

Teză de doctorat

Factori clinco-patologici cu impact prognostic și predictiv în neoplaziile colorectale

Doctorand:

Vlad-Olimpiu Butiurca

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Gurzu Simona

REZUMAT

Cancerul colorectal (CCR) reprezintă o fracțiune importantă din totalul deceselor cauzate de cancer, în 2018 estimându-se că 1 din 10 decese a fost cauzat de acesta. Cea mai mare incidență a cancerului de colon se întâlnește în Ungaria și Slovenia fiind urmată de Australia, Noua Zeelandă și America de Nord. În România, CCR este a 4-a cauza de deces prin cancer, după cancerul mamar, prostatic și pulmonar.

Având în vedere caracterul multidisciplinar al tratamentului cancerului colorectal și luând în considerare faptul că boala neoplazică este o problemă biologică și nu una statistică, ne-am îndreptat atenția spre studiul acelor parametri care ar putea avea un rol prognostic pentru pacienți. Scopul final îl reprezintă, bineînțeles, un tratament individualizat, cu o șansă mai mare de succes, în funcție de particularitățile acestor factori prognostici și predictivi.

În lucrarea de față ne-am propus abordarea interdisciplinară a particularităților prognostice ale CCR în două capitole distincte.

În **primul capitol principal** al acestei părți am abordat CCR din punct de vedere chirurgical. Ne-am axat pe o opțiune chirurgicală cu un grad de penetrare scăzut în România și anume rezecția intersfincteriană (ISR) – variantă tehnică adaptată pentru pacienții cu cancer rectal care au refuzat o intervenție chirurgicală finalizată cu colostomie. Beneficiul principal este reprezentat de lipsa colostomiei sau ileostomiei, chiar și cu caracter temporar, aspect care se traduce prin creșterea calității vieții pacientului (QoL). Am plecat de la premiza că acest tip de intervenție chirurgicală poate oferi rezultate oncologice superpozabile cu cele ale intervențiilor clasice și rezultate funcționale satisfăcătoare, atât pe termen scurt cât și pe termen lung.

În **al doilea capitol principal** am adăugat date legate de aspectele histopatologice ale CCR. Deoarece cazuistica clinică a dus la identificarea unor subtipuri histologice de carcinoame gastrointestinale, pentru care protocoalele terapeutice nu sunt încă elucidate și diagnosticul histopatologic e dificil a fi stabilit, ne-am propus examinarea imunohistochimică (IHC) a unui carcinom cu fenotip particular, foarte rar întâlnit în practica clinică. Am luat, astfel, în considerare, un carcinom compus din adenocarcinom și carcinom neuroendocrin, fiecare din ele reprezentând peste 30% din tumoră și denumit carcinom mixt, adenoneuroendocrin (MANEC). Am ipotezat că aceste carcinoame, localizate în tractul gastrointestinal, prezintă o histogeneză și comportament oarecum diferite de adenocarcinomul clasic și am încercat să dovedim această ipoteză prin imunoprofilul celulelor tumorale ale celor două componente.

Având în vedere premisele menționate, obiectivul principal al tezei a fost demonstrarea fezabilității oncologice și funcționale a "ISR – tehnică modificată" și examinarea particularităților histogenetice și evolutive ale MANEC-urilor gastrointestinale. Rezultatele tezei, prezentate pe larg în următoarele capitole, argumentează nu doar valoarea științifică a rezultatelor ci și importanța acestora în managementul terapeutic al pacientului cu CCR.

Rezultate capitolul I: vârsta mediană a fost de 66.50 ± 10.72 ani, cu valori cuprinse între 42-81 de ani. Astfel, 56 de pacienți (93,33%) au avut vârsta de peste 50 de ani. Din punct de vedere al sexului pacientului,

31,67% (n=19) au fost de sex feminin în timp ce 68,33% (n=41) au fost de sex masculin, cu un raport M:F de 2:1. Ca și localizare tumorală, 38 (63,33%) de pacienți au prezentat carcinoame situate la nivelul rectului inferior, 20 (33,33%) de cazuri au fost diagnosticate la nivelul rectului mijlociu și două cazuri (3,33%) la nivelul canalului anal. Localizarea tumorii luată în calcul pentru procesarea statistică, a fost cea corespunzătoare examenului anatomopatologic final (orientare macroscopică) și nu cea intraoperatorie. Valoarea mediană a diametrului tumoral a fost de 30±14,01 mm, cu minima de 4 mm și maxima de 70 mm. La 47 de pacienți (78,33%) am practicat ISR parțial iar ISR total a fost efectuat la 13 pacienți (21,66%). Conform examenului macroscopic al piesei de rezecție chirurgicală, excizia mezorectală a fost completă sau satisfăcătoare în 54 de cazuri (90%), cu CRM negativ în 95% din cazuri (n=57). Durata medie a intervenției chirurgicale a fost de 160±18 minute, cu o pierdere sangvină intraoperatorie de 140±55 ml.

