologie. Aceste evaluări completează stadiul cancerului ca factori prognostici esențiali în cancerul colorectal, contribuind la o stratificare mai precisă a riscului și la adaptarea strategiilor terapeutice pentru fiecare pacient în parte. Prin integrarea acestor parametri într-un scor prognostic compozit, acest studiu urmărește să ofere un instrument eficient pentru ghidarea deciziilor clinice și pentru îmbunătățirea managementului pacienților cu cancer colorectal.

Metode:

Studiul a fost realizat în două faze distincte, implicând un total de 190 de pacienți diagnosticați cu cancer de colon și tratați la Spitalul Universitar de Urgență Elias din București în perioadele ianuarie 2014 - martie 2023 și ianuarie 2019 - decembrie 2023. În prima fază au fost incluși 125 de pacienți cu stadiul III-IV, tratați cu regimuri pe bază de 5-FU, iar cei cu stadiul II cu risc crescut de recurență sau MSS/pMMR au primit tratament oncologic. Faza a doua a implicat 65 de pacienți, tratați similar cu cei din prima fază. În această fază pacienții incluși au fost stratificați în funcție de scorul SPCC. Am evaluat OS și PFS în funcție de SPCC. Criteriile de includere au inclus diagnosticul cert de cancer de colon, stadializarea corectă patologică și imagistică, și hemoleucograma recoltată în intervalul specificat înaintea rezecției sau biopsiei tumorale.

Criteriile de excludere au constat în semne de infecție activă, utilizarea corticosteroizilor sau imunosupresoarelor înaintea recoltării hemoleucogramei, și prezența unei infecții acute cu mai puțin de 7 zile înaintea recoltării. După aplicarea acestor criterii, au rămas 110 pacienți eligibili pentru analiza statistică în cadrul elaborării și validării scorului de prognostic SPCC (Scor Prognostic în Cancerul de Colon).

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul software-ului SPSS v26.0. Au fost utilizate curbele caracteristice de operare a receptorului (ROC) pentru determinarea valorii optime pentru NLR. Caracteristicile pacienților și ale bolii au fost raportate folosind statistici descriptive. Diferențele între grupuri au fost evaluate utilizând teste statistice adecvate pentru variabilele categorice și continue. Timpul mediu de supraviețuire a fost evaluat cu ajutorul metodei Kaplan-Meier, iar distribuțiile de supraviețuire între grupuri au fost comparate utilizând testul log-rank.

Modelele de regresie Cox univariate și multivariate au fost folosite pentru a explora relația dintre scorul SPCC și riscul de deces sau recurență în rândul pacienților cu cancer colorectal. Aceste modele au permis ajustarea pentru potențiali factori de confuzie. Rezultatele cu o valoare de p mai mică de 0,05 au fost considerate semnificative statistic în cadrul studiului.

Rezultate:

În cadrul studiului despre cancerul colorectal, cercetătorii au investigat o serie de variabile clinice și biologice pentru a dezvolta și valida scorul prognostic SPCC (Stadiul Prognostic în Cancerul Colorectal). Lotul de studiu a inclus un total de 110 pacienți diagnosticați cu cancer colorectal, dintre care majoritatea (58.19%) erau femei, iar vârsta medie a pacienților era de 66.3 ani, cu o deviație standard de 9.7 ani.

În ceea ce privește caracteristicile clinice, pacienții au fost distribuiți astfel în cadrul stadiilor TNM: 29.10% în stadiul II, 45.45% în stadiul III și 25.45% în stadiul IV. Localizarea predominantă a tumorii a fost pe colonul descendent (56.37%) și colonul ascendent (43.63%).

Statusul de performanță al pacienților a fost evaluat utilizând Scala de Evaluare a Grădinii de Performanță (ECOG), cu 23.58% dintre pacienți prezentând ECOG 0, 58.46% ECOG 1 și 17.94% ECOG 2.

În cadrul markerilor tumoralii, 41.82% dintre pacienți au avut o valoare a CEA ≥ 5 ng/ml, în timp ce 25.45% au avut o valoare a CA 19-9 ≥ 37 U/ml. Markerii inflamației sistemice, NLR și PLR, au fost măsurați, cu 34.50% dintre pacienți având NLR ≥ 3.5 și 52.72% PLR ≥ 167 .

