

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Factori de predicție pentru rezultatele postoperatorii în chirurgia oncologică pelvină

---

Doctorand **David Andras**

---

Conducător de doctorat **Prof.dr. Ioan Coman**

---

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Rezultatele oncologice în chirurgia oncologică pelvină</b>	17
1.1. Chirurgia modernă a cancerului rectal	17
1.1.1. Ligatura înaltă sau joasă a pedicului mezenteric inferior	19
1.1.2. Limfadenectomie laterală(iliacă) în cancerul rectal	21
1.1.3. Evaluarea calității chirurgicale și rolul prognostic	22
1.2. Radioterapia	23
1.3. Chimioradioterapia	25
1.4. Tratamentul neoadjuvant vs adjuvant în cancerul rectal	26
1.5 Abordarea conservativă în cancerului rectal	31
<b>2. Rezultatele funcționale în chirurgia oncologică pelvină</b>	34
2.1. Sindromul postrezeecție anterioară de rect (LARS)	35
2.2. Disfuncțiile urologice asociate rezeecției mezorectale complete	36
2.3. Toxicitatea tratamentelor asociate tratamentului chirurgical	38
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru și obiective</b>	41
<b>2. Studiul 1 – Metode de predicție pentru răspunsul la tratamentul neoadjuvant al cancerului rectal local-avansat</b>	43
2.1. Introducere	43
2.2. Obiective	44
2.3. Material și metodă	44
2.4. Rezultate	45
2.4.1 Medodetedele actuale de evaluare a răspunsului histologic complet	45
2.4.2 Factori de predicție pentru a răspunsul histologic complet	47
2.4.3 Raport const/eficiență	52
2.5. Concluzii	52

---

<b>3. Studiul 2 – Rolul raportului neutrofile/limfocite pentru predicția răspunsului la radiochimioterapia neoadjuvantă</b>	
3.1. Introducere	53
3.2. Ipoteza de lucru	54
3.3. Material și metodă	54
3.4. Rezultate	55
3.5. Discuții	61
3.6. Concluzii	64
<b>4. Studiul 3 – Managementul cancerului rectal local-avansat în contextul pandemiei COVID-19. Experiența unui centru terțiar</b>	65
4.1. Introducere	65
4.2. Ipoteza de lucru	65
4.3. Material și metodă	65
4.4. Rezultate	71
4.5. Discuții	73
4.6. Concluzii	75
<b>5. Studiu 4. Rolul spectroscopiei SERS (RAMAN) în detecția cancerului colorectal</b>	77
5.1 Introducere	77
5.2 Ipoteza de lucru	78
5.3 Material și metodă	78
5.4 Rezultate	79
5.5 Discuții	82
5.6 Concluzii	83
<b>6. Concluzii generale</b>	85
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	87
<b>REFERINȚE</b>	89

**Cuvinte cheie:** cancer de rect, rezecție rectală cu excizia completă de mezorect, metabolomică, radiochimioterapie neoadjuvantă, rezonanță magnetică multiparametrică.

## Introducere. Obiective generale

Localizarea rectală a adenocarcinomului colonic reprezintă 30% din totalitatea cancerelor colorectale diagnosticate pe parcursul unui an. Metodele actuale de diagnostic și evaluare post-terapeutică sunt costisitoare economic, necesită investiții în aparatură și expune bolnavul la explorari invazive.

Aproximativ 30% din pacienții cu cancer rectal local avansat, cu indicație de radio-chimioterapie pre-operatorie conform protocoalelor oncologice, vor prezenta regresie clinică (imagistică și endoscopică) completă după tratament.

Decizia terapeutică ulterioară la un pacient cu regresie tumorală completă la terapia neo-adjuvantă poate să urmeze calea conservativă prin aplicarea protocolului de *watchful waiting*- această metodă nefiind validată prin studii randomizate, actual aplicându-se la pacienți care au morbidități asociate sau refuză intervenția chirurgicală sau prin realizarea intervenției chirurgicale și analiza histopatologică a piesei de rezecție rectală.

