



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfd.ro, email: rectorat@umfd.ro

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL: MEDICINĂ

***ROLUL PROGNOSTIC AL VARIANTELOR GENICE PATOGENE ALE GENEI KRAS
ÎN CANCERUL COLORECTAL METASTATIC: CORELAȚII EPIDEMIOLOGICE ȘI
CLINICO-PATOLOGICE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. SEVERIN EMILIA

Student-doctorand:

NICOVALĂ (CĂS. PÎRVU) EDVINA-ELENA

ANUL 2025

CUPRINS

<i>Articole publicate:</i>	
<i>Lista cu abrevieri și simboluri</i>	
INTRODUCERE	1
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU	5
Capitolul 1. Cancerul colorectal	5
1.1. Epidemiologie	5
1.2. Etiopatogenie	6
1.2.1. Factori genetici	7
1.2.2. Inflamația cronică	9
1.2.3. Dieta	9
1.2.4. Microbiomul intestinal	10
1.2.5. Semnale moleculare	11
1.3 Anatomopatologia cancerului colorectal	12
1.4. Stadializarea cancerului colorectal	13
1.4.1. Stadiile T, N, M	13
1.4.2. Stadializarea combinată TNM	15
1.5. Diagnosticul cancerului colorectal	16
1.5.1. Simptome și prezentarea clinică	16
1.5.2. Investigații paraclinice și imagistice	17
1.5.2.1. Testele de laborator	17
1.5.2.2. Metode endoscopice	17
1.5.2.3. Imagistica	18
1.5.3. Biopsia și analiza histopatologică	18
1.5.4. Metode de screening pentru diagnosticul precoce	18
1.5.5. Rolul testărilor genetice	19
1.6. Evoluția cancerului colorectal și complicațiile asociate	19
1.6.1. Evoluția naturală a cancerului colorectal	19
1.6.2. Complicațiile produse de cancerul colorectal	19
1.6.2.1. Complicații locale	19
1.6.2.2. Complicații regionale	20

1.6.2.3. Complicații la distanță	21
1.6.3. Impactul complicațiilor asupra tratamentului și prognosticului	21
1.7. Factori de prognostic în cancerul colorectal	22
1.7.1. Factori clinico-patologici	22
1.7.2. Factori moleculari	23
1.7.3. Factori legați de tratament	25
1.7.4. Factori metabolici și de stil de viață	26
1.8. Principii de tratament	26
1.8.1. Tratamentul chirurgical	27
1.8.2. Radioterapia în cancerul colorectal	28
1.8.3. Tratamentele sistemice	29
1.8.3.1 Tratamentul adjuvant	29
1.8.3.2 Tratamentul neoadjuvant	35
1.8.3.3 Tratamentul sistemic pentru tumorile local avansate inoperabile și metastatice	39
Capitolul 2. Mutații genetice potențial targetabile în cancerul colorectal metastatic: implicații terapeutice și prognostice	51
2.1. Mutații potențial targetabile în cancerul colorectal metastatic	51
2.1.1 Variantele patogene ale genei KRAS	51
2.1.2 Variantele patogene ale genei NRAS	55
2.1.3. Variantele patogene ale genei BRAF	55
2.1.4. Variantele patogene ale genei PIK3CA	58
II. PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE	59
Capitolul 3. Ipoteza de lucru, scopul și obiectivele generale	59
3.1 Motivația subiectului tratat în teza de doctorat și ipoteza de lucru	59
3.2 Scopul și obiectivele tezei de doctorat	60
Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării - alcătuirea bazei de date și analiza statistică	62
4.1 Aspecte generale	62
4.2 Criterii de selecție a pacienților incluși în studiu	63
4.3 Materiale și Metodă	64
4.4. Analiza statistică	67
Capitolul 5. Rezultate	70

5.1 Caracteristici demografice	70
5.2. Analiza de supraviețuire	72
Capitolul 6. Prezentări de caz.....	107
6.1. Cazul clinic nr. 1	107
6.2. Cazul clinic nr. 2	116
6.3. Cazul clinic nr. 3	123
6.4. Cazul clinic nr. 4	130
6.5. Cazul clinic nr. 5	135
6.6. Cazul clinic nr. 6	142
6.7. Cazul clinic nr. 7	151
6.8. Cazul clinic nr. 8	159
6.9. Cazul clinic nr. 9	166
6.10. Cazul clinic nr. 10	170
Capitol 7. Discuții.....	176
Capitol 8. Concluzii și contribuții personale	183
III. BIBLIOGRAFIE	188

PROBLEMA FUNDAMENTALĂ A CERCETĂRII

Cancerul colorectal reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, fiind al treilea cel mai frecvent diagnosticat tip de cancer și a doua cauză principală de deces prin cancer. Potrivit estimărilor GLOBOCAN 2020, au fost raportate peste 1,9 milioane de cazuri noi și aproximativ 930.000 de decese cauzate de această boală. Proiecțiile indică o creștere alarmantă a poverii globale a CCR, estimându-se până în 2040 un număr de 3,2 milioane de cazuri noi și 1,6 milioane de decese anual.

În Europa de Vest, ratele de incidență sunt mai ridicate, în mare parte din cauza stilului de viață occidentalizat și a eficienței programelor de screening care permit un diagnostic precoce. În schimb, Europa de Est, inclusiv România, înregistrează rate de mortalitate mai mari, reflectând atât lipsa unor politici eficiente de screening, cât și diagnosticarea tardivă a bolii. Astfel, România, cu o populație de 19,27 milioane de locuitori, a raportat în 2020 aproximativ 13.000 de cazuri noi de cancer colorectal și o incidență globală de aproape 99.000 de cazuri oncologice. Factorii care contribuie la această situație includ modificările stilului de viață asociate cu dezvoltarea economică (dietă dezechilibrată, sedentarism, obezitate), lipsa unui program național de screening pentru cancerul colorectal și un plan național de combatere a cancerului aflat în stadii incipiente. De asemenea, o proporție semnificativă de pacienți sunt diagnosticați direct în stadii avansate. Între 15% și 30% dintre cazuri prezintă metastaze încă de la debutul bolii, iar până la 50% dintre cei diagnosticați inițial cu boală localizată vor dezvolta metastaze în cursul evoluției. Cele mai frecvente localizări secundare sunt ficatul, plămânii, peritoneul și ganglionii limfatici la distanță.

