

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

# Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament în neoplasmul rectal

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

DOCTORAND: COȚE ADRIAN

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC: PROF. DR. IANCU CORNEL



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

2018

## CUPRINS

<b>ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT</b> .....	3
<b>Introducere</b> .....	4
<b>1. Studiu 1. Acuratețea Ultrasonografiei Endorectale (ERUS) și a Imagisticii prin Rezonanță Magnetică de Înaltă Rezoluție pelvină (HR-MRI) în evaluarea cancerului rectal</b> .....	4
1.2. Material și metodă.....	4
1.3 Rezultate .....	5
1.4 Concluzii.....	6
<b>2. Studiul 2 - Predicția răspunsului la terapia neoadjuvantă utilizând scalele ADC la pacienții cu neoplasm rectal avansat loco-regional.</b> .....	7
2.1 Material și metodă.....	7
2.2 Rezultate .....	7
2.3 Concluzii.....	8
<b>3. Studiu 3. Evaluarea atitudinii terapeutice în funcție de stadializarea cancerului rectal, a calității vieții pacienților și supraviețuirea acestora.</b> .....	8
3.1 Material și metodă.....	8
3.2 Rezultate .....	9
3.3 Concluzii.....	11
<b>4. Concluzii generale</b> .....	11

**Cuvinte cheie:** Neoplasm Rectal; Stadializarea Imagistică; Ultrasonografia Endorectală; Imagistica prin Rezonanță Magnetică; Scala ADC; Supraviețuirea

## ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

<b>nCRT</b>	Neoadjuvant Chemo-Radiotherapy (Chimio-Radio-Terapie neoadjuvantă)
<b>ERUS</b>	Ultrasonografie endorectală
<b>HR-MRI</b>	Rezonanță magnetică de înaltă rezoluție
<b>IRM</b>	Imagistica prin Rezonanță Magnetică
<b>IC</b>	Interval de confidență/incredere
<b>Se</b>	Sensibilitate
<b>Sp</b>	Specificitate
<b>VPP</b>	Valoare predictivă pozitivă
<b>VPN</b>	Valoare predictivă negativă
<b>ADC</b>	Apparent Diffusion Coefficient (Coeficientul de difuzie aparent)
<b>ROI</b>	Region of Interest (Regiune de interes)
<b>CEA</b>	Carcinoembryonic antigen (Antigen carcino-embriionar)
<b>AUROC</b>	Aria de sub curba ROC

## Introducere

Teza de față și-a propus să evalueze acuratețea stadializării și a restadializării cancerului rectal prin două metode imagistice: Ultrasonografia Endorectală și Imagistica prin Rezonanță Magnetică de Înaltă Rezoluție. Pe lângă aceasta, ca urmare a interpretării anumitor parametri obținuți prin analiza difuziei moleculelor de apă (scala ADC) din formațiunea tumorală și țesutul normal am ajuns la concluzia că se poate prezice răspunsul la terapia oncologică neoadjuvantă (nCRT). Intervenția chirurgicală de primă intenție nu mai este singurul tratament acceptat. Aceasta se datorează progreselor recente în oncologie și a disponibilității largi de opțiuni diagnostice, de stadializare și terapeutice pentru cancerul rectal, prezente la ora actuală. Avantajele potențiale ale tratamentului preoperator sunt de a micșora formațiunea tumorală și prin aceasta de a spori rata rezecabilității și de a facilita o intervenție chirurgicală cu preservarea sfincterului, pentru a reduce recidivele locale, și eventual, pentru a îmbunătăți supraviețuirea pe termen lung.

Acuratețea stadializării cancerului rectal este extrem de importantă, în funcție de aceasta stabilindu-se necesitatea sau nu a efectuării terapiei oncologice neoadjuvante. Tipul intervențiilor chirurgicale efectuate pacienților depinde în foarte mare măsură de localizarea formațiunii tumorale, de stadializare și de răspunsul la nCRT.

### **1. Studiu 1. Acuratețea Ultrasonografiei Endorectale (ERUS) și a Imagisticii prin Rezonanță Magnetică de Înaltă Rezoluție pelvină (HR-MRI) în evaluarea cancerului rectal**