Riscul de recidivă în absența unui tratament chirurgical după răspuns clinic complet (după evaluare imagistică și endoscopică) este de 38%, acest lucru fiind explicat prin lipsa sensibilității și specificității de detecție a regresiei tumorale a investigațiilor imagistice utilizate în prezent în acest scop. Urmând conduita chirurgicală, un procent important de pacienți cu regresie tumorală completă la examenul anatomopatologic vor rămâne stomizați, respectiv vor prezenta alterarea calității vieții datorită tulburărilor urodinamice ireversibile ca urmare a actului chirurgical de exereză. Astfel, rata incapacității de integrare socio-profesională și familială este între 7-30%.

În acest context, este necesară dezvoltarea unor noi metode, cost-eficiente și ușor de utilizat în diagnosticul precoce și evaluare a răspunsului clinic la tratamentul neo-adjuvant al pacienților cu neoplazii rectale.

Teza de față cuprinde două secțiuni distincte: stadiul actual al cunoașterii, care sistematizează factorii clinici și paraclinici de predicție a rezultatelor oncologice și funcționale în managementul cancerului de rectal, și contribuția personală.

## Contribuția personală

Lucrarea de față a avut ca scop identificarea unor factori de predicție pentru diagnosticul răspunsului histologic la radiochimioterapie neoadjuvantă în cancerul rectal.

Obiectivele specifice au fost următoarele:

- evaluarea valorii de predicție a tehnicilor imagistice actuale folosite în evaluarea pacienților după radiochimioterapie preoperatorie
- evaluarea unor biomarkeri serici în depistarea răspunsului la tratamentul neoadjuvant al cancerului rectal
- evaluarea impactului prelungirii intervalului terapeutic asupra rezultatelor oncologice imediate
- evaluarea acurateții spectroscopiei Raman pentru identificarea prezenței cancerului rectal

## Studiul 1. Metode de predicție pentru răspunsul cancerului rectal local-avansat la tratamentul neoadjuvant

**Introducere și ipoteză de lucru.** Alternativ tratamentului chirurgical radical la pacienții cu cancer rectal local-avansat și cu răspuns imagistic complet la radiochimioterapie neoadjuvantă, unii autori au propus atitudinea conservativă “watch and wait” cu scopul de a evita efectele adverse tratamentului chirurgical (stomizare, disfuncții uro-dinamice, complicații septice). Datele din literatură arată că acuratețea diagnostică a metodelor de evaluare clinică și imagistică actuale nu este suficient de performantă iar adoptarea unei astfel de strategii poate fi periculoasă.

Obiectivul studiului de față a fost de a evalua fezabilitatea tratamentului conservator în cancerul rectal, având în vedere dezvoltarea recentă de noi metode de evaluare a răspunsului complet la radiochimioterapie neoadjuvantă.

**Material și metodă.** O analiză sistematică a literaturii publicate până la 31 martie 2019 a fost realizată prin interogarea bazei de date Pubmed.

Cuvintele cheie utilizate pentru identificarea articolelor potențial de interes au fost: “biomarkers”, “complete pathologic response”, “neoadjuvant chemoradiotherapy”, “non-operative management”, “rectal cancer”, “staging”.

**Rezultate.** Imagistica prin rezonanță magnetică poate identifica pacienții cu răspuns histologic complet cu o acuratețe bună utilizând modulul de analiză a difuziei moleculelor de apă în țesuturile tumorale. Tomografia prin emisie de pozitroni utilizând 18-fluoro-dezoxiglucoză a demonstrat o capacitate de detecție de până la 90.9% și o

specificitate de 80.3% utilizând modulul de analiză standardizat al captării. Valoarea raportului dintre neutrofile și limfocite preterapeutic mai mică de 2 se corelează cu răspuns favorabil la radiochimioterapia neoadjuvantă. Analiza modelului de variație a antigenului carcinoembrionar după tratamentul neoadjuvant a demonstrat un răspuns favorabil la tratament atunci când valorile descresc exponențial.

**Concluzii.** Dezvoltarea unor metode de predicție a răspunsului histologic complet la radiochimioterapia neoadjuvantă în cancerul rectal local avansat sunt necesare. Pentru abordarea managementului non-chirurgical este nevoie de validarea tehnicilor imagistice prin studii mai ample, randomizate care să permită o singuranță mai mare în evaluarea răspunsului la tratament.