Prognosticul pacienților cu boală metastatică rămâne rezervat (supraviețuire la 5 ani sub 20% în stadiul IV de boală), în ciuda progreselor terapeutice. În acest context, identificarea factorilor de prognostic – inclusiv a factorilor genetici – permite individualizarea tratamentului și optimizarea resurselor de sănătate. Variantele genice patogene ale genei KRAS sunt cunoscute ca factori moleculari de prognostic negativ în cancerul colorectal: pacienții KRAS mutanți răspund deficitar la terapii anti-EGFR și au, în general, evoluții mai nefavorabile. Însă datele

privind impactul acestor variante asupra supraviețuirii pacienților români cu CCR metastatic sunt limitate. Această teză își propune să analizeze relația dintre prezența mutațiilor KRAS și evoluția bolii în CCR metastatic, în corelație cu variabile epidemiologice și clinico-patologice, într-o cohortă de 225 de pacienți tratată la Spitalul Clinic Colțea, București.

Noutatea și actualitatea temei rezidă în faptul că, deși studiile internaționale privind valoarea prognostică a variantelor patogene KRAS sunt numeroase, în literatura științifică din România astfel de cercetări sunt limitate, în special cele care integrează analiza mutațiilor cu variabile epidemiologice și clinico-patologice. Tema propusă contribuie la reducerea acestui decalaj și oferă o perspectivă locală asupra unei probleme globale.

Ipoteza de cercetare a acestei teze pornește de la premisa că prezența variantelor patogene în gena KRAS se corelează semnificativ cu anumite caracteristici clinice, biologice și demografice ale pacienților cu cancer colorectal metastatic și că aceste corelații pot furniza informații prognostice utile în practica oncologică curentă.

Metoda de cercetare utilizată este una retrospectivă, observațională, și implică analiza fișelor medicale ale unei cohorte de 225 de pacienți adulți cu CCR în stadiul IV, tratați la Spitalul Clinic Colțea din București în perioada 2018–2023. Metodologia de cercetare a inclus selectarea cazurilor eligibile, colectarea sistematică a datelor clinice, biologice și moleculare, organizarea acestora într-o bază de date și aplicarea unor metode statistice descriptive și analitice în vederea testării ipotezei formulate.

Structura lucrării este organizată astfel încât să reflecte complexitatea temei: capitolele inițiale acoperă datele generale despre CCR și mecanismele moleculare implicate, urmate de o sinteză a literaturii de specialitate privind variantele patogene KRAS și implicațiile lor clinice. Secțiunile centrale prezintă metodologia și rezultatele studiului, iar în final sunt discutate concluziile, limitele cercetării și direcțiile viitoare.

Lucrarea se distinge prin **caracterul său interdisciplinar**, implicând domenii precum oncologia, genetica moleculară, epidemiologia, bioinformatica și biostatistica. Această abordare integrativă este esențială pentru înțelegerea și tratarea personalizată a pacienților oncologici în era medicinei de precizie.

Obiectivele principale au fost:

- compararea supraviețuirii generale între pacienții KRAS wild-type și cei KRAS-mutanți;
- compararea supraviețuirii fără progresie între aceleași grupuri.

Obiective secundare: corelarea statutului RAS (KRAS/NRAS) cu variabile clinico-demografice validate ca factori de prognostic (de exemplu: vârsta, sexul, antecedente familiale de CRC/polipi, comorbidități precum diabetul, consumul de tutun și alcool, indicele de masă corporală, valorile markerilor tumorali CEA și CA19-9, hemoglobina la diagnostic, stadiul TNM, localizarea tumorii primare, numărul și sediul metastazelor, gradul de diferențiere tumorală, tipul și numărul liniilor de tratament, inclusiv utilizarea agenților anti-VEGF sau anti-EGFR).

Aceste obiective au ghidat proiectarea studiului și selecția datelor analizate.

Metodologia: Studiul a fost realizat retrospectiv, observational, prin analiza datelor clinice și paraclinice ale pacienților adulți cu adenocarcinom colorectal metastatic (stadiu IV), internați și tratați la Spitalul Clinic Colțea București între 2015 și 2021. Au fost incluși 225 pacienți care îndeplineau criteriile de selecție (diagnostic histopatologic, test KRAS valid, ECOG 0-2, cel puțin o linie de terapie sistemică în stadiul metastatic) și fără cancere secundare sau mutații BRAF concomitente. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: 88 de pacienți cu cel puțin o variantă patogenă KRAS și 137 KRAS wild-type. Datele demografice (vârstă, sex, mediu de proveniență, nivel educațional), clinice (antecedente personale/familiale de boală, caracteristici tumorale, tratamente aplicate), histopatologice și markerii paraclinici au fost extrase din fișele de observație și dosarele electronice. Protocolul a respectat normele etice și pacienții și-au dat consimțământul informat. Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul R (pachetele survival, survminer, survRM2, gtsummary).

S-au calculat statistici descriptive (medii, mediane, devieri standard, distribuții) pentru variabile continue și procente pentru variabile categoriale. Pentru evaluarea supraviețuirii s-a folosit analiza de tip „time-to-event”: curbele Kaplan–Meier pentru supraviețuirea generală și supraviețuirea fără progresia bolii, cu determinarea medianei de supraviețuire și a mediei restricționate. Diferențele între grupuri au fost testate cu log-rank și regresie Cox univariată, calculându-se hazard ratio și intervale de încredere. S-a explorat semnificația statistică a variabilelor clinico-demografice în relație cu supraviețuirea.