#### **1.2. Material și metodă**

Acest studiu prospectiv a fost realizat în Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Prof. Dr. Octavian Fodor", din Cluj-Napoca, un centru de excelență în chirurgia hepato-biliară și digestivă, unde pacienții au fost diagnosticați și tratați chirurgical pentru neoplasm rectal în perioada ianuarie 2014 - decembrie 2017. Din totalul celor 150 de pacienți care și-au exprimat acordul semnat de participare la studii, au fost analizați din punct de vedere statistic 102 pacienți. Pacienții incluși în acest studiu au fost supuși examinărilor imagistice prin ERUS și HR-MRI înainte și după chimio-radioterapia neoadjuvantă. Tratamentul neoadjuvant a fost urmat de restadializarea formațiunii tumorale și a stațiilor ganglionare adiacente rectului la aproximativ 6 săptămâni după ultima ședință de terapie, pentru a evita artefactarea imaginilor din cauza fibrozei indusă de radioterapie, și ca urmare pentru a scădea cât mai mult procentul de rezultate fals pozitive. Restadializarea cancerului rectal după nCRT a fost urmată de rezecția chirurgicală a formațiunii tumorale rectale cât mai curând posibil după aflarea rezultatului imagistic, și stadializarea obținută prin analiza anatomopatologică a piesei de rezecție rectale a fost comparată cu stadiul obținut prin HR-MRI și ERUS după nCRT. Intenția a fost aceea de a compara rezultatele stadializării imagistice prin HR-MRI și ERUS înainte și după chimio-radioterapia neoadjuvantă pentru a cataloga care dintre pacienți au răspuns la nCRT. Toate piesele operatorii îndepărtate chirurgical au fost trimise în mod obișnuit pentru examinarea anatomopatologică, care a oferit, de asemenea, o comparație între stadializarea imagistică post nCRT și stadializarea anatomopatologică. În teză sunt prezentate tehnica ERUS, HR-MRI și clasificarea stadializării prin aceste metode precum și analiza anatomo-patologică și statistică.

### 1.3 Rezultate

După aplicarea criteriilor de includere au fost înrolați în studiu 150 de pacienți iar după aplicarea criteriilor de excludere au fost analizate rezultatele obținute de la 102 pacienți. Aceștia au fost împărțiți în funcție de localizarea formațiunii tumorale în felul următor: Pacienți cu neoplasm rectal inferior (34 de cazuri), mijlociu (47 de cazuri) și superior (21 de cazuri). Majoritatea pacienților incluși au fost diagnosticați cu neoplasm rectal mijlociu (46,1%). Repartiția pacienților în funcție de sex arată o ușoară preponderență a sexului masculin pentru cancerul rectal. Din numărul total de pacienți, 60 (58,82%) au fost de sex masculin în timp ce pacientele diagnosticate cu această patologie au reprezentat 41,18%, adică 42 de persoane din lotul studiat. Vârsta medie a lotului studiat a fost de 61,44 ani. Majoritatea pacienților s-au încadrat în intervalul de vârstă cuprins între 60-69 de ani și anume 37 de pacienți (36,37%), urmați de cei cu vârste cuprinse între 50-59 de ani cu un număr de 34 de pacienți (33,33%).

După stadializarea formațiunii tumorale rectale prin cele 2 metode imagistice (ERUS și HR-MRI), unii pacienți diagnosticați cu stadii avansate de boală, mai exact 62 de subiecți (60,80%) au efectuat nCRT. Printre cei 40 de pacienți (39,20%) care nu au efectuat nCRT sunt incluși și aceia cu stadii T3 și T4 care din motive peronale sau datorită necesității intervenției chirurgicale de urgență nu au efectuat tratamentul neoadjuvant. Astfel cei 62 de pacienți care au fost inițial diagnosticați ca fiind în stadii avansate de boală (T3 sau T4 cu N0 sau N1-2) au necesitat efectuarea chimio-radioterapiei neoadjuvante. Patruzeci și șase (46) dintre aceștia au fost stadializați prin ERUS atât pre-nCRT cât și post-nCRT. Restul de 16 pacienți fie nu au mai dorit efectuarea ERUS pentru restadializare invocând faptul că le-a provocat durere inițial, fie au avut rezultate neconcludente la prima sau la a doua examinare.

Dintre pacienții care au efectuat ERUS pentru stadializarea inițială cât și pentru restadializare după nCRT, majoritatea (84,4%), adică 39 de pacienți, au fost diagnosticați ca fiind în stadiul T3. Un număr de 29 de pacienți au rămas în același stadiu și la restadializare, adică acești pacienți se presupune că nu au răspuns la terapia neoadjuvantă, conform ERUS. Unul dintre acești 39 de pacienți a fost restadializat în stadiul T4, adică nu a răspuns la nCRT, ci din contră, boala a evoluat pe plan local. La 19,6%, adică la 9 pacienți, ERUS a observat o diminuare a formațiunii tumorale și a încadrat tumora ca fiind în stadiul T1 post-nCRT. Au existat un număr de 5 pacienți în stadiul T4, adică 10,9% care după nCRT au fost restadializați astfel: 4,3% nu au răspuns la terapia neoadjuvantă și au rămas în același stadiu T4, 4,3% au răspuns parțial la nCRT și au fost restadializați în stadiul T3 și 1 pacient a fost restadializat în stadiul T1 post nCRT.

Având în vedere că au existat doar 2 pacienți (4,3%) în stadiul T2 diagnosticați prin ERUS pre-nCRT, am grupat stadiile 0, 1 și 2 pre-nCRT în aceeași grupă.