## **Studiul 2. Rolul raportului neutrofile/limfocite pentru predicția răspunsului la radiochimioterapia neoadjuvantă**

**Introducere și obiective.** Legătura dintre factorii pro-inflamatori, agresivitatea tumorală și răspunsul la tratament au fost demonstrate în multiple neoplazii. Diverse variabile hematologice și biochimice inflamatorii sunt utilizate ca și markeri predictivi. Obiectivul principal al acestui studiu a fost să identifice valoarea prognostică a raportului dintre neutrofile și limfocite în evaluarea răspunsului la tratamentul neoadjuvant în cancerul rectal local avansat.

**Material și metodă.** În prezentul studiu au fost incluși 60 de pacienți cu cancer rectal local-avansat, radiochimiotratat neoadjuvant în perioada 2016-2018. Raportul dintre neutrofile-limfocite (NLR) și alți parametri hematologici au fost recoltați preoperator, înainte cu o zi de intervenția chirurgicală. Răspunsul la tratament a fost evaluat de medicul anatomopatolog.

**Rezultate.** În analiză univariată, pacienții cu răspuns histologic slab la tratamentul radiochimioterapic preoperator au avut un raport neutrofile/limfocite mai mare în comparație cu lotul de pacienți cu răspuns favorabil (5.81 vs 3.51,  $p < 0.001$ ). Valoarea raportului dintre neutrofile-limfocite mai mare de 4.50 este predictivă pentru răspuns slab la tratament, cu o acuratețe de 85% ( $p < 0.001$ ), cu o sensibilitate și specificitate de 83.3%. Alte variabile hematologice studiate precum raportul trombocite-limfocite nu au avut valoare prognostică în analiza univariată pe lotul studiat.

**Concluzii.** Raportul NLR sub 4.5 este asociat cu răspuns histologic parțial sau complet la pacienții cu cancer rectal avansat după radiochimioterapia neoadjuvantă. Un NLR peste 4.5 prezice un răspuns slab sau lipsă de răspuns și invazie ganglionară limfatică reziduală. Deși este necesară o abordare prudentă, NLR ar trebui să fie luat în considerare la selectarea pacienților cu răspuns complet clinic pentru un management nonoperator, deoarece poate crește precizia metodelor curente de evaluare clinică.

## Studiul 3. Managementul cancerului rectal local-avansat în contextul pandemiei COVID-19. Experiența unui centru terțiar

**Introducere și obiective.** Datorită vitezei de răspândire la nivel mondial a noului coronavirus, Organizația Mondială a Sănătății a declarat pandemie COVID-19 în primăvara anului 2020. Măsurile antiepidemice implementate au inclus restricții severe, printre care s-au numărat limitarea călătoriilor, carantina și distanțarea socială. În această perioadă, accesul la serviciile de sănătate a fost limitat la nivel mondial, fapt care poate avea repercursiuni negative pentru pacienții oncologici. Amânarea intervenției chirurgicale din diverse motive duce la confirmarea tardivă a stadiului patologic și întârziere în inițierea tratamentului adjuvant. S-a observat că prelungirea timpului de așteptare pentru intervenția chirurgicală de la 16 la 37 de zile de la diagnosticul cancerului de colon are un efect negativ în ceea ce privește supraviețuirea la 5 și 10 ani. De asemenea, s-a observat că în cazul în care intervenția chirurgicală a fost amânată cu 3 luni de la diagnostic, rata de mortalitate pentru acești pacienți a crescut de 2-3 ori.

Strategia actuală de tratament în cancerul rectal local-avansat cuprinde radiochimioterapie neoadjuvantă de durată prelungită sau un ciclu scurt de radioterapie, urmate de excizia completă a rectului, grăsimii perirectale și limfadenectomiei loco-regionale. Tratamentul chirurgical poate fi practicat imediat după ciclul scurt de radioterapie sau poate fi amânată până la 12 săptămâni. Noua situație generată de pandemie a provocat medicii oncologi să găsească cea mai bună cale de tratament, astfel încât să asigure limitarea expunerii la coronavirus a pacienților imunodeprimați, dar în același timp să nu altereze rezultatele oncologice.

