

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABES"
TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
DEPARTAMENTUL X CHIRURGIE II

BRAICU VLAD



TEZĂ DE DOCTORAT

**ADVANCEMENTS AND OUTCOMES IN RECTAL CANCER
MANAGEMENT POST-COVID-19**

- REZUMAT -

Coordonator științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. PANTEA STELIAN

Timisoara
2024

CUPRINS

CONTRIBUȚII PERSONALE	V
LISTĂ DE ABREVIERI	VI
RECUNOASTERI	VIII
INTRODUCERE	IX

PARTEA GENERALA

CAPITOLUL 1. CANCERUL DE COLON	1
CAPITOLUL 2. CANCERUL RECTAL	10
CAPITOLUL 3. PANDEMIA COVID-19	17
CAPITOLUL 4. ONCOLOGIA IN TIMPUL PANDEMIEI	22
CAPITOLUL 5. CALITATEA VIETII PACIENTIILOR CU CANCER RECTAL	27

PARTEA SPECIALA

I. STUDIUL 1: ANALIZA PE TREI ANI A TRAIECTORIEI MANAGEMENTULUI CANCERULUI RECTAL DUPA PANDEMIA COVID-19	33
I.1 INTRODUCERE	33
I.2 MATERIAL SI METODA	35
I.3 REZULTATE	37
I.4 DISCUTII	41
I.5 CONCLUZII	46
II. STUDIUL 2:IMPACTUL TRATAMENTELOR SISTEMICE ASUPRA REZULTATELOR ȘI CALITĂȚII VIETII LA PACIENȚII CU CANCER. COLORECTAL ÎN STADIUL IV, RAS-POZITIV: O ANALIZA SISTEMATICĂ.	48
II.1 INTRODUCERE	48
II.2 MATERIAL SI METODA	49
II.3 REZULTATE	53
II.4 DISCUTII	57
II.5 CONCLUZII	62
III. STUDIUL 4: EVALUAREA VALORII PREDICTIVE A NLR, PLR, APRI, SII ȘI A TESTELOR FUNCȚIEI HEPATICE PENTRU FORMAREA FISTULELOR DUPĂ CHIRURGIA CANCERULUI COLORECTAL.	64
III.1 INTRODUCERE	64
III.2 MATERIAL SI METODA	67
III.3 REZULTATE	71
III.4 DISCUTII	76
III.5 CONCLUZII	88
IV. CONCLUZII FINALE SI PRESPECTIVE VIITOARE	91
BIBLIOGRAFIE:	96
ANEXA	

STUDIUL 1: ANALIZA PE TREI ANI A TRAIECTORIEI MANAGEMENTULUI CANCERULUI RECTAL DUPA PANDEMIA COVID-19

CONTEXT

Cancerul rectal este o provocare semnificativă pentru sistemele de sănătate la nivel global. Managementul cancerului rectal necesită o abordare cuprinzătoare care include de obicei chirurgie, radioterapie și tratamente sistemice. În stadiile avansate, tehnici chirurgicale complexe sunt cruciale pentru reducerea recurenței locale și îmbunătățirea supraviețuirii generale. În plus, progresele în cercetarea moleculară au permis tratamente mai personalizate, deoarece diferitele subtipuri moleculare de cancer rectal necesită strategii terapeutice specifice.

Apariția pandemiei de COVID-19 la începutul anului 2020 a adus provocări fără precedent pentru sistemele de sănătate din întreaga lume, necesitând o reorganizare semnificativă a resurselor și strategiilor de furnizare a îngrijirilor medicale. Serviciile de oncologie au fost deosebit de afectate, deoarece instituțiile medicale și-au schimbat prioritățile pentru a răspunde cerințelor legate de pandemie.

Pandemia de COVID-19 a evidențiat vulnerabilitatea mecanismelor actuale de management a cancerului în cazul unor crize de sănătate externe, subliniind necesitatea urgentă de infrastructuri de sănătate reziliente, capabile să se adapteze la provocări neprevăzute. Serviciile de oncologie, deja confruntate cu complexitatea gestionării bolilor agresive precum cancerul rectal, s-au confruntat cu presiuni suplimentare pe măsură ce resursele au fost redirecționate pentru a răspunde pandemiei. Implicațiile pe termen lung ale întârzierilor în diagnosticare și modificărilor în cronologia tratamentului sunt în curs de examinare în comunitatea oncologică, subliniind importanța restabilirii și consolidării căilor de îngrijire a cancerului în timpul crizelor globale de sănătate.