Post-nCRT 2 pacienți au fost restadializați în stadiul T0, adică, conform ERUS aceștia au avut un răspuns complet la terapia neoadjuvantă.

În ceea ce privește stadializarea cancerului rectal prin HR-MRI atât pre-nCRT cât și post-nCRT rezultatele obținute arată în felul următor: Un număr de 60 de pacienți au efectuat HR-MRI de pelvis nativ pre- și post-nCRT, și dintre aceștia, majoritatea pacienților adică 67,7% au fost diagnosticați imagistic inițial ca fiind în stadiul T3. Dintre aceștia, 30% au răspuns la terapia neoadjuvantă conform stadializării prin rezonanță magnetică și au fost stadializați post-nCRT în stadiile 1 și 2. Șase (6) pacienți au fost inițial diagnosticați ca fiind în stadiul T1 sau T2, iar după terapia oncologică neoadjuvantă, 3 dintre aceștia au rămas în același stadiu sau au trecut din T2 în T1, dar 3 pacienți au avut un răspuns complet fiind etichetați ca T0 post-nCRT.

Prin ERUS și HR-MRI am evaluat și ganglionii perirectali. Prin ERUS au fost examinați 46 de pacienți atât pre-nCRT cât și post-nCRT, și astfel s-a evidențiat că 63%, adică 29 de pacienți au fost inițial stadializați ca fiind în stadiul N1 și 15,2%, adică 7 pacienți stadializați N2. După efectuarea terapiei oncologice neoadjuvante 33 de pacienți, adică 71,1% au fost confirmați ca fiind în stadiul N0. Stadializarea "N" prin HR-MRI a fost efectuată atât pre- cât și post-nCRT tot pentru un număr de 46 de pacienți. Imagistica prin rezonanță magnetică cu rezoluție înaltă a evidențiat că 60,9% din pacienți au fost inițial, pre-nCRT, încadrați în stadiul N2, pentru ca post-nCRT, 54,3% dintre pacienți să fie încadrați în stadiul N0. Se poate spune conform stadializării oferite de ERUS și HR-MRI că terapia neoadjuvantă are efect asupra sterilizării ganglionilor.

Rezultatele a 53 de pacienți diagnosticați cu neoplasm rectal în stadii avansate și care au efectuat terapia oncologică neoadjuvantă au fost analizate din punct de vedere statistic post-nCRT și comparate și cu stadializarea anatomopatologică efectuată pe piesa de rezecție chirurgicală. Rezultatul stadializării anatomopatologice a fost considerat ca fiind "gold-standardul" de comparare. Diferența de 7 pacienți rezidă din faptul că aceștia fie au refuzat inițial efectuarea ERUS pre-nCRT, fie au avut rezultate neconcludente, urmând ca ulterior, înainte de intervenția chirurgicală, aceștia să accepte stadializarea prin ERUS.

Rezultatele au arătat că post-nCRT, ERUS a stadializat 64,2%, adică 34 din pacienți în stadiul T3. Rezultatele anatomopatologice arată că 20 dintre acești pacienți au fost corect stadializați fiind încadrați după examinarea piesei de rezecție în stadiul T3. Analizând datele obținute putem spune că acuratețea ERUS în stadializarea cancerului rectal la pacienții care au fost iradiați prin terapia neoadjuvantă în acest studiu a fost de 56,60%. Analizând rezultatele separat, pe stadii, putem afirma că acuratețea imagistică a ERUS în stadializarea cancerului rectal pe acest lot de pacienți a fost astfel: T0 : 33,33%; T1-2 : 58,33%; T3 : 58,82%, T4 : 50%. Imagistica prin Rezonanță Magnetică a stadializat post-nCRT 14,8% din pacienți ca fiind în stadiul T0, 41% în stadiul T1-2, 41 % în stadiul T3 și 3,3% în stadiul T4. Astfel putem spune că, conform stadializării efectuate prin HR-MRI, 9 pacienți (14,8%) au avut un răspuns complet post-nCRT. Rezultatele anatomopatologice au confirmat răspunsul complet la terapia neoadjuvantă la 5 din 9 pacienți. Majoritatea pacienților au fost încadrați și confirmați în stadiul T1-2 și în stadiul T3. Acuratețea stadializării cancerului rectal prin HR-MRI pe acest lot de pacienți a fost de 70,49%. Analizând separat pe stadii acuratețea stadializării HR-MRI, aceasta a fost obținută după cum urmează: T0 : 55,55%; T1-2 : 56%; T3 : 88%, T4 : 100%.