În Cluj-Napoca a fost implementată carantina completă în perioada 23 martie-5 mai 2021. Serviciul nostru chirurgical, care de obicei trata patologia traumatică și oncologică, a fost reorganizat. S-a practicat centralizarea îngrijirilor medicale pentru acești pacienți.

Obiectivul acestei lucrări a fost reprezentat de studiul impactul oncologic al radiochimioterapiei de lungă durată asociată cu prelungirea intervalului radioterapie-chirurgie peste limitele recomandate de ghidurile internaționale datorită restricțiilor.

**Material și metodă.** Studiu a inclus toți pacienții cărora li s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru cancer rectal în stadiul local-avansat în cadrul departamentului nostru în perioada 2019-2020. Pacienții incluși au fost repartizați în funcție de data intervenției chirurgicale în: Grupul 1 – pacienți operați în perioada de dinainte de pandemie (ianuarie- decembrie 2019) și Grupul 2 – pacienți operați după rezoluția restricțiilor impuse pe perioada pandemiei (iunie-decembrie 2020).

Toți pacienții au beneficiat de radiochimioterapie neoadjuvantă urmată de rezecție rectală cu excizie completă mezorectală (rezecție anterioară sau rezecție abdomino-perineală). Răspunsul histologic complet la radiochimioterapia neoadjuvantă a fost definit ca lipsa oricărei celule tumorale la nivelul piesei operatorii.

**Rezultate.** În perioada ianuarie 2019 – Decembrie 2020, un număr de 48 de pacienți au fost tratați chirurgical pentru cancer rectal local-avansat în cadrul departamentului nostru. Pacienții au fost incluși în două grupuri: Grupul 1 – înainte de pandemie (2019), care a inclus 32 pacienți și Grupul 2 – după pandemie (2020), care a inclus 16 pacienți.

Vârsta medie a pacienților a fost de 64.5 ani (IQR 60-68.5) în Grupul 1 și 65 ani (IQR 57.5-70) în Grupul 2 ( $p=0.99$ ). Majoritatea pacienților din primul grup au fost stadializați cT3 (68.7%), în stadiul cT2 fiind încadrați 12.5% din pacienți, respectiv 18.8% în stadiul cT4.

Timpul mediu între radiochimioterapie și intervenția chirurgicală a fost semnificativ mai redus în Grupul 1- 8.4 săptămâni, în comparație cu 11.1 săptămâni în Grupul 2,  $p=0.009$ . Rezultatul histopatologic al pieselor de rezecție a evidențiat prezența relicvatului tumoral mediu de 2.5 cm (IQR 1.5-2.6 cm) în primul Grup și de doar 2 cm (IQR 1-2.5 cm) în Grupul 2. Deși nu au existat diferențe statistice semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește stadializarea patologică, a fost observată o rată superioară de răspuns patologic complet în Grupul 2 vs Grupul 1 (25% vs 12%). Dintre pacienții cu răspuns patologic complet din Grupul 2, toți au prezentat inițial carcinom rectal în stadiul local avansat, exceptând un singur caz stadializat preoperator cT2N0, dar la care tumora era localizată la 3 cm de linia dințată. Similar, în primul grup, toți pacienții cu răspuns histologic complet au prezentat inițial boala în stadiul III. Marginile de rezecție au fost negative la toți pacienții din Grupul 2. În Grupul 1, un singur pacient a prezentat margine de rezecție pozitivă.

**Concluzii.** Radiochimioterapia neoadjuvantă de durată prelungită reprezintă o opțiune sigură de tratament pentru pacienții cu neoplasm rectal local-avansat inclusiv pe parcursul pandemiei COVID dacă se respectă măsurile de siguranță. Creșterea duratei de timp până la intervenția chirurgicală crește rata de răspuns patologic complet, însă sunt necesare studii ulterioare care să confirme impactul pe termen lung al acestor rezultate.