Acest studiu stipulează că abea în anul 2022, managementul și rezultatele chirurgicale ale pacienților cu cancer rectal ar fi revenit la normele de dinainte de pandemie, în urma perturbărilor date de măsurile restrictive din 2020 și 2021. Scopul principal al acestei cercetări a fost de a realiza o analiză comparativă a rezultatelor pacienților pe parcursul anilor 2020, 2021 și 2022, concentrându-se pe întârzierile în tratament, rezultatele chirurgicale și ratele de supraviețuire, și comparând aceste constatări cu perioada de dinainte de pandemie, din anul 2019. Această analiză urmărește să clarifice modul în care sistemele de sănătate s-au adaptat și cum au evoluat pacienții în era pandemiei, oferind perspective asupra rezilienței și adaptabilității îngrijirii oncologice în contextul unor provocări globale de sănătate, fără precedent.

REZUMAT AL CONSTATARILOR

Analiza retrospectivă a identificat un total de 131 de pacienți diagnosticați cu cancer rectal în perioada de trei ani a pandemiei, eligibili pentru includere, alături de 33 de pacienți identificați în anul 2019, înainte de pandemia COVID-19. În ciuda absenței diferențelor semnificative statistic între cei trei ani ai pandemiei, s-a observat o creștere anuală de aproximativ 10% a numărului total de intervenții chirurgicale, de la 1709 în 2020 la 2118 în 2022. Totuși, a existat o reducere semnificativă a intervențiilor totale comparativ cu anul pre-pandemic 2019. Analiza statistică a indicat că nu au existat variații semnificative în caracteristicile de bază ale pacienților pe parcursul perioadei de studiu.

A fost observată o variație semnificativă în scorurile American Society of Anesthesiology (ASA). Datele au dezvăluit o schimbare notabilă, de la un procentaj mai mare de pacienți cu un scor ASA de II în 2020 (62,5%), la o prevalență crescută a scorurilor III și IV în anii următori, indicând o posibilă creștere a complexității cazurilor pe parcursul perioadei. Stadiul TNM a arătat, de asemenea, schimbări semnificative în timpul anilor pandemici, cu o scădere a cazurilor stadiu II și o creștere a stadiilor III și IV, sugerând o tendință către diagnosticarea cancerului rectal în stadii mai avansate pe măsură ce anii au trecut.

Analiza a indicat o creștere ușoară, dar nesemnificativă, atât a cazurilor diagnosticate în stadii metastatice atât local cât și la distanță, precum și a cazurilor cu invazie locală, pe parcursul perioadei de studiu.

Datele privind tipul de internare a pacienților incluși în studiu au dezvăluit schimbări semnificative pe parcursul celor trei ani. Intervențiile de urgență au rămas stabile în 2020 și 2021, reprezentând 37,5% și respectiv 42,5% din cazuri, dar au înregistrat o scădere notabilă în 2022, cu doar 20,3% din cazuri necesitând intervenții de urgență. În schimb, intervențiile chirurgicale electivă au devenit mai frecvente în 2022, ajungând la 79,7%, comparativ cu 62,5% în 2020 și 57,5% în 2021. Utilizarea terapiei neoadjuvante a crescut semnificativ în 2022, cu 35,6% dintre pacienți beneficiind de aceasta, comparativ cu 18,8% și 15,0% în 2020 și respectiv 2021 ($p = 0,043$).

Intervențiile de chirurgie clasică au scăzut de la 68,8% în 2020 la 40,7% în 2022, în timp ce procedurile laparoscopice aproape s-au dublat, atingând 47,5% în 2022, față de 25,0% în 2020. Intervențiile asistate robotic au înregistrat o ușoară creștere, dar au rămas mai puțin frecvente ca celelalte tipuri de intervenții. Tipurile de operație au prezentat o evoluție semnificativă pe parcursul perioadei, numărul de amputații de rect crescând de la 15,6% în 2020 la 42,4% în 2022, în timp ce numărul de rezecții de rect cu înregistrat o scădere de la 62,5% la 39,0%.