Scorul prognostic SPCC a fost dezvoltat pe baza a trei variabile semnificative identificate în analiza multivariată: stadiul TNM, statusul ECOG și NLR. Validarea scorului SPCC a inclus analiza ROC, care a indicat o AUC (area under the curve) de 0.792, semnificativă statistic. Valoarea de prag a fost stabilită la 6, împărțind pacienții în două grupuri: SPCC ≤ 6 (61.8% din pacienți) și SPCC > 6 (38.2% din pacienți).

Analiza Kaplan-Meier a demonstrat că pacienții cu SPCC ≤ 6 au avut o supraviețuire globală și o supraviețuire fără progresie semnificativ mai lungi comparativ cu cei cu SPCC > 6 . În analiza multivariată, scorul SPCC a fost asociat semnificativ cu supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără progresie (PFS), confirmându-și rolul de marker prognostic independent.

În concluzie, scorul prognostic SPCC reprezintă o metodă utilă și eficientă de evaluare a riscului în cancerul colorectal, furnizând informații valoroase pentru managementul pacienților în practica clinică.

9. Concluzii finale

În concluzie, constatările din cele trei studii incluse în această teză contribuie colectiv la înțelegerea rolului scorurilor prognostice în cancerul de colon. Fiecare studiu s-a concentrat pe diferite aspecte ale evaluării prognostice, culminând în dezvoltarea și validarea scorului SPCC (Scorul Prognostic în Cancerul Colorectal) ca instrument prognostic robust în cancerul de colon.

Primul studiu, care a investigat scorul prognostic al Raportului Neutrofile-Limfocite (NLR) într-o cohortă de 195 de pacienți, a evidențiat semnificația inflamației sistemice în prevestirea rezultatelor pacienților. Nivelurile crescute ale NLR au fost asociate cu rezultate de supraviețuire mai slabe și un risc crescut de recurență a bolii, subliniind valoarea prognostică a acestui biomarker simplu.

Construind pe baza concluziilor obținute din primul studiu, al doilea studiu a avut ca scop analiza în profunzime a altor markeri prognostici precum LDH și albumina, în combinație cu NLR. Evaluarea scorului GRIm (Gustave Roussy Immune Score) ca factor prognostic și predictiv în cadrul pacienților diagnosticați cu CRC stadiul IV a oferit rezultate mixte. Scorul GRIm a demonstrat valoare prognostică în cazul pacienților tratați cu chimioterapie în combinație cu agent anti-EGFR, sugerând un potențial rol limitat al scorurilor inflamatorii mixte față de NLR.

Totuși, este important să recunoaștem limitele acestor studii. Caracterul retrospectiv al designului de cercetare poate introduce biasuri și poate limita generalizabilitatea descoperirilor. În plus, designul monocentric al studiilor poate restricționa diversitatea populațiilor de pacienți și a modalităților de tratament incluse în analize, afectând potențial validitatea externă a rezultatelor.

În cele din urmă, al treilea studiu s-a concentrat pe elaborarea și validarea SPCC ca factor prognostic în CRC. Acest studiu a inclus două faze distincte, cu prima cohortă de 110 pacienți esențială pentru stabilirea variabilelor incluse în SPCC, iar a doua cohortă de 65 pacienți pentru validarea valorii prognostice a SPCC. Studiul de validare a confirmat puterea predictivă a scorului SPCC în stratificarea pacienților în funcție de profilurile lor de risc și în prezicerea rezultatelor de supraviețuire. Scorul SPCC s-a dovedit a fi un instrument prognostic fiabil, ghidând deciziile de tratament și îmbunătățind consilierea pacienților în practica clinică.

În ciuda acestor limitări, integrarea scorurilor prognostice în practica clinică promite o gestionare personalizată a pacienților cu cancer de colon. Prin valorificarea instrumentelor prognostice simple, dar puternice, cum ar fi NLR și scorul SPCC, medicii pot optimiza strategiile de tratament, îmbunătăți acuratețea prognostică și, în cele din urmă, îmbunătăți rezultatele pacienților în îngrijirea cancerului de colon.