## Studiul 4. Rolul spectroscopiei SERS (Raman) în detecția cancerului colorectal

**Introducere și ipoteza de lucru.** Transformarea hipoxantinei în xantină și ulterior în acid uric se realizează sub acțiunea xantin-oxidoreductazei (XOR). Aceste procese metabolice reprezintă calea primară în metabolismul purinelor, respectiv în



calea de formare a nucleotidelor. Astfel, a fost demonstrată o scădere a activității XOR de degradare a purinelor în favoarea mecanismelor enzimatice de sinteză și conservare proteică. Astfel, se conferă un avantaj metabolic țesutului tumoral față de țesutul nontumoral.

Până în prezent, biopsiile lichide au fost realizate prin utilizarea tehnicilor de analiză genomică, proteomică și metabolomică. Pe lângă aceste tehnologii, analiza RAMAN spectroscopică a serurilor pacienților s-a dovedit a fi o tehnică fiabilă și cu potențial de a deveni o tehnică utilizată în diagnosticul serologic al cancerelor.

Studiul actual și-a propus evaluarea rolului analizei de suprafață prin spectroscopie RAMAN sau Surface-Enhanced RAMAN Spectroscopy (SERS) a serurilor pacienților pentru a identifica potențiali biomarkeri ai cancerului colorectal.

**Material și metode.** În prezentul studiu, după obținerea acordului informat validat de comisia de etică a spitalului, au fost introduși 36 de pacienți sănătoși (CTRL) și 31 de pacienți diagnosticați cu cancer colorectal (CT) fără a avea vreun tratament chimioterapic în antecedente. Studiul a fost prospectiv, și a inclus pacienții tratați în Clinica Chirurgie 1 Cluj-Napoca pentru diverse patologii chirurgicale în perioada 2018-2020. Lotul pacienților control (CTRL) include pacienți cu afecțiuni chirurgicale benigne noninflamatorii.

Probele de sânge au fost recoltate preoperator, stocate la -4 grade Celsius timp de o oră. Ulterior după coagulare, serul a fost centrifugat 15 minute la 2000rpm. Serul a fost depozitat în eprubete Eppendorf la -80 de grade până la realizarea analizei SERS. Analiza SERS s-a realizat după practicarea unei deproteinizări prelabile cu soluție de metanol în raport 1:9. Ulterior, mixtura a fost centrifugată timp de 15 minute la 5800rpm, iar supernatantul a fost utilizat pentru realizarea analizei SERS.

Analiza SERS s-a realizat în colaborare cu departamentul de Fizica Moleculară al Facultății de Fizică, UBB Cluj.

**Rezultate.** Diferențele obținute ale mediilor spectrale generate de analiza SERS a serului pacienților din lotul CTRL și CRC au arătat o dominanță a două clase de componente principale atribuite hipoxantinei (PC3) și xantinei (PC5). Această creștere a hipoxantinei și a xantinei semnificativ mai mare în cazul pacienților cu cancer colorectal este mai probabil datorată inhibiției sistemului enzimatic de catabolizare prin xantine oxidoreductaza (XOR). Prin analiză multivariată a grupului CTRL și CRC, distribuțiile componentelor principale statistic semnificative în diferențierea celor două grupuri s-a dovedit a fi PC3 ( $p=0.015$ ), PC5 ( $p=0.014$ ), PC12 (0.042) și PC13 ( $p=0.013$ ). Pentru a diferenția grupului CTRL de CRC, modelul kNN antrenat pe distribuția PC3, PC5, PC12 și PC13 a reușit o identificare prin analiză multivariată cu un AUC de 0.76 Sensitivitate de 73% și specificitate de 73%.

**Concluzii.** Analiza a serurilor pacienților cu cancer colorectal prin spectroscopie RAMAN tehnica SERS în comparație cu lotul de pacienți de control evidențiază

modificări ale xantinei și hipoxantinei cel mai probabil prin inhibiția enzimatică a mecanismului XOR.

## Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei constau în identificarea rolului raportului dintre neutrofile și limfocite în detecția răspunsului la radiochimioterapia neoadjuvantă în cancerul rectal avansat local. Inflamația reprezintă o caracteristică a țesuturilor tumorale prin promovarea proliferării, diferențierii, migrării celulare și angiogenezei.