Acest studiu observațional pe trei ani, care detaliază evoluția managementului cancerului rectal în timpul pandemiei și revenirea acestuia la standardele inițiale după pandemia COVID-19, a identificat mai multe schimbări semnificative statistic. Una dintre ariile care necesită o explorare suplimentară este reprezentată de variațiile de-a lungul anilor a rezultatelor analizelor de laborator, în special în ceea ce privește nivelurile de albumină. Fluctuațiile semnificative ale nivelurilor de albumină observate în studiul nostru necesită o investigație mai aprofundată pentru a înțelege

cauzele subiacente și potențialele asocieri cu rezultatele chirurgicale. Se presupune că procese precum vindecarea rănilor, formarea cicatricilor și dezvoltarea fistulelor, pot fi influențate de nivelurile de albumină și proteine totale.

În perioada pandemiei COVID-19 au fost observate, de asemenea, schimbări semnificative în scorul ASA ($p = 0,043$) și stadiul TNM ($p = 0,039$), indicând o creștere a severității cazurilor la internare și o proporție mai mare de pacienți prezentând stadii avansate ale bolii. Această evoluție spre diagnosticarea cazurilor în stadii mai avansate poate fi atribuită schimbării priorităților sistemului din timpul pandemiei. Strategiile de management s-au adaptat semnificativ, așa cum se evidențiază prin creșterea cazurilor care au beneficiat de terapii neoadjuvante ($p = 0,043$) și a intervențiilor laparoscopice ($p = 0,004$), reflectând o schimbare către abordări mai conservatoare și minim invazive.

CONCLUZII

Acest studiu a identificat schimbări semnificative în gestionarea cancerului rectal în timpul anilor pandemiei COVID-19, 2020-2022, comparativ cu anul pre-pandemic 2019. Aceste schimbări au fost marcate de transformări substanțiale în intervențiile chirurgicale, stadiile de diagnostic și complexitatea clinică. Numărul intervențiilor chirurgicale a crescut, cu o dublare notabilă a procedurilor laparoscopice, reflectând un trend către intervenții chirurgicale electiv, evidentă în special în 2022. Această schimbare a fost susținută și de o creștere a cazurilor ce au beneficiat de terapii neoadjuvante în același an, indicând o tendința spre tratamente preoperatorii mai ample pentru a gestiona cancerul rectal mai eficient înainte de chirurgie.

O altă diferență îngrijorătoare observată în această perioadă a fost creșterea cazurilor de cancer rectal diagnosticate în stadii avansate. Aceasta a fost însoțită de o creștere semnificativă a complexității cazurilor, așa cum se demonstrează prin scorurile ASA (American Society of Anesthesiologists) mai mari ale acestor pacienți.

În ciuda acestor provocări, trebuie remarcat că ratele de internare în ATI și mortalitatea au rămas relativ stabile pe parcursul perioadei de studiu. Această stabilitate sugerează că, în ciuda creșterii complexității și severității cazurilor, sistemul de sănătate a fost capabil să mențină niveluri constante de îngrijire critică și supraviețuire a pacienților.

STUDIUL 2:IMPACTUL TRATAMENTELOR SISTEMICE ASUPRA REZULTATELOR ȘI CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU CANCER COLORECTAL ÎN STADIUL IV, RAS-POZITIV: O ANALIZA SISTEMATICĂ

CONTEXT

Cancerul colorectal (CRC) se plasează pe locul al treilea în topul celor mai frecvent diagnosticate cancere și este a doua cauză principală de deces cauzat de cancer la nivel global. Prognosticul pentru CRC în stadiul IV metastatic rămâne rezervat, cu o rată de supraviețuire de aproximativ 14% la cinci ani. Printre anomaliile moleculare care conduc progresia CRC, mutațiile din familia oncogenei RAS, inclusiv KRAS și NRAS, sunt deosebit de importante. Aceste mutații, întâlnite în până la 50% dintre cazurile de CRC, sunt critice în determinarea comportamentului tumorii, a răspunsului terapeutic și a prognosticului general al pacientului.