Rezultate și sinteza capitolelor:

Capitolul 1 prezintă partea teoretică general ce recapitulează cunoștințele actuale despre cancerul colorectal:

- epidemiologie (creșterea incidenței și mortalității cancerului colorectal, factori de risc incluzând cei genetici și de mediu);
- bazele biologice ale carcinogenezei;
- anatomopatologia;
- stadializare TNM;
- diagnosticul imagistic și endoscopic;
- principalele opțiuni terapeutice (chirurgie, radioterapie, chimioterapie, terapii țintite și imunoterapia).

Capitolul 2: detaliază mutațiile genetice potențial țintite în cancerul colorectal metastatic, cu accent pe genele KRAS, NRAS, BRAF și PIK3CA, descriind frecvențe, mecanisme și implicații prognostice/terapeutice conform literaturii recente.

Partea specială prezintă contribuțiile originale:

Capitolul 3: detaliază motivația și ipoteza studiului, împreună cu scopul și obiectivele cercetării, așa cum s-au evidențiat mai sus. Aici este argumentată necesitatea studiului în context național (lipsa datelor românești), ipoteza de bază și așteptările privind rezultatele (corelarea statusului KRAS cu supraviețuirea generală, supraviețuirea fără progresia bolii și variabile epidemiologice).

Capitolul 4 descrie metodologia generală și specifică a studiului. S-a conturat baza de date prin înregistrarea sistematică a variabilelor studiate. Criteriile de selecție a pacienților și procedurile de includere respectă standarde recunoscute și reglementări etice. Analiza datelor și modelarea statistică sunt prezentate detaliat. Astfel, metodologia asigură robustețea analizei și validitatea concluziilor.

Capitolul 5 cuprinde rezultatele studiului.

În primul rând, s-au comparat caracteristicile demografice ale grupurilor: media de vârstă a fost ~64 ani, cu distribuție similară pe sexe (126 bărbați / 99 femei) și predominanță ușoară a mediului urban. Diferențele semnificative statistic între grupuri au fost minore; singura diferență semnificativă observată a fost incidența diabetului zaharat (18% în grupul KRAS wild-type vs. 8% în grupul KRAS mutant). De asemenea, s-a observat o tendință (fără semnificație) către un istoric familial de cancer mai frecvent în grupul KRAS mutant (5,7% vs. 2,9% în wild-type), sugerând potențiale implicații genetice ereditare.

Prevalența globală a mutațiilor RAS la pacienții cu cancer colorectal metastatic a fost de 39,11% (interval de încredere (IC) 95%: [33,07-45,15%]). 11 pacienți au avut mutații multiple. Pentru cei 77 de pacienți cu mutații unice, s-a observat următoarea distribuție: KRAS codon 12 (prevalență 22,67% [17,20-22,14%]); KRAS codon 13 (6,67% [3,41-9,93%]); KRAS codon 61 (2,22% [0,30-4,15%], KRAS codon 146 2,67% [0,57-4,77%]).

Analiza supraviețuirii:

Cele mai importante date ale analizei supraviețuirii generale au fost publicate în articolul “Correlations between Demographic, Clinical, and Paraclinical Variables and Outcomes in Patients with KRAS-Mutant or KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer-A Retrospective Study from a Tertiary-Level Center in Romania în revista Diagnostics în septembrie 2023.

Supraviețuirea generală mediană a întregii cohorte a fost de 29 luni (206 decese din 225 pacienți). Comparativ, pacienții KRAS wild-type au avut mediană supraviețuirii generale de 31 luni, iar cei KRAS mutanți 26 luni. Deși s-a observat această diferență favorabilă grupului wild-type, testul log-rank și regresia Cox nu au relevat o semnificație statistică ($HR \approx 0,95$; $p \approx 0,73$). Aceste rezultate corespund unor studii clinice publicate, care arată o tendință de evoluție mai bună a KRAS-wild type, dar cu variații statistice mici.

Analiza supraviețuirii în funcție de sexul pacientului a decelat o supraviețuire generală mediană de 31 de luni pentru femei, comparativ cu 28 de luni pentru bărbați, dar nu a atins semnificația statistică.

Supraviețuirea generală în funcție de mediul de proveniență a evidențiat o tendință spre o creștere a supraviețuirii pentru pacienții din mediul urban, dar nu a atins valoarea de semnificație statistică. De menționat că lotul analizat a inclus preponderent pacienți din mediul urban (165 versus 60 de bolnavi din mediul rural), spitalul Colțea fiind situat în centrul orașului București, adresabilitatea pacienților din localitățile limitrofe este mai mică comparativ cu pacienții din capitală.

În ceea ce privește nivelul de studiu, subiecții au fost împărțiți în 3 subgrupe, în funcție de nivelul de educație (I-gimnaziu, II-liceu, III-universitate și studii postuniversitare). Analiza supraviețuirii generale a confirmat diferențe cu semnificație statistică, la pacienții cu studii gimnaziale prognosticul fiind mai sever. Mediana supraviețuirii atinge 30-31 de luni pentru

pacienții cu studii liceale și universitare, în timp ce pentru cei cu studii gimnaziale aceasta este de 26 de luni.

Față de pacienții cu studii gimnaziale, la pacienții cu studii liceale și superioare rata de hazard a fost mai mică cu aproximativ 30%, efectele fiind semnificative statistic și respectiv marginal ne semnificative.