Referințe din rezumat:

1. Svensson E, Grotmol T, Hoff G, Langmark F, Norstein J, Tretli S (2002) Trends in colorectal cancer incidence in Norway by gender and anatomic site: An age-period-cohort analysis. *European Journal of Cancer Prevention*. <https://doi.org/10.1097/00008469-200210000-00012>
2. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PRG, Isbister WH (1983) Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum*. <https://doi.org/10.1007/BF02553336>
3. O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, Chow K, Fan J, Forbes N, Heitman SJ, Hilsden RJ, Brenner DR (2022) Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.037>
4. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L (1995) Genetics of colon cancer: Impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med*. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.46.1.371>
5. Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ (2014) Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: A population-based study in Utah. *Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ncr.28227>
6. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW (2011) Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: Analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62110-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62110-1)
7. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW (2010) Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61543-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61543-7)
8. Naito, Y., Saito, K., Shiiba, K., Ohuchi, A., Saigenji, K., Nagura, H., & Ohtani, H. (1998). CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer research*, 58(16), 3491–3494.
9. Prall, F., Dührkop, T., Weirich, V., Ostwald, C., Lenz, P., Nizze, H., & Barten, M. (2004). Prognostic role of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Human pathology*, 35(7), 808–816. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.01.022>
10. Pagès, F., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Asslaber, M., Tosolini, M., Bindea, G., Lagorce, C., Wind, P., Marliot, F., Bruneval, P., et al. (2009). In situ cytotoxic and memory T cells predict

outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(35), 5944–5951.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6147>

11. Marliot F, Chen X, Kirilovsky A, Sbarrato T, El Sissy C, Batista L, Van den Eynde M, Haicheur-Adjouri N, Anitei MG, et al. Analytical validation of the Immunoscore and its associated prognostic value in patients with colon cancer. *J Immunother Cancer*. 2020 May;8(1): e000272. doi: 10.1136/jitc-2019-000272. PMID: 32448799; PMCID: PMC7253006.
12. McMillan DC, Crozier JE, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(8):881-886.
13. Iaciu CI, Emilescu RA, Cotan HT, Nitipir C. Systemic Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Colon Cancer. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*. 2023 Jun;118(3):260-271. DOI: 10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.3.p.260. PMID: 37480352.
14. Absenger G, Szkandera J, Pichler M, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, Schaberl-Moser R, Samonigg H, Stojakovic T, Gerger A. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *British Journal of cancer* 2013;109:395-400
15. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer *British Journal of Cancer* (2011) 104, 1288 – 1295, W Chua et al.
16. Bigot, F., Castanon, E., Baldini, C., Hollebecque, A., Carmona, A., Postel-Vinay, S., Angevin, E., Armand, J. P., Ribrag, V., Aspeslagh, S., Varga, A., Bahleda, R., Menis, J., Gazzah, A., Michot, J. M., Marabelle, A., Soria, J. C., & Massard, C. (2017). Prospective validation of a prognostic score for patients in immunotherapy phase I trials: The Gustave Roussy Immune Score (GRIm-Score). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 84, 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.027>

Articole publicate din studiile efectuate în cadrul tezei de doctorat

1. **Iaciu CI**, Emilescu RA, Cotan HT, Nitipir C. Systemic Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Colon Cancer. *Chirurgia* (Bucharest, Romania : 1990). 2023 Jun;118(3):260-271. DOI: 10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.3.p.260. PMID: 37480352.
2. Cotan H, **Iaciu C**, Radu E, Niculae T, Rosu OA, Nitipir C. Gustave Roussy Immune Score (GRIm-Score) as a Prognostic and Predictive Score in Metastatic Colorectal Cancer. *Cureus*. 2024 Apr 24;16(4):e58935. doi: 10.7759/cureus.58935. PMID: 38800241; PMCID: PMC11116742.
3. Cotan H, **Iaciu C**, Nitipir C (July 19, 2024) Role of the Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer. *Cureus* 16(7): e64916. doi:10.7759/cureus.6491.