Apariția tratamentelor sistemice, inclusiv chimioterapia, terapia țintită și imunoterapia, au revoluționat managementul cancerelor în stadii avansate. Eficacitatea terapiilor anti-receptor pentru factor de creștere epidermică (EGFR), cum ar fi cetuximabul și panitumumabul, este influențată în mod special de statutul mutației RAS în CRC stadiul IV. Pacienții cu mutații RAS prezintă adesea rezistență la anumiți agenți terapeutici, subliniind necesitatea unei abordări de tratament personalizate pe baza profilului genetic. Prin urmare, identificarea mutațiilor RAS a devenit esențială pentru selectarea celor mai adecvate tratamente sistemice.

În ciuda avansărilor în modalitățile de tratament, impactul terapiilor sistemice și al chirurgiei asupra rezultatelor și calității vieții (QoL) pacienților cu cancer rămâne o zonă critică de studiu, în special în contextul stadializării bolii și al rezistenței la tratamente. Calitatea vieții, un aspect crucial al îngrijirii cancerului, poate fi evaluată folosind diverse scale standardizate care măsoară efectele fizice, psihologice și sociale ale bolii și tratamentelor sale. Având în vedere natura agresivă a CRC în stadiul IV și provocările în gestionarea tumorilor mutate RAS, este esențial să explorăm rezultatele și QoL în această populație de pacienți.

Această analiza sistematică își propune să evalueze literatura existentă cu privire la rezultatele și calitatea vieții pacienților cu cancer colorectal stadiul IV pozitiv pentru RAS, în urma tratamentului sistemic. Prin integrarea datelor din studii clinice, studii observaționale și dovezi din lumea reală, acest review își propune să ofere o înțelegere detaliată a eficacității și impactului terapiilor sistemice în acest grup specific de pacienți, oferind astfel direcții pentru cercetările viitoare și practicile clinice pentru a îmbunătăți atât supraviețuirea, cât și calitatea vieții pentru pacienții cu cancer colorectal avansat mutat RAS.

REZUMAT AL CONSTATARILOR

Această analiza sistematică a evaluat impactul tratamentelor sistemice asupra rezultatelor și calității vieții la pacienții cu cancer colorectal stadiul IV pozitiv pentru oncogenă RAS, concentrându-se pe 11 studii distincte realizate între 2011 și 2023. Aceste studii au fost desfășurate în diferite țări. Predominant, acestea au fost studii randomizate, subliniind metodologia riguroasă aplicată în evaluarea eficacității și siguranței tratamentelor sistemice pentru această populație de pacienți.

Această diversitate geografică și metodologică oferă un spectru larg de perspective asupra efectelor nuanțate ale tratamentelor sistemice asupra pacienților cu cancer colorectal stadiul IV pozitiv pentru RAS. Studiile revizuite au evidențiat în mod constant stadiul avansat al cancerului colorectal la pacienții cu mutații RAS, concentrându-se pe un subgrup cu provocări terapeutice semnificative. Specificitățile mutațiilor RAS au fost raportate uniform, cu mai multe studii documentând cazuri 100% de tip wild KRAS.

Studiile au prezentat rezultate detaliate privind rezultatele de bază, rezultatele de urmărire ale calității vieții (QoL), complicațiile, ratele de abandon, supraviețuirea și concluziile studiilor. Bennett et al. au raportat scoruri medii ale Indicele de Sănătate EQ-5D (HSI) variind de la 0,76 la 0,78 și scoruri medii ale Scala Vizuală Analogică EQ-5D (VAS) între 70,1 și 74,1, menționând că îmbunătățirile în scorurile EQ-5D nu au fost semnificative clinic. Acest studiu a evidențiat, de asemenea, o rată tardivă de abandon/terminare variind între 29,8% și 70,2% în diferite brațe de tratament, concluzionând că adăugarea panitumumabului la chimioterapie nu a compromis semnificativ QoL, în timp ce a îmbunătățit notabil supraviețuirea fără boală (DFS).