Stadiul T evaluează extensia locală a tumorii (**T1**: Tumora invadează submucoasa., **T2**: Tumora invadează musculara proprie, **T3**: Tumora invadează țesutul pericorectal (seroasa sau țesutul perirectal), **T4a**: Tumora penetrează suprafața viscerală a peritoneului, **T4b**: Tumora invadează direct alte organe sau structuri).

Analiza supraviețuirii generale în funcție de stadiul tumoral T, a evidențiat diferențe cu semnificație statistică, pacienții cu tumori T1 la momentul diagnosticului având cel mai bun prognostic.

Față de pacienții în stadiul T1, pacienții în T4 au avut un hazard de deces de 4 ori mai mare, efect cu semnificație statistică; pentru T2 și T3 nu a existat semnificație statistică.

Stadiul N evaluează prezența invaziei tumorale la nivel loco-regional (**N0**: Nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali, **N1**: Metastaze în 1-3 noduli limfatici regionali, **N1a**: Metastaze în 1 ganglion limfatic, **N1b**: Metastaze în 2-3 ganglioni limfatici, **N1c**: Depozite tumorale mici în țesutul peritumoral, fără implicare ganglionară., **N2**: Metastaze în 4 sau mai mulți ganglioni limfatici, **N2a**: Metastaze în 4-6 ganglioni, **N2b**: Metastaze în 7 sau mai mulți ganglioni).

Analiza supraviețuirii generale în funcție de stadiul tumoral a constatat, de asemenea, o diferență semnificativă din punct de vedere statistic pentru stadiul N la diagnostic, N2 având cel mai defavorabil prognostic.

Față de pacienții cu stadiul N0, pacienții N1 au avut un hazard de deces de 1.5 ori mai mare, iar pacienții cu N2 au avut un hazard de deces de 2.4 ori mai mare, ambele efecte fiind cu semnificație statistică.

Stadiul M evaluează prezența sau absența metastazelor (**M0**: Nu există metastaze la distanță, **M1**: Există metastaze la distanță: **M1a**: Metastaze într-un singur organ, **M1b**: Metastaze în mai multe organe, **M1c**: Metastaze peritoneale, cu sau fără implicare de alte organe).

Analiza supraviețuirii generale în funcție de prezența metastazelor de la diagnostic a confirmat diferențe cu semnificație statistică, prognosticul este mai sever la pacienții cu boală metastatică de la diagnostic (M1).

Supraviețuirea generală în funcție de gradul de diferențiere al tumorii nu a confirmat diferențe semnificative statistice. Este de menționat faptul că majoritatea tumorilor au fost G2 sau G3.

A fost testată asocierea supraviețuirii cu valorile parametrilor de laborator. Analiza pentru valoarea fosfatezei alcaline (ALK) a revenit fără efecte cu semnificație statistică. Analiza pentru valoarea LDH a demonstrat că o creștere cu 100 unitati a LDH, este asociată cu o creștere cu 4% a hazardului de deces, efect cu semnificație statistică. Marginal nesemnificativ, o creștere cu 100 de unități a CEA, este asociată cu o creștere cu 1% a hazardului de deces. Creșterea CA 19-9 nu a fost asociată cu efecte cu semnificație statistică. Analiza pentru chimioterapie a folosit un model Cox multiplu. La pacienții care au primit oxaliplatin hazardul de deces a fost cu aproximativ 1/3 mai mic, în vreme ce la pacienții care au primit irinotecan hazardul de deces a fost redus la jumătate, ambele efecte fiind cu semnificație statistică și independente de administrarea altor medicament.

Majoritatea pacienților au suferit pe perioada evoluției bolii o intervenție chirurgicală pentru rezecția tumorii primare (cu viză curativă pentru tumorile M0 la diagnostic sau cu viză paliativă pentru tumorile sângerânde sau cu risc obstructiv). Analiza supraviețuirii generale pentru chirurgia tumorii primare a demonstrat o diferență semnificativă statistic în favoarea pacienților care au beneficiat de rezecția tumorii primare. O minoritate de pacienți (32) au beneficiat de un tratament adjuvant sau neoadjuvant de radioterapie cu intenție curativă. Supraviețuirea generală a fost semnificativ statistic mai lungă pentru acest subgrup de pacienți.

Urmatorul endpoint folosit a fost supraviețuirea fără progresia bolii, care măsoară intervalul de timp de la randomizare până la progresia bolii sau deces, indiferent de cauză.

Cele mai importante rezultate privind supraviețuirea fără progresia bolii au fost publicate în articolul “Treatment Strategies' Impact on Progression-Free Survival According to RMST Function in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Retrospective Study from Romania” publicat în Journal Of Clinical Medicine în octombrie 2024.

Mediana SFP a fost de 22 luni la nivelul întregii populații incluse în studiu. Supraviețuirea fără progresia bolii nu a prezentat diferențe cu semnificație în subgrupul KRAS wild type comparat cu cel KRAS mutant. Analiza în funcție de sex și de mediul de proveniență nu a demonstrat

diferențe cu semnificație statistică. Analiza supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de nivelul de studii a confirmat diferențe cu semnificație statistică între cele 3 curbe grupe de pacienți (gimnaziu, liceu, studii superioare), progresia fiind mai rapidă pentru pacienții cu nivel de studii maxim gimnaziu. Diferențele privind supraviețuirea fără progresia bolii în funcție de gradul de diferențiere al tumorii nu au atins semnificația statistică. Prezența sau absența metastazelor la diagnostic, precum și efectuarea rezecției tumorii primare sau a radioterapiei neoadjuvante sau adjuvante nu au influențat supraviețuirea fără progresia bolii.

A fost investigat rolul chirurgiei de rezecție a metastazelor hepatice în prognosticul pacienților cu neoplasm de colon cu metastaze hepatice. Mortalitatea a fost mai mare la pacienții la care chirurgia de rezecție a metastazelor hepatice nu a fost posibilă, de asemenea mediana de supraviețuire a fost de aproximativ de 2 ori mai mică, diferențele fiind cu semnificație statistică la testul log-rank.