Prin ERUS au fost analizați și ganglionii perirectali considerați inițial a fi infiltrați tumoral. Conform stadializării "N" Anatomopatologice, 60,9% dintre pacienți au fost confirmați ca fiind în stadiul N0. Un număr de 31 de pacienți au fost confirmați prin rezultatul anatomopatologic ca fiind în stadiul "N" indicat de ERUS, acuratețea metodei fiind astfel calculată la 67,39%. În continuare au fost comparate rezultatele obținute prin stadializarea "N" post-nCRT prin HR-MRI comparativ cu rezultatele obținute anatomopatologic. Din totalul celor 46 de pacienți analizați, 22 (47,8%) au fost confirmați ca fiind în stadiul N0. Cu alte cuvinte se consideră că acești pacienți au avut un răspuns complet, cu regresie tumorală ganglionară după terapia neoadjuvantă. Acuratețea HR-MRI în stadializarea "N" post-nCRT pe lotul studiat a fost de 60,86%.

## **1.4 Concluzii**

Ultrasonografia Endorectală și Imagistica prin Rezonanță Magnetică de pelvis sunt două metode imagistice utilizate frecvent pentru stadializarea și restadializarea cancerului rectal ambele având o acuratețe apropiată.

ERUS are o acuratețe mai mare în cazul tumorilor de rect inferior și mijlociu și în cazul stadiilor T1 și T2 deoarece poate evidenția mai bine straturile peretelui rectal.

HR-MRI are o acuratețe mai mare în cazul tumorilor de rect superior și aflate în stadii avansate T3 și T4 deoarece evidențiază mai bine atât invazia tumorală în structurile învecinate cât și ganglionii limfatici situați la distanță de peretele rectal

Restadializarea cancerului rectal după chimio-radioterapia neoadjuvantă rămâne dificilă din cauza modificărilor fibrotice ale țesutului induse de radioterapie, ceea ce conduce la o precizie scăzută a diagnosticului pentru ambele metode.

Fiecare metodă imagistică de stadializare a cancerului rectal are limitările ei. Astfel, datorită diferitelor avantaje și caracteristici ale fiecărei metode imagistice, sugerăm că o evaluare multimodală a cancerului rectal prin HR-MRI și ERUS poate fi cea mai bună opțiune pentru o stadializare și restadializare locală cât mai exactă.

## **2. Studiul 2 - Predicția răspunsului la terapia neoadjuvantă utilizând scalele ADC la pacienții cu neoplasm rectal avansat loco-regional.**

### **2.1 Material și metodă**

Scopul acestui studiu a fost de a evalua performanța de predicție a valorilor scalei ADC în evaluarea răspunsului la terapia neoadjuvantă la pacienții cu neoplasm rectal avansat loco-regional. Deoarece chirurgia este efectuată în mod obișnuit aproape la fiecare pacient, indiferent de răspunsul la nCRT, predicția răspunsului la această terapie nu a reprezentat până acum o problemă majoră. În prezent, există totuși o tendință spre tratamentele minim invazive în loc de intervenția chirurgicală standard în special pentru pacienții care beneficiază de răspuns complet post-nCRT.

În acest studiu am analizat imaginile celor 102 pacienți incluși în studiul tezei doctorale, care au fost diagnosticați cu cancer rectal în Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Prof. Dr. O. Fodor" și care au fost supuși examinării IRM rectale de înaltă rezoluție (HR-MRI) în perioada ianuarie 2014 și decembrie 2016. După ce au fost aplicate criteriile de includere și excludere care sunt expuse în teză, au fost întocmite și analizate scalele ADC pentru 70 de pacienți. Toți pacienții incluși inițial au fost stadializați prin HR-MRI cu neoplasm rectal avansat loco-regional, efectuând nCRT și au fost restadializați la aproximativ 6 săptămâni după finalizarea nCRT. După restadializarea formațiunii tumorale rectale s-a intervenit chirurgical (rezeție rectală cu anastomoză sau amputație de rect), și piesa de excizie a fost analizată de către medicul anatomopatolog și stadializată T și N. În teză este descrisă tehnica de imagistică prin rezonanță magnetică precum și tratamentul radio-chimioterapic neoadjuvant efectuat de către pacienți.

### **2.2 Rezultate**

În acest studiu au fost incluși un număr total de 70 de pacienți recrutați aleator din lotul de pacienți care au efectuat stadializarea și restadializarea cancerului rectal prin HR-MRI. Dintre aceștia, 42 (60%) de pacienți au fost bărbați, iar 28 (40%) au fost femei. Prin compararea stadiului "T" obținut prin HR-MRI pre-nCRT cu stadiul "T" anatomopatologic, pacienții au fost clasificați ca având răspuns complet dacă nu s-au găsit reziduuri tumorale în proba chirurgicală și cu răspuns incomplet / parțial, dacă a existat o diminuare a stadiului "T" după nCRT. Pacienții

la care nu a existat o diminuare a stadiului "T" sau la care din contră tumora a crescut în dimensiuni sub terapia neoadjuvantă au fost catalogați ca non-respondenți. Prin urmare, conform rezultatelor obținute, grupul respondent complet a cuprins 9 (13%) pacienți, în timp ce respondenții incompleți/parțiali, 61 (87%) de pacienți.