Efectuarea tratamentului chirurgical după radiochimioterapie este recomandat la circa 6-8 săptămâni, însă tendințele actuale sunt de a schimba strategia terapeutică neoadjuvantă prin efectuarea tratamentului neoadjuvant complet (radioterapie +chimioterapie completă) urmat de intervenție chirurgicală la distanță față de terminarea iradierii. Contextul epidemiologic al anului 2020 a pus la mare încercare serviciile medicale prin implementarea restricțiilor epidemiologice și prin modificarea profilului spitalelor. Deși recomandările ghidurilor Europene susțin efectuarea tratamentului chirurgical la circa 6-8 săptămâni, pe perioada pandemiei media a depășit cu mult această valoare. Rezultatele oncologice imediate nu au fost afectate, paradoxal rata de răspuns complet fiind mai mare pe perioada pandemiei. Acest rezultat susține și mai mult tendințele actuale care pun accentul pe efectuarea radiochimioterapiei și a chimioterapiei complete preoperatorii. Loturile experimentale ale acestor studii având ratele cele mai mari de răspuns complet.

Evidențierea modificărilor metabolismului xantinei și hipoxantinei în serul pacienților cu cancer colorectal prin analiza SERS oferă informații referitoare la inhibiția sau expresia mecanismului enzimatic generat de xantin-oxidoreductazei (XOR). Dezechilibrul acestui mecanism, identificat pe loturile studiate, demonstrează că țesutul tumoral este influențat printr-o manieră pro-tumorigenă prin expunere la radicali de oxigen și azot, promotori ai mutațiilor genetice.

---

PHD THESIS ABSTRACT

# Prediction factors for postoperative outcomes in pelvic surgical oncology

---

PhD Student **David Andras**

---

PhD Scientific Coordinator **Prof.dr. Ioan Coman**

---

CLUJ-NAPOCA 2021



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
**IULIU HAȚIEGANU**  
CLUJ-NAPOCA

# TABEL OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	
<b>1. Oncological outcomes in pelvic surgical oncology</b>	17
1.1. The modern surgery of rectal cancer	17
1.1.1. High ligation vs Low ligation of the inferior mesenteric pedicle	19
1.1.2. Iliac lymphnode dissection for rectal cancer	21
1.1.3. Evaluation of surgical quality and the prognostic role	22
1.2. Radiotherapy	23
1.3. Chemoradiotherapy	25
1.4. Neoadjuvant vs adjuvant treatment in rectal cancer	26
1.5. Conservative approach in rectal cancer	31
<b>2. Functional outcomes in pelvic surgical oncology</b>	34
2.1. Low anterior resection syndrome	35
2.2. Urologic dysfunction associated with total mesorectal excision	36
2.3. Associated treatment toxicity	38
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>1. Work hypothesis and objectives</b>	41
<b>2. Study 1 – Methods in predicting histological response to neoadjuvant radiochemotherapy in locally-advanced rectal cancer</b>	43
2.1. Introduction	43
2.2. Objectives	44
2.3. Material and method	44
2.4. Results	45
2.4.1 Current methods in predicting treatment response	45
2.4.2 Prediction factors for pathological complete response	47
2.4.3 Cost/effectiveness	52
2.5. Conclusions	52

---

<b>3. Study 2 – The role of Neutrophil to Lymphocyte ratio in predicting treatment response to neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer</b>	
3.1. Introduction	53
3.2. Work hypothesis	54
3.3. Material and method	54
3.4. Results	55
3.5. Discussion	61
3.6. Conclusions	64
<b>4. Study 3 – The management of advanced rectal cancer during COVID 19 pandemics. Experience report of a tertiary surgical unit</b>	65
4.1. Introduction	65
4.2. Work hypothesis	65
4.3. Material and method	65
4.4. Results	71
4.5. Discussion	73
4.6. Conclusions	75
<b>5. Studiu 4. The role of Raman Spectrophotometry (SERS) in the diagnosis of colorectal cancer</b>	77
5.1 Introduction	77
5.2 Work hypothesis	78
5.3 Material and method	78
5.4 Results	79
5.5 Discussion	82
5.6 Conclusions	83
<b>6. Final Conclusions</b>	85
<b>7. Originality of research and innovative contribution.</b>	87
<b>REFERENCES</b>	89

**Key words:** rectal cancer, total mesorectal excision, metabolomics, neoadjuvant radiochemotherapy, multiparametric magnetic resonance imaging.