Capitolul 6: conține 10 prezentări de caz clinice reprezentative ce ilustrează tablourile clinice și tratamentele specifice în cancerul colorectal metastatic. De exemplu, sunt descriși pacienți vârstnici (86 de ani) cu stadiul IV de boală, KRAS wild-type care au răspuns favorabil tratamentelor țintite, pacienți cu multiple linii de chimioterapie și terapii țintite cu evoluție pe termen lung, precum și cazuri cu necesitatea ajustării terapiei în funcție de mutațiile detectate. Aceste cazuri de succes și dificultăți specifice demonstrează eterogenitatea clinică și subliniază aplicabilitatea cercetării la nivel individual.

Capitol 7: cuprinde discuțiile ce reunesc datele existente în literatură cu rezultatele obținute în cadrul cercetării noastre.

Cancerul colorectal rămâne o problemă semnificativă în materie de sănătate publică la nivel mondial, cu rate de incidență și mortalitate variabile în diferite regiuni. Ratele mai ridicate observate în regiunile europene se datorează factorilor legați de stilul de viață și depistării precoce prin programe de screening. Europa de Est prezintă rate de mortalitate mai ridicate, în special la bărbați (20,2 la 100 000, bărbați), în timp ce Asia de Sud prezintă cea mai scăzută rată de mortalitate (2,5 la 100 000, femei). Povara CCR fiind substanțială, sunt necesare cercetări cuprinzătoare pentru a înțelege caracteristicile sale și a îmbunătăți prognosticul acestor pacienți. România, o țară est-europeană cu o populație de 19,89 milioane de locuitori, nu dispune de un registru funcțional al cancerului, ceea ce duce la date statistice limitate și frecvent incomplete privind incidența, mortalitatea și caracteristicile CCR. Investigația noastră

a explorat corelațiile potențiale dintre variabilele demografice, clinice și paraclinice și rezultatele la pacienții cu cancer colorectal metastatic.

Cohorta noastră de studiu ce a inclus 225 de subiecți cu cancer colorectal metastatic a fost distribuită în două grupuri pe baza statutului KRAS. Am constatat că 39,11% dintre pacienții noștri prezentau mutații KRAS, în concordanță cu literatura de specialitate care indică prevalența variantelor patogene ale genei KRAS în aproximativ 40% din cazurile de CCR .

Nu am observat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește distribuția pacienților în funcție de sex, vârstă, mediul de proveniență, nivelul de educație, stadiul TNM, localizarea tumorii primare sau gradul tumorii.

Am observat o diferență semnificativă în ceea ce privește incidența diabetului zaharat, 18% dintre pacienții din grupul KRAS de tip sălbatic și doar 8% din grupul KRAS mutant având diabet. Această constatare este relevantă având în vedere dovezile emergente care sugerează o legătură potențială între mutația KRAS și sensibilitatea la metformin în CCRm, care poate avea un impact asupra rezultatelor supraviețuirii.

Deși diferența observată nu a atins semnificația statistică, a existat o ușoară variație în istoricul familial al cancerului. O proporție mai mare de pacienți din grupul KRAS mutant (5,7%) a avut un istoric familial de cancer în comparație cu grupul KRAS de tip sălbatic (2,9%), unde a fost raportat cel puțin un caz de cancer în familie. Această observație se aliniază studiilor anterioare care au explorat rolul variantelor patogene ale genei KRAS în cancerul colorectal, indicând o posibilă asociere cu cancerul colorectal ereditar fără polipoză. Cancerul colorectal fără polipoză ereditară diagnosticat pe baza criteriilor clinice reprezintă ~1-8% din totalul cazurilor de cancer colorectal. Testarea genetică nefiind decontată prin sistemul public de sănătate, doar o parte din pacienții evaluați în cadrul cercetării noastre au putut beneficia de un panel complet pentru a exclude o componentă ereditară a maladiei.

Supraviețuirea globală pentru întreaga populație de studiu a fost de 29 de luni, în concordanță cu datele din studiile anterioare pentru anii 2015-2020.

A se nota că opțiunile terapeutice în România au fost diferite față de cele disponibile în Statele Unite. La momentul desfășurării cercetării noastre pacienții având acces la chimioterapia clasică (5-fluorouracil, capecitabină, irinotecan, oxaliplatin), precum și la tratamentele țintite cu anticorpi monoclonali anti VEGF (bevacizumab) și anti EGFR (cetuximab). Tratamentul cu anticorpu monoclonal anti EGFR panitumumab a fost decontat

din 2017, iar trifluridin-tipiracil a devenit disponibil în România după 2019. Imunoterapia este decontată din ianuarie 2025, fiind inaccesibilă la momentul desfășurării studiului.

Studiul nostru a confirmat că nivelurile de educație au influențat supraviețuirea, mediana supraviețuirii generale atingând 30-31 de luni pentru pacienții cu studii liceale și universitare, în timp ce pentru cei cu studii gimnaziale aceasta este de 26 de luni. Ipoteza conform căreia nivelul de educație influențează supraviețuirea în cancerul colorectal a fost deja validată în mai multe populații din întreaga lume. După cum a subliniat Valiati, nivelurile scăzute de educație pot include mai mulți factori care afectează supraviețuirea, cum ar fi un acces mai dificil la furnizorii de servicii medicale generale, o nutriție deficitară, un stil de viață ce include expunerea la mai mulți factori de risc (consumul la risc de tutun și alcool sunt mai des întâlnite la persoanele cu un nivel scăzut de educație) și niveluri socioeconomice reduse ce limitează accesul la diagnostic și tratament.