Valoarea ADC medie obținută înainte de nCRT a fost semnificativ mai scăzută în grupul pacienților cu răspuns complet comparativ cu cei care au avut un răspuns parțial / incomplet ( $p < 0,001$ ),  $695.5 \pm 38.4$  față de  $822.7 \pm 77.4$ . Mai mult, raportul măsurătorii valorilor ADC de la nivelul tumorii / cel al țesutului rectal normal a fost de asemenea semnificativ mai scăzut în cadrul grupului de pacienți cu răspuns complet, și anume  $0.5 \pm 0.2$  față de  $0.7 \pm 0.2$  în grupul cu răspuns parțial / incomplet ( $p = 0,004$ ). La alegerea unei valori limită de 758,5 ca valoare medie a scalei ADC la acești pacienți, pentru a prezice răspunsul la nCRT,  $Se=100\%$  și  $Sp = 82\%$  în timp ce valoare predictivă pozitivă ( $VPP=45\%$ ) și negativă ( $VPN=100\%$ ). Aria de sub curbă (AUROC) a fost  $0,92 [0,86; 0,98]$  cu un indice de confidență  $CI=95\%$ ,  $p < 0,001$ , ceea ce corespunde unei precizii excelente a testelor măsurate.

În acest studiu am analizat capacitatea de predicție a răspunsului la terapia neoadjuvantă și în funcție de raportul valorii ADC din tumora rectală raportată la valoarea ADC din țesutul rectal normal imagistic. În acest caz, pentru o valoare limită de  $0,64$   $Se=100\%$  și  $Sp=41\%$ , în timp ce  $VPP=20\%$  și  $VPN=100\%$ . AUROC a fost de  $0,75 [0,58; 0,91]$  cu un indice de confidență  $CI=95\%$ , cu o valoare  $p = 0,017$  sugerând o precizie acceptabilă pentru acest test.

### **2.3 Concluzii**

Valorile medii ale ADC au demonstrat cele mai bune rezultate în prezicerea răspunsurilor complete după nCRT pentru cancerul rectal local avansat;

Acest studiu a arătat rezultate slabe în capacitatea valorilor ADC de a detecta persoanele care nu răspund la nCRT;

Rezultatele obținute pot fi influențate de tipul aparatului folosit, de protocolul de examinare și de strategia de măsurare a valorilor ADC

Interpretarea anumitor valorilor ADC tumorale inițiale pot prezice un răspuns la chimio-radioterapia neoadjuvantă dar unele valori mai mari nu pot prezice faptul că unii pacienți nu vor răspunde prin regresie tumorală;

Constatând acestea, propunem un algoritm de restadializare și remăsurare a valorilor ADC la 3, maxim 4 săptămâni după inițierea chimioterapiei neoadjuvante pentru a putea vedea dacă apar modificări ale acestor valori. Dacă da se presupune că pacientul va avea un oarecare răspuns și poate continua protocolul complet de nCRT.

## **3. Studiu 3. Evaluarea atitudinii terapeutice în funcție de stadializarea cancerului rectal, a calității vieții pacienților și supraviețuirea acestora.**

### **3.1 Material și metodă**

Localizarea formațiunii tumorale rectale și stadializarea preoperatorie a acestora dictează atitudinea terapeutică. Scopul acestui studiu a fost de a compara eficiența și siguranța intervențiilor chirurgicale în funcție de stadializarea pre și post nCRT.

Rezultatele urmărite s-au concentrat asupra datelor pre-, intra- și postoperatorii, a evoluției postoperatorii, a calității vieții pacienților și asupra perioadei de supraviețuire în



funcție de stadiul tumoral. Pe același lot de pacienți diagnosticați și tratați pentru cancer rectal în Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Cluj-Napoca - Clinica Chirurgie, incluși în primul studiu, în intervalul 2014 -2017, am realizat un studiu prospectiv comparativ în care au fost incluși un număr de 102 pacienți. Datele au fost culese din foaia de observație a pacientului și din formularul special conceput pentru acest studiu privind satisfacția pacientului. Chestionarul pacientului a fost conceput după modele internaționale și adaptat cerințelor studiului de față. Acesta a fost completat de către pacient în ziua externării.