În mod similar, Odom et al. au prezentat intervale medii ale scorului Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) de la 72,27 la 73,21 pentru brațul panitumumab plus Cel Mai Bun Tratament Suportiv (BSC), și de la 71,84 la 71,91 pentru brațul BSC singur, cu scoruri medii ale Indicele EQ-5D între 0,68 și 0,73. Acest studiu a observat îmbunătățiri în scorurile FCSI și Indice EQ-5D, favorizând în mod special panitumumab + BSC în cancerul colorectal metastatic KRAS wild-type, cu rate de abandon timpuriu de 38–42% pentru panitumumab + BSC și 68% pentru BSC singur. Studiul a concluzionat că pacienții tratați cu panitumumab au menținut un control mai bun asupra simptomelor CRC și QoL comparativ cu BSC singur.

Láng et al. nu au raportat scoruri de QoL de bază, dar au notat agravarea simptomelor de greață și vărsături la săptămâna 16 și o schimbare nefavorabilă față de scorul de bază pentru dispnee în brațul FOLFIRI + cetuximab. Cu o supraviețuire mediană de 25,7 luni pentru cetuximab + FOLFIRI versus 16,4 luni pentru FOLFIRI singur, studiul a concluzionat că adăugarea cetuximabului la FOLFIRI nu a impactat semnificativ starea generală de sănătate/QoL sau funcționarea socială, în ciuda ratelor îmbunătățite de răspuns și supraviețuire.

CONCLUZIE

Această analiza subliniază eficacitatea diverselor terapii sistemice, în special integrarea terapiilor țintite precum panitumumab și cetuximab cu regimuri de chimioterapie precum FOLFOX4 și FOLFIRI. Rezultatele indică faptul că aceste combinații nu afectează semnificativ calitatea vieții

pacienților (QoL), oferind în același timp beneficii substanțiale în ceea ce privește supraviețuirea fără boală.

STUDIUL 3: EVALUAREA VALORII PREDICTIVE A NLR, PLR, APRI, SII ȘI A TESTELOR FUNCȚIEI HEPATICE ÎN FORMAREA FISTULELOR DUPĂ CHIRURGIA CANCERULUI COLORECTAL

Cancerul colorectal rămâne una dintre cele mai frecvente malignități la nivel mondial, contribuind semnificativ la morbiditate și mortalitate. Tratamentul chirurgical este piatra de temelie a managementului în cazurile de boala localizată, având ca scop obținerea unei vindecări sau a unui control substanțial al bolii. Cu toate acestea, complicațiile postoperatorii pot afecta considerabil rezultatele pacientului și resursele de îngrijire. Printre aceste complicații, apariția fistulelor anastomotice este deosebit de îngrijorătoare datorită ratelor ridicate de morbiditate și a mortalității potențiale.

Inflamația joacă un rol esențial în răspunsul organismului la intervențiile chirurgicale, având funcții duale atât în procesul de vindecare, cât și în dezvoltarea complicațiilor. Markerii inflamației au adesea valori ridicate după intervențiile chirurgicale colorectale și pot fi predictivi pentru traiectoria de recuperare a pacientului. Nivelurile ridicate ale acestor markeri sunt frecvent asociate cu rezultate slabe, cum ar fi vindecarea deficitară a plăgilor și un risc crescut de complicații postoperatorii, inclusiv infecții și formarea de fistule. Complexitatea recuperării postoperatorii în chirurgia cancerului colorectal este amplificată de inflamația sistemică, care poate afecta negativ multiple sisteme.

În calitate de instrumente valoroase în evaluarea clinică postoperatorie a pacienților, au apărut diferiți markeri hematologici, precum Raportul Neutrofile-Limfocite (NLR) și Raportul Trombocite-Limfocite (PLR). Acești markeri sunt studiați pentru capacitatea lor de a prezice inflamația sistemică și, prin extensie, probabilitatea de recuperare sau de dezvoltare a complicațiilor după intervenție. În mod similar, Indicele Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI) și Systemic Immune-Inflammation Index (SII) sunt explorate pentru potențialul lor de a oferi perspective asupra stării inflamatorii și imunologice a pacientului, care s-ar putea corela cu apariția evenimentelor adverse postoperatorii.