Tratamentul cancerului colo-rectal metastatic în România este gratuit pentru pacienții asigurați în sistemul public de sănătate și diagnosticul de cancer permite obținerea statutului de asigurat pentru toți cetățenii români, prin intermediul Programului Național de Oncologie chiar dacă anterior diagnosticului aceștia nu au avut statutul de asigurat. Însă pacienții cu un nivel de educație scăzut sau provenind din medii socio-economice defavorizate nu au tot timpul acces la aceste informații și întârzie prezentarea la medic pentru diagnostic și tratament. Deși acest aspect nu a fost evaluat în mod distinct în cadrul cercetării, menționăm că accesul la serviciile de imagistică a fost uneori dificil, timpii de așteptare pentru efectuarea unui CT pentru restadiizarea bolii putând să fie de 2-3 luni, situație în care pacienții cu o situație socio-economică favorabilă au avut opțiunea de a face investigația contra cost în sistemul de sănătate privat. Acest aspect s-a ameliorat semnificativ din anul 2020, când în timpul pandemiei de COVID-19 a fost introdus un sistem de prioritizare a pacienților oncologici pentru investigațiile imagistice (Monitor 2), care funcționează și în prezent și care permite accesul nediscriminatoriu la servicii de imagistică de înaltă performanță ce sunt indispensabile în diagnosticul și monitorizarea pacienților oncologici.

Evidențierea contribuției exacte a acestor caracteristici este o provocare, dar este importantă și poate fi explorată în studiile viitoare pentru a identifica grupurile cu risc ridicat de deces din cauza cancerului și pentru a permite intervenții specifice, în special în țările cu resurse limitate în care programele de screening și accesul la tratament sunt limitate.

Din perspectiva factorilor ce țin de tumoră, stadiul T, stadiul N, stadiul M și localizarea tumorii primare, studiul nostru a confirmat datele anterioare raportate în literatură ce au dovedit că stadiul T și N mai ridicat sunt asociate cu un prognostic defavorabil.

De asemenea, tumorile primare din colonul drept au un prognostic sumbru, datorită anatomiei și prezentării clinice diferite, mai mulți pacienți fiind diagnosticați în stadii avansate din cauza debutului tardiv al simptomelor. În cadrul studiului nostru, localizarile asociate cu prognostic sever sunt cele de la nivelul colonului drept (ascendent și cec). Pe lângă diagnosticarea întârziată, studiile au arătat că diferențele localizări ale cancerului de colon au o biologie diferită a bolii, cum ar fi instabilitatea microsateliților și diferențele în expresia genelor care au un impact asupra modului în care boala reacționează la tratament.

Nivelul CEA preoperator este un indicator de prognostic confirmat pentru cazurile incipiente și este utilizat în mod obișnuit în practica clinică în stadiul metastatic pentru a ajuta la monitorizarea răspunsului la tratament și există tot mai multe dovezi care arată că un nivel crescut de CEA se corelează cu potențialul metastatic și cu prognosticul. Această asociere a fost confirmată și în studiul nostru, o creștere cu 100 de unități a CEA, fiind asociată cu o creștere cu 1% a hazardului de deces.

Fiind un studiu retrospectiv într-o singură instituție, cercetarea noastră are limitări inerente. Absența unui registru național al cancerului în România ne-a limitat accesul la date complete privind incidența și mortalitatea. În plus, populația noastră de studiu a fost orientată către un statut socioeconomic mai ridicat, o stare de performanță mai bună și o vârstă mai tânără, datorită caracterului terțiar al Spitalului Clinic Colțea. În ceea ce privește colectarea retrospectivă a datelor, au fost incluși în studiu numai pacienții care au primit chimioterapie la Spitalul Clinic Colțea, deoarece documentația pentru mulți pacienți consultați sau care au primit o a doua opinie în centrul nostru a fost incompletă. Spitalul Clinic Colțea este un centru terțiar de referință, cu 30% dintre pacienți care călătoresc din zonele rurale din jurul Bucureștiului pentru tratament, ceea ce are tendința de a orienta populația de pacienți către un statut socioeconomic mai ridicat, un status de performanță mai bună și o vârstă mai tânără în raport cu populația mai largă de CCR metastatic din România. Aceste date sunt relevante pentru așa-numiții pacienți cu CCR metastatic din „lumea reală”, atât din regiunile rurale, cât și din cele urbane, și sperăm că studiile ulterioare vor contribui la obținerea unei mai bune cunoașteri a disparităților legate de cancer în România, permițând factorilor de decizie să pună în aplicare acțiuni adaptate la diferitele nevoi ale populației cu cancer colorectal metastatic.

În ceea ce privește analiza supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de statutul KRAS, s-a observat o tendință favorabilă pentru grupul RAS wild type, dar aceasta nu a atins semnificația statistică.

Cum am constatat și pentru supraviețuirea generală, nivelul de educație a influențat supraviețuirea fără progresia bolii, trăgând un semnal de alarmă privind disparităților în ceea ce privește accesul la îngrijire și diagnosticarea precoce și importanța acestora în evoluția ulterioară a bolii.

În ceea ce privește strategiile de tratament, studiul nostru confirmă literatura existentă care indică faptul că tratamentele locale regionale, cum ar fi chirurgia tumorii primare sau radioterapia curativă la diagnostic, nu oferă beneficii semnificative de supraviețuire pentru pacienții asimptomatici.

În schimb, rezecția metastazelor hepatice a arătat o îmbunătățire substanțială a RMST, subliniind importanța terapiilor locale pentru metastazele hepatice (rezecție, chemoembolizare, radioterapie) în cazurile selectate. Acest lucru evidențiază necesitatea creșterii accesibilității acestor tipuri de terapii în România. La momentul redactării tezei, radioterapia stereotaxică și embolizarea metastazelor hepatice nu sunt proceduri rambursate în sistemul public de sănătate și prețurile sunt prohibitive. În plus, acestea sunt disponibile doar în centrele mari, accesul pacienților din mediul rural și orașele mici fiind îngreunat. Consolidarea infrastructurii sistemului public de sănătate prin crearea de unități hepatice dedicate, ce permit evaluări multidisciplinare și tratament ar putea îmbunătăți semnificativ rezultatele pentru pacienții cu metastaze hepatice.