Urmărirea clinică a pacienților s-a realizat prin următorii parametri:

- tipul formațiunii tumorale rectale diagnosticată prin colonoscopie cu biopsie
- tipul intervenției chirurgicale efectuate
- timpul scurs de la diagnosticare și până la intervenția chirurgicală
- timpul scurs de la internare și până la intervenția chirurgicală
- durata spitalizării
- apariția complicațiilor
- necesitatea transfuziilor intraoperatorii sau perioperatorii
- valoarea antigenului carcinoembrionar a fost corelată cu stadializarea tumorii
- supraviețuirea pacienților la 1 și 3 ani de la intervenția chirurgicală

### **3.2 Rezultate**

Toți cei 102 pacienți incluși în studiu au fost diagnosticați și confirmați cu neoplasm rectal. În momentul diagnosticării, pacienții au fost stadializați prin ERUS și HR-MRI, după care în funcție de rezultate s-a decis asupra necesității nCRT sau asupra efectuării intervenției chirurgicale. Astfel din cei 102 pacienți, majoritatea, 85 (83,33%) au fost diagnosticați cu adenocarcinom rectal cu diferite grade de diferențiere (bine diferențiat G1, moderat diferențiat G2, slab diferențiat G3), 9 (8,82%) cu carcinom mucinos, 6 (5,88%) cu adenom vilos rectal malignizat și câte un pacient (0,98%) a fost diagnosticat cu carcinom scuamos și respectiv cu adenom tubular cu displazie de grad redus.

În continuare, după diagnosticarea pacienților și confirmarea cancerului rectal, am urmărit și calculat perioada de timp scursă de la momentul diagnosticării și până la efectuarea intervenției chirurgicale, de la momentul internării și până la operație și durata spitalizării pacienților. Intru-cât din totalul de 102 pacienți incluși în studiu, 62 (60,80%) au fost diagnosticați cu neoplasm rectal avansat loco-regional și ca urmare au necesitat efectuarea nCRT, și intervalul scurs între diagnosticare și operație l-am calculat împărțind pacienții în 2 loturi: Cei care au făcut nCRT (60,80%) și cei care nu au făcut nCRT (39,20%).

Am reprezentat grafic și în tabel repartiția pacienților care au efectuat tratament neoadjuvant chimio-radioterapic în funcție de numărul de zile scurs de la diagnosticare și până la operație. Din tabel de poate observa că există un minim de 83 de zile și un maxim de 346 de zile care reprezintă perioada necesară efectuării nCRT, aceasta incluzând și cele 6 săptămâni post nCRT până la intervenția chirurgicală.

Am calculat intervalul de timp scurs de la diagnosticare și până la intervenția chirurgicală la pacienții care nu au efectuat nCRT. La marea majoritate a pacienților, 37 (92,5%) din totalul celor 40 (100%) care nu au făcut nCRT s-a intervenit chirurgical în prima lună de la diagnosticare.

Pacienții care au făcut nCRT au fost restadializați prin ERUS și HR-MRI la 5 sau 6 săptămâni după ultima ședință chimio-radioterapică pentru a putea urmări și cuantifica gradul de regresie tumorală. Din momentul internării pacientului pentru restadializare și până la

efectuarea intervenției chirurgicale, durata de spitalizare a fost cuprinsă între 0 și 4 zile pentru 80,4% dintre pacienți. Până în ziua 8 de la internare la 99% dintre pacienți s-a intervenit chirurgical pentru extirparea cancerului rectal fie că au fost după nCRT sau nu.

Durata spitalizării pacienților a fost în majoritatea cazurilor (42,1%) de 6 - 7 zile. Perioada de spitalizare cea mai mică a fost de 2 zile, acești pacienți fiind operați în ziua internării, iar intervenția chirurgicală fiind efectuată pe cale laparoscopică (amputație de rect asistată laparoscopic).

În continuare am analizat pacienții împărțiți în 2 loturi (cei care au făcut nCRT și cei care nu au beneficiat de terapie neoadjuvantă) și rezultatele le-am comparat între ele. Am ajuns la concluzia că până la 75% dintre pacienții care nu au făcut nCRT au avut o durată totală de spitalizare de până la 10 zile, iar 91,1% dintre pacienții care au făcut nCRT au avut aceeași durată totală de 10 zile de spitalizare. Ca urmare putem spune că terapia oncologică neoadjuvantă nu prelungește semnificativ durata spitalizării pacientului, ci din contră mai mulți pacienți beneficiază de o perioadă mai scurtă de spitalizare.

Am analizat și necesarul de transfuzie intra- și postoperatorie. Un singur pacient a avut nevoie de transfuzie preoperatorie, restul de 101 având valori ale hemoglobinei cuprinse între 9 și 16,6 g/dl. După efectuarea intervenției chirurgicale un număr de 16 (15,7%) pacienți au necesitat transfuzia a cel puțin o unitate de sânge, fără a exista diferențe semnificative statistic între cantitatea de sânge administrată și tipul intervenției chirurgicale.

Analizând rezultatele chestionarului completat de către pacienți la momentul externării am descoperit următoarele: Majoritatea pacienților au fost pregătiți cu Fortrans pentru una din cele 3 manopere și că 73 dintre aceștia (71,56%) au reușit să consume întreaga cantitate. Surprinzător este faptul că deși 59 de pacienți au relatat o dificultate medie în a ingera Fortrans-ul, când au fost întrebați dacă ar mai repeta o astfel de pregătire, 69 au avut răspuns negativ. Conform rezultatelor chestionarului majoritatea de 78 de pacienți (76,47%) nu au relatat efectele adverse (grețuri, balonare) și nu au apelat la sfatul medicului curant, ci doar 24 de pacienți (23,53%).