Această cercetare se concentrează pe capabilitățile predictive ale acestor markeri inflamatorii, inclusiv NLR, PLR, APRI și SII, precum și pe testele funcției hepatice efectuate de rutină, în determinarea riscului de dezvoltare a fistulelor după chirurgia cancerului colorectal. Ipoteza testată presupune că valorile preoperatorii mai ridicate ale acestor markeri ar putea indica un risc mai mare de dezvoltare a unei fistule, sugerând utilitatea lor în evaluarea riscurilor și managementul preoperator.

REZUMATUL AL CONSTATARILOR

Studiul a evaluat un total de 219 pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală pentru cancer colorectal, împărțindu-i în două grupuri în funcție de dezvoltarea sau nu a fistulelor de anastomoza. Dintre aceștia, 38 de pacienți au dezvoltat fistule.

Printre diferiții markeri studiați, Systemic Immune-Inflammation Index (SII) s-a remarcat prin acuratețea sa predictivă. SII a demonstrat o valoare limită mai mare de 460,5, care a avut cea mai mare sensibilitate de 75,6% și specificitate de 71,3% dintre toți markerii evaluați. Zona sub curba (AUC) pentru SII a fost de 0,774, indicând o performanță predictivă bună. Aceasta sugerează că SII este un marker eficient pentru evaluarea riscului de formare a fistulelor la pacienții supuși chirurgiei cancerului colorectal.

Nivelurile de albumină au arătat de asemenea o semnificație predictivă puternică, cu o valoare limită stabilită la mai puțin de 2,9 g/dL. Sensibilitatea nivelurilor de albumină a atins 77,3%, cea mai mare dintre markeri, și o specificitate de 73,8%. AUC-ul corespunzător a fost de 0,788, ceea ce nu numai că reflectă un nivel ridicat de acuratețe predictivă, dar confirmă și semnificația statistică $p < 0.001$. Aceasta indică faptul că nivelurile scăzute de albumină ar putea fi un factor critic în prezicerea complicațiilor post-chirurgicale, cum ar fi fistulele.

Alți markeri inflamatorii și de funcție hepatică au fost de asemenea evaluați pentru capacitatea lor de a prezice formarea fistulelor. Raportul Neutrofile-Limfocite (NLR) a fost un alt marker important, cu o valoare limită de mai mult de 3,95, arătând o sensibilitate de 71,2% și o specificitate de 67,9%. AUC-ul pentru NLR a fost de 0,732, indicând capacitatea sa utilă de predicție, iar $P < 0,001$, subliniind relevanța sa statistică în studiu.

În mod similar, Raportul Trombocite-Limfocite (PLR) a fost identificat ca un marker predictiv semnificativ. Cu o valoare limită de mai mult de 191,6, PLR a obținut o sensibilitate de 73,5% și o specificitate de 69,4%. AUC-ul pentru PLR a fost de 0,746, ceea ce indică o abilitate predictivă puternică, iar $P < 0,001$ a stabilit în continuare semnificația sa în evaluarea riscului de dezvoltare a fistulelor post-chirurgie.

Raportul Derivat Neutrofile-Limfocite (dNLR), împreună cu alte rapoarte composite, cum ar fi Raportul Neutrofile-Limfocite-Trombocite (NLPR) și I Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI), au demonstrat de asemenea valori predictive considerabile. Acești markeri, fiecare cu gradele lor respective de sensibilitate și specificitate, au oferit un spectru larg de date care susțin utilitatea lor potențială în prezicerea rezultatelor postoperatorii. P-valorile semnificative au reafirmat robustețea acestor biomarkeri ca instrumente pentru evaluarea clinică și luarea deciziilor în managementul pacienților supuși chirurgiei cancerului colorectal.

CONCLUZII

Acest studiu aduce o contribuție semnificativă în domeniul chirurgiei colorectale prin demonstrarea corelării nivelurile preoperatorii ridicate ale unor markeri inflamatori specifici și a funcției hepatice cu un risc crescut de dezvoltare a fistulelor post-chirurgie. Acești biomarkeri, care includ Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Raportul Neutrofile-Limfocite (NLR), Raportul Trombocite-Limfocite (PLR), Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI) și nivelurile de albumină, sunt critici pentru evaluarea riscului pacientului înainte de intervenții chirurgicale.