Complicații postoperatorii

Am identificat complicații postoperatorii la 10 (16,67%) pacienți. Cea mai frecventă complicație a fost reprezentată de necroza muco-submucoasă a segmentului colonic telescopat, complicație Clavien-Dino tip I, regăsită în cinci cazuri. Am interpretat această complicație ca fiind precoce deoarece durata medie de apariție a fost de 11 zile postoperator.

Rata de supraviețuire

Rata de supraviețuire a fost de 86,7% (8 decese la 12 luni), 80% (12 decese la 24 de luni), 76% (14 decese la 36 de luni și 67,5% (18 decese) la 60 de luni postoperator. Media supraviețuirii estimate a fost de 70,97 (±5,17) cu un interval de confidență de 95%. În urma prelucrării statistice, bazat pe dimensiunea lotului, am obținut o supraviețuire estimată de 21% (±0,16) la 8 ani postoperator.

Rezultate capitolul II: Din cazuistica evaluată retrospectiv, a reieșit faptul că, în Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, tumorile MANEC reprezintă 2,5% din totalul carcinoamelor gastrice și 1,16% din totalul CCR. MANEC-urile au fost diagnosticate atât la bărbați cât și la femei, cu o vârstă medie de 63,55±12,13 ani (minima de 46 și maxima de 78 ani). Din cei 13 pacienți doar patru au avut o supraviețuire de minim 20 de luni postoperator, care nu a depins neapărat de profunzimea invaziei tumorale: un caz localizat cecal (caz 1-tabel VI) – stadiul pT4N0, unul rectal (caz 5- tabel VI) – stadiul pT1aN1 și două cazuri de MANEC gastric (cazurile 1 și 3 – tabel VII) diagnosticate în stadiile pT2N0 respectiv pT3N0. În tumora primară, fiecare componentă a reprezentat peste 30% din tumoră și componenta de adenocarcinom a prezentat, în unele cazuri, și componentă mucinoasă. În metastazele limfatice, am identificat atât arhitectură pur neuroendocrină cât și mixtă (adenocarcinom și neuroendocrin), independent de localizarea tumorii. Nu am identificat cazuri în care metastazele limfonodulare să fie reprezentate de adenocarcinom pur.

Concluzii:

- Din punct de vedere oncologic, pentru cancerul rectal jos situat, ISR prezintă rezultate bune, superpozabile cu cele din alte intervenții „non-sphincter saving”.
- În cancerul rectal jos situat, după ISR, supraviețuirea este mai scăzută la pacienții peste 50 de ani, diagnosticați în stadii local avansate, chiar și în condițiile realizării unei excizii totale a mezorectului corespunzătoare.
- Anastomoza colo-anală directă după ISR parțial sau total poate fi utilizată cu abandonarea ileostomiei/colostomiei temporare fără a predispute pacientul la complicații majore.
- Necroza muco-submucoasă este una din complicațiile posibile ce poate fi tratată în regim ambulator, fără necesitatea unei a doua intervenții chirurgicale.
- Rezultatele funcționale secundare ISR sunt bune, cu o continență satisfăcătoare pe termen lung
- Scorul Wexner reprezintă un instrument bun atât pentru pacient cât și pentru chirurg pentru evaluare continenței fecale pre și postoperator. Acest scor poate ghida alegerea tehnicii chirurgicale.
- Tranziția epitelial-mezenchimală nu este un fenomen implicat în geneza și agresivitatea carcinomului mixt adenoneuroendocrin (MANEC), diagnosticat în tractul gastro-intestinal
- Maspinul nu este un marker cu potențial diagnostic, prognostic sau predictiv, în MANEC-ul colorectal
- CD44 poate influența comportamentul biologic al MANEC-ului gastrointestinal
- Managementul terapeutic al pacienților cu MANEC e necesar a lua în calcul particularitățile histologice ale acestuia, atât din tumora primară cât și de la nivelul metastazelor limfonodulare