Un subiect important îl reprezintă pacienții cu cancer colorectal și metastaze hepatice sincrone. Aceștia alcătuiesc un grup eterogen din cauza prezentărilor diverse la diagnostic și a atitudinii terapeutice complexe. Acești pacienți sunt în prezent candidați pentru tratamentul local la nivel hepatic prin chirurgie sau diferite tipuri de embolizare sau radioterapie.

Rezecția hepatică îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu cancer colorectal cu metastaze hepatice limitate în primul rând pentru că permite îndepărtarea completă a bolii metastatice, ceea ce reduce semnificativ încărcătura tumorală. Rezecția chirurgicală oferă singurul tratament potențial curativ pentru acești pacienți. Studiile au arătat că pacienții care sunt supuși unei rezecții hepatice au o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 40-60%,

comparativ cu mai puțin de 5% pentru pacienții care sunt tratați doar cu chimioterapie. Procedura permite îndepărtarea metastazelor hepatice izolate care nu pot fi controlate în mod adecvat prin terapii sistemice, oferind posibilitatea prelungirii supraviețuirii fără boală sau chiar a vindecării la un subset de pacienți. În plus, progresele înregistrate în tehnicile chirurgicale și în gestionarea perioperatorie au redus riscurile operatorii, îmbunătățind și mai mult rezultatele pentru pacienții care sunt supuși acestor proceduri.

Capitol 8: evidențiază concluziile și contribuțiile personale

Constatările studiului nostru se aliniază cu literatura globală, indicând că prognosticul pacienților diagnosticați cu CCR metastatic în România prezintă caracteristici similare. În ciuda îmbunătățirilor notabile din ultimele două decenii, rata de supraviețuire la cinci ani rămâne relativ scăzută pentru majoritatea pacienților, subliniind necesitatea cercetării continue pentru a dezvolta tratamente mai eficiente pentru această boală încă mortală.

În plus, importanța colectării de date din „lumea reală” nu poate fi subestimată, deoarece aceasta permite o înțelegere mai profundă a caracteristicilor unice ale cancerului colorectal metastatic în diverse populații. Prin identificarea unor grupuri specifice de pacienți cu prognostic nefavorabil, pot fi puse în aplicare intervenții specifice pentru a le spori ratele globale de supraviețuire. Eforturile continue în domeniul cercetării și al colectării de date sunt vitale pentru realizarea de progrese substanțiale în combaterea acestei afecțiuni dificile.

Prezenta teză de doctorat a urmărit evaluarea impactului variantelor genice patogene ale genei KRAS asupra prognosticului pacienților diagnosticați cu cancer colorectal metastatic, printr-o analiză integrată a caracteristicilor clinice, epidemiologice și histopatologice. Obiectivele propuse au fost îndeplinite în totalitate, iar ipoteza cercetării – conform căreia mutațiile KRAS se asociază cu un prognostic defavorabil – a fost susținută de datele obținute.

Contribuțiile personale includ:

1. Realizarea unui articol original de tip review de literatură ce a analizat impactul statusului RAS asupra strategiei terapeutice pentru tratamentul cancerului colorectal (paragraful 1.8.3).

2. Sumarizarea datelor actualizate din literatura de specialitate privind cancerul colorectal și implicațiile terapeutice și prognostice ale variantelor genice patogene potențial targetabile în cancerul colorectal metastatic (capitolele 1 și 2).

3. Cercetarea noastră a permis caracterizarea complexă a unui grup de 225 de pacienți diagnosticați cu cancer colorectal metastatic, tratați într-un centru terțiar din România, ce reflectă caracteristicile populației pacienților cu cancer colorectal metastatic din țara noastră (capitolul 5.1).

4. În cadrul acestei lucrări, am confirmat, prin analiza cohortelor incluse, rolul stadiilor T și N ca factori de prognostic negativ, consolidând dovezile existente în literatura de specialitate. Prin evaluarea comparativă a supraviețuirii pacienților în funcție de stadializarea tumorală, am demonstrat că tumorile aflate în stadii locale și regionale avansate sunt semnificativ asociate cu o supraviețuire globală și fără progresie mai redusă. Am evidențiat, de asemenea, că tumorile localizate în colonul drept sunt asociate cu un prognostic semnificativ mai nefavorabil comparativ cu cele din colonul stâng sau rect. Această constatare reflectă nu doar particularitățile clinice și anatomice ale localizării drepte, ci și biologia moleculară distinctă, aspect susținut de analiza corelativă realizată în cadrul lotului nostru de pacienți. Un alt aport personal important a fost evaluarea valorii prognostice a nivelului seric al CEA preoperator, indicator deja utilizat în practica oncologică curentă. Analiza datelor a evidențiat că valori crescute ale CEA se corelează semnificativ cu un potențial metastatic mai agresiv și cu o supraviețuire redusă, susținând ipoteza unei legături între acest marker tumoral și comportamentul biologic al bolii. Prin integrarea acestor factori, am contribuit la identificarea unor subgrupuri de pacienți cu risc înalt, care ar putea beneficia de strategii terapeutice personalizate, atât din perspectiva intensificării tratamentului sistemic, cât și a monitorizării mai riguroase a evoluției bolii (Capitolul 5, paragraful 2).