## Introduction and Objectives

Rectal cancer represents 30% of all colorectal cancers. The current methods for diagnosis and posttreatment evaluation are invasive, cost ineffective, require special training and special tools. Complete tumor regression after neoadjuvant radiochemotherapy is present in approximately 30% of the patients with locally advanced rectal cancer.

The decision to undergo a high morbidity surgery in a complete responder is questionable especially in old frail patients with comorbidities. Taking into account that between 7% to 30% of the patients develop the inability to integrate socio-professionally due to functional outcomes of pelvic surgery, watchful waiting approach can be a good option preventing stoma formation, postoperative complications (sepsis), urodynamic dysfunctions. The relapse rate after conservative treatment is 38% meaning that current clinical (imagistic and endoscopic) evaluation of complete responders lack accuracy.

The current thesis has two main sections: current state of knowledge that summarizes factors that predict oncological and functional outcomes in the management of rectal cancer and personal contribution.

## Personal contribution.

The present thesis objectives was to identify predictive factors in the diagnosis of complete histological response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer.

The specific objectives were as follows:

- To evaluate the accuracy of prediction of the histological response using current diagnostic tools
- To evaluate the role of seric biomarkers in predicting treatment response after neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer
- To evaluate the impact of treatment delay on oncological outcome
- To evaluate the accuracy of RAMAN spectroscopy for identifying the presence of rectal cancer

## **Study 1 – Methods in predicting histological response to neoadjuvant radiochemotherapy in locally-advanced rectal cancer**

**Objectives:** The “watch and wait” approach has recently been proposed as an alternative to surgery in locally-advanced rectal cancer patients that respond to neoadjuvant chemoradiotherapy, in order to decrease its negative functional consequences upon the quality of life of these patients. Current methods show low accuracy for the identification of complete responders.

**Materials and methods:** A review of the literature was conducted for articles published up to March 31th, 2019. Relevant studies were identified using bibliographic searches of Pubmed database. The keywords that were used in various combinations were: “neoadjuvant chemoradiotherapy”, “non-operative management”, “complete pathological response”, “rectal cancer”, “biomarkers”, “staging”.

**Results:** Magnetic resonance imaging can identify complete responders with a high accuracy using new protocols like diffusion weighted imaging. Positron emission tomography with 18-fluoro-deoxy-glucose shows a sensitivity of 90.9% and specificity of 80.3% for the prediction of complete pathologic response using the change in standardized uptake value. A panel of 15 metabolites was identified and shows potential to discriminate patient resistance and sensitivity to neo-adjuvant therapy (Area Under the Curve 0.80). Furthermore, pre-treatment peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio below 2 and platelet to lymphocyte ratio below 133.4 are significantly correlated with good tumor response (OR 2.49). Analysis of the pattern of carcinoembryonic antigen (CEA) clearance after neoadjuvant treatment conclude that an exponential decrease of the CEA levels is associated with significant tumor down staging and complete pathologic response.

**Conclusion:** New methods of assessing the response to neo-adjuvant therapy in locally-advanced rectal cancer have emerged, showing promising results. Further studies need to assess the best combination between imaging and these biomarkers in order to increase the accuracy and standardize the criteria for non-operative management.

## **Study 2 – The role of Neutrophil to Lymphocyte ratio in predicting treatment response to neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer**

**Objectives:** The link between the pro-inflammatory status, tumor aggressiveness and treatment response has been well established in multiple cancers. Various

hematologic and biochemical variables representing surrogates for inflammation have been used as predictive markers. Our primary aim was to assess the prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in evaluating neoadjuvant treatment response in locally advanced rectal cancer (LARC).