Din totalul celor 102 pacienți care au efectuat ERUS și HR-MRI, doar 46 au făcut ERUS atât pre- cât și post- nCRT, și 60 au făcut HR-MRI atât pre- cât și post- nCRT. Ca urmare nu toți pacienții au efectuat ambele examinări de două ori (pentru stadializare și restadializare), unii invocând inconvenientele examinării. Dintre acestea merită menționat faptul că 97 dintre pacienți consideră că stadializarea prin HR-MRI durează prea mult și 56 consideră că ERUS este dureroasă. Evoluția pacienților postoperator a fost evaluată măsurând gradul de durere al acestora raportat la durerea inițială. Cum era și de așteptat, se constată o ameliorare a durerilor postoperatorii pe măsură ce pacientul se apropie de ziua 3, respectiv 5 postoperator.

Am analizat tipul și numărul intervențiilor chirurgicale efectuate la pacienții înrolați în studiu. Majoritatea intervențiilor chirurgicale au fost de rezecție rectală anterioară cu anastomoză mecanică (45), urmate de amputațiile de rect pe cale abdomino-perineală (32). În lotul studiat procentul de intervenții chirurgicale laparoscopice a fost mic (8,82% - adică 9 pacienți). Subiecții au fost împărțiți în 2 loturi (cei care au făcut nCRT și cei care nu au făcut) și astfel am corelat și calculat numărul și tipul acestor operații în funcție de stadializarea preoperatorie a neoplasmului rectal prin HR-MRI.

Având în vedere faptul că la pacienții diagnosticați cu neoplasm rectal le-am analizat și valoarea antigenului carcino-embrionar (CEA) atât pre-nCRT cât și post-nCRT, am decis să corelăm media valorii acestui antigen cu stadializarea formațiunii tumorale obținută prin rezultatul anatomopatologic. Rezultatul a fost ușor surprinzător prin faptul că avem o valoare

mare a CEA corelat cu stadiul T3 de boală și nu un maxim în stadiul T4. În ceea ce privește stadializarea ganglionară, avem un maxim corelat al CEA în stadiul N2.

La finalul acestui studiu am evaluat supraviețuirea pacienților la 1 și la 3 ani de la intervenția chirurgicală cu viză radicală. Astfel, din cei 102 pacienți luați în studiu la finalul primului an măsurat de la momentul intervenției chirurgicale, 4 pacienți au decedat, aceștia suferind de forme avansate de boală. Supraviețuirea la 3 ani am calculat-o individual pentru fiecare pacient de la momentul operației și conform rezultatelor obținute 12 pacienți au decedat înainte de împlinirea celor 3 ani. Majoritatea pacienților au decedat datorită apariției determinărilor secundare dar și datorită comorbidităților cardio-pulmonare între 1 an și o lună și 2 ani și 9 luni de la operație. În funcție de mediul de proveniență al pacienților decedați am constatat că 9 dintre subiecți au provenit din mediul urban și 7 din mediul rural.

### **3.3 Concluzii**

Cancerul rectal avansat loco-regional (începând de la T3N0-1-2 sau chiar și T2N1-2) trebuie să beneficieze de chimio-radioterapie oncologică neoadjuvantă;

Restadializarea cancerului rectal nu trebuie făcută mai repede de 6 săptămâni de la ultima ședință de nCRT datorită posibilității obținerii unor rezultate fals pozitive induse de fibroza post radioterapie;

Pregătirea mecanică a colonului nu mai reprezintă o obligativitate în vederea efectuării intervenției chirurgicale în condiții de siguranță;

Tipul intervențiilor chirurgicale efectuate depind în cea mai mare măsură de localizarea formațiunii tumorale și de stadiul tumoral;

Supraviețuirea pacienților diagnosticați cu neoplasm rectal depinde de stadializarea inițială, de răspunsul la terapia neoadjuvantă și de tipul intervenției chirurgicale oncologice cu margini de rezecție negative.

## **4. Concluzii generale**

Neoplasmul rectal este și va continua să fie una dintre patologiiile maligne ale tractului gastro-intestinal cu o frecvență ridicată. Creșterea numărului de pacienți diagnosticați și tratați pentru cancer rectal în fiecare an impune crearea și implementarea unor protocoale naționale de diagnosticare și stadializare a acestor formațiuni tumorale precum și revizuirea atitudinilor terapeutice care să țină seama de nCRT acolo unde este nevoie.