6. Studiul nostru a confirmat că nivelul de educație influențează supraviețuirea, o observație validată anterior în numeroase populații din întreaga lume. Un nivel educațional scăzut poate reflecta o serie de factori corelați care influențează negativ supraviețuirea, precum accesul deficitar la servicii medicale, o nutriție inadecvată și condiții socio-economice precare. Deși identificarea contribuției exacte a fiecărui factor în parte este dificilă, acest demers rămâne important. Analize suplimentare ar putea permite identificarea grupurilor cu risc crescut de deces prin cancer și dezvoltarea unor intervenții țintite (Capitolul 5, paragraful 2).

7. Prezentarea detaliată a 10 cazuri reprezentative pentru cele mai întâlnite scenarii din practica clinică a permis evidențierea eterogenității bolii și a necesității tratamentului personalizat (Capitolul 6).

Lucrarea se remarcă prin caracterul său interdisciplinar, reunind expertiza din domenii precum oncologia, genetica moleculară, epidemiologia, bioinformatica și biostatistica. Această abordare integrativă reflectă complexitatea reală a patologiei oncologice și este esențială pentru înțelegerea mecanismelor biologice subtile implicate, precum și pentru implementarea unor strategii terapeutice personalizate. În contextul actual al medicinei de precizie, un astfel de demers transdisciplinar devine nu doar util, ci absolut necesar pentru optimizarea îngrijirii pacienților oncologici.

Bibliografie selectivă:

IARC (2023). Global Cancer Observatory (GLOBOCAN 2023) – date mondiale și regionale privind incidența și mortalitatea cancerului colorectal

Bray F. și colab. (2023). “Global Burden of Colorectal Cancer in 2020 and 2040”, Gut, 72(4):338-344 – prognoze epidemiologice și tendințe internaționale

Dienstmann R. și colab. (2020). “Precision Therapy in RAS Mutant Colorectal Cancer”, Gastroenterology, 158:806–811 – revizuire a terapiei țintite în CCR cu mutații RAS

Cervantes A. și colab. (2023). “Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline”, Ann. Oncol., 34(1):10–32 – ghid actualizat pentru diagnostic și tratament în cancer colorectal metastatic.

Johnson C.M. și colab. (2013). “Meta-analyses of colorectal cancer risk factors”, Cancer Causes Control, 24(6):1207-1221 – analiză asupra factorilor de risc (genetici, alimentari, de stil de viață) pentru CCR

The Outcome of Patients (Pts) with Metastatic Colorectal Cancer (MCRC) Based on Site of Metastases (Mets) and the Impact of Molecular Markers and Site of Primary Cancer on Metastatic Pattern. | Journal of Clinical Oncology.” Accessed April 10, 2023. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3560 .

Kelsall, Helen L., Laura Baglietto, David Muller, Andrew M. Haydon, Dallas R. English, and Graham G. Giles. “The Effect of Socioeconomic Status on Survival from Colorectal Cancer in

the Melbourne Collaborative Cohort Study.” *Social Science & Medicine* (1982) 68, no. 2 (January 2009): 290–97.

Ioannis A. Voutsadakis, The Landscape of PIK3CA Mutations in Colorectal Cancer, *Clinical Colorectal Cancer*, Volume 20, Issue 3, 2021, Pages 201-215, ISSN 1533-0028.

Reni, Michele, Erica Dugnani, Stefano Cereda, Carmen Belli, Gianpaolo Balzano, Roberto Nicoletti, Daniela Liberati, et al. “(Ir)Relevance of Metformin Treatment in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: An Open-Label, Randomized Phase II Trial.” *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 22, no. 5 (March 1, 2016): 1076–85. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1722> .

Papagiorgis, P., I. Oikonomakis, I. Karapanagiotou, S. D. Wexner, and N. Nikiteas . “The Impact of Tumor Location on the Histopathologic Expression of Colorectal Cancer.” *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology* 11, no. 3 (2006): 317–21.

Royston, P.; Parmar, M.K.B. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials. *Clin. Trials* 2013, 10, 3–9.

Collett, D. *Modeling Survival Data in Medical Research*, 3rd ed.; Chapman and Hall/CRC: Boca Raton, FL, USA, 2015.

Kirstein, M.M.; Lange, A.; Prenzler, A.; Manns, M.P.; Kubicka, S.; Vogel, A. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: A systematic review and assessment of currently available data. *Oncologist* 2014, 19, 1156–1168. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0032>.

Lista lucrărilor științifice publicate:

Pîrvu EE, Severin E, Niță I, Toma ȘA. The impact of RAS mutation on the treatment strategy of colorectal cancer. *Med Pharm Rep.* 2023 Jan;96(1):5-15. doi: 10.15386/mpr-2408. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36818322; PMCID: PMC9924809.

<https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/2408>

(Capitolul 1.8.3.1, paginile 33-34)

Pîrvu EE, Severin E, Pătru RI, Niță I, Toma SA, Macarie RR, Cocioabă CE, Florescu I, Coniac S. Correlations between Demographic, Clinical, and Paraclinical Variables and Outcomes in Patients with KRAS-Mutant or KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer-A Retrospective Study from a Tertiary-Level Center in Romania. *Diagnostics*

(Basel). 2023 Sep 13;13(18):2930. doi: 10.3390/diagnostics13182930. PMID: 37761297; PMCID: PMC10528401.

<https://www.mdpi.com/2075-4418/13/18/2930>

(Capitolul 5, paginile 72-96)

Pîrvu EE, Severin E, Pătru RI, Niță I, Toma SA, Croitoru BE, Munoz Groza AE, Marinescu G. Treatment Strategies' Impact on Progression-Free Survival According to RMST Function in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Retrospective Study from Romania. J Clin Med. 2024 Oct 17;13(20):6174. doi: 10.3390/jcm13206174. PMID: 39458124; PMCID: PMC11508923.(II).

<https://www.mdpi.com/2077-0383/13/20/6174> (Capitolul 5, paginile 97-106)