**Materials and Methods:** We included 60 consecutive patients with LARC, admitted for surgery, after completing a standard full-course neoadjuvant radio-chemotherapy regimen. NLR and other hematologic parameters were collected one day prior to surgery. Treatment response was assessed on the resection specimens.

**Results:** On univariate analysis, poor responders had a significantly higher NLR value when compared with good responders: 5.81 (5.40-7.28) vs. 3.51 (2.36-4.04),  $p < 0.0001$ . NLR retained its significance on multivariate analysis, with an OR of 3.51 (1.54-6.57),  $p = 0.001$ . A NLR cut-off value of 4.50 had the best predictive value for poor response, with an area under the curve (AUC) of 0.85, sensitivity of 83.3% and specificity of 83.3% ( $p < 0.001$ ). Other hematologic ratios, such as the derived NLR (dNLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were also significant predictors for poor response, although to a lesser extent when compared to NLR.

**Conclusion:** NLR is a simple and cost-effective predictor for neoadjuvant treatment response in LARC. As more data is generated, clear cut-off values could provide valuable insight regarding the management of LARC.

### **Study 3. The management of advanced rectal cancer during COVID 19 pandemics. Experience report of a tertiary surgical unit.**

**Objectives.** The access to surgical care has been limited throughout the world due to COVID-19 pandemics. This article aims to study the outcomes in locally advanced rectal cancer in our department, as a result of COVID-19 pandemics restrictions.

**Materials and methods.** We included in the current study all patients who underwent surgery for locally-advanced rectal cancer in our department in 2019 ( $n=32$ , Group 1). We compared these patients with the patients operated after the resolution of the COVID-19 restrictions ( $n=16$ , Group 2). All patients underwent long-course neoadjuvant chemoradiotherapy.

**Results.** The mean age of the patients was 64.5 years in Group 1 vs 65 years in Group 2 ( $p=0.99$ ). In Group 1, the majority of the patients were clinically staged as cT3 (68.7%), similar to Group 2 (cT3 stage - 87.5%). The median time between neo-adjuvant treatment and the surgery was 8.4 weeks in Group 1 vs 11.1 weeks in Group 2 ( $p=0.009$ ). During neo-adjuvant treatment, none of the patients in Group 2 were diagnosed with SARS-COV2 infection and none of the surgeries were delayed due to the viral infection. There were no significant differences between the two groups in terms of pathologic



staging ( $p=0.77$ ), but complete pathologic response rate was higher in Group 2 as compared to Group 1 (25% vs. 10.7%,  $p=0.05$ ).

**Conclusion.** Neo-adjuvant long-course chemotherapy is a safe treatment option for patients with locally-advanced rectal cancer even during the COVID-19. Increased time to surgery leads to a higher rate of complete pathologic response, but further studies are needed to assess long-term impact of this outcome.

## **Originality of reasearch and innovative contribution**

The originality of research and innovative contribution of the present thesis consists in the identification of the predictive role of the neutrophil to lymphocyte ratio in assessing treatment response of rectal cancer. Inflammation plays an important role in tumor differentiation, cell migration and angiogenesis.

Current guidelines in rectal cancer recommend surgical procedure at 6-8 weeks after finishing radiochemotherapy. Lately a new concept of total neoadjuvant treatment has emerged. The pandemic situation in 2020 has affected oncological care and postponed surgical therapy in our surgical unit. In comparison with 2019, in 2020 the mean time from radiotherapy to surgery was significantly longer. This outcome did not affect the postoperative oncological results, surprisingly the rate of complete histologic response was higher in patients in whom the surgical procedure was postponed.

This result sustains the current concepts: to deliver as much neoadjuvant treatment as possible and postponing surgical procedure, increasing local response. Further studies to assess the long-term outcomes are necessary in order to support the total neoadjuvant treatment strategy.

The evidence of xantine and hipoxantine modifications demonstrated by the SERS analysis of the serum in patients with colorectal cancer offers important information on the enzymatic mechanism generated by the xantin-oxidoreductasis.

The imbalance of xantine and hypoxantine metabolism has a pro-tumorigenic effect, exposing tumor enviroment to radical oxygen and nitrous which promote further mutation and genetic alteration.