Primul studiu al acestei teze urmărește acuratețea stadializării cancerului rectal prin cele două metode imagistice cel mai des utilizate pe plan mondial (ERUS și HR-MRI). Conform rezultatelor obținute am putut ajunge la concluzia finală că fiecare dintre cele două examinări are avantajele și dezavantajele / limitările ei. ERUS poate observa mai bine infiltrarea tumorală de la nivelul peretelui rectal în stadiile incipiente T1 sau T2, iar HR-MRI are o acuratețe mai mare în stadiile avansate de boală T3 și T4 deoarece poate evidenția infiltrarea țesutului mezorectal până aproape de fascia mezorectală. De asemenea HR-MRI poate evidenția mai bine posibila infiltrare a reflexiei peritoneale pelvine ceea ce poate stadializa un cancer rectal direct în stadiul T4. În ceea ce privește statusul ganglionar, ERUS și HR-MRI au o acuratețe apropiată, cu mențiunea că uneori prin ERUS nu pot fi vizualizați decât ganglionii adiacenți rectului. În aceste cazuri HR-MRI completează examinarea și poate oferi informații despre ganglionii aflați la distanță și uneori schimbă stadializarea ganglionară din N1 în N2. Ca urmare a acestor concluzii putem afirma că cele două metode imagistice de stadializare a cancerului rectal se completează reciproc și astfel sugerăm că o evaluare multimodală a cancerului rectal prin HR-

MRI și ERUS poate fi cea mai bună opțiune pentru o stadializare și restadializare locală cât mai exactă.

Imagistica prin Rezonanță Magnetică are un rol deosebit în stadializarea cancerului rectal prin măsurarea coeficientului de difuzie aparentă din formațiunea tumorală. Astfel, după cum poate fi observat în studiul 2 al acestei teze se pot contura scalele ADC și pe baza valorilor obținute se poate spune cu o acuratețe destul de mare dacă terapia nCRT va avea efect asupra formațiunii tumorale și asupra ganglionilor. Terapia oncologică neoadjuvantă are un rol deosebit în tratarea cancerului rectal și ea trebuie efectuată în cazul pacienților cu stadii avansate loco-regional, dar conform rezultatelor obținute ar fi bine să ținem seama de valorile ADC pentru a nu prelungi momentul intervenției chirurgicale la pacienții care se preconizează că nu vor avea un raspuns favorabil la nCRT.

Momentul diagnosticării, al stadializării și restadializării cancerului rectal, precum și momentul intervenției chirurgicale sunt extrem de importante. Studiul 3 al acestei teze evaluează atât durata necesară efectuării nCRT cât și importanța restadializării și momentul intervenției chirurgicale cu răsunet asupra supraviețuirii pacienților. Intervențiile chirurgicale pentru cancer rectal sunt variate, dar datorită nCRT care micșorează formațiunea tumorală, a crescut numărul rezecțiilor anterioare de rect cu restabilirea tranzitului intestinal prin anastomoză în același timp operator. Calitatea vieții pacienților diagnosticați și tratați pentru cancer rectal este importantă atât preoperator cât și postoperator, pregătirea mecanică a colonului fiind în continuare un subiect controversat care până la urmă rămâne la decizia chirurgului, iar purtarea unei colostomii definitive poate fi uneori greu acceptată de către pacient.

# Optimizing methods of diagnosis and treatment in rectal cancer

## THESIS ABSTRACT

DOCTORAL STUDENT: COȚE ADRIAN

SCIENTIFIC LEADER: PROF. DR. IANCU CORNEL



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

2018

## TABLE OF CONTENTS

<b>ABBREVIATIONS USED IN TEXT .....</b>	<b>15</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>16</b>
<b>1. Study 1. The Accuracy of Endoscopic Ultrasonography (ERUS) and High Resolution Magnetic Resonance Imaging (HR-MRI) in Rectal Cancer Staging.....</b>	<b>16</b>
1.2. Material and methods .....	16
1.3 Results .....	16
1.4 Conclusions.....	18
<b>2. Study 2 - Predicting the response to neoadjuvant therapy using ADC scales in patients with locally advanced rectal cancer. ....</b>	<b>18</b>
2.1 Material and methods .....	18
2.2 Results .....	19
2.3 Conclusions.....	19
<b>3. Study 3. Therapeutic attitude evaluation according to the staging of rectal cancer, patient quality of life and survival. ....</b>	<b>20</b>
3.1 Material and methods .....	20
3.2 Results .....	20
3.3 Conclusions.....	22
<b>4. General conclusions .....</b>	<b>22</b>

**Key words:** Rectal cancer; Imaging Staging; Endorectal Ultrasonography; Magnetic Resonance Imaging; ADC scale; Survival

### **ABBREVIATIONS USED IN TEXT**

<b>nCRT</b>	Neoadjuvant Chemo-Radiotherapy
<b>ERUS</b>	Endorectal Ultrasonography
<b>HR-MRI</b>	High Resolution - Magnetic Resonance Imaging
<b>CI</b>	Confidence Interval
<b>Se</b>	Sensibility
<b>Sp</b>	Specificiy
<b>PPV</b>	Predictive positive value
<b>PNV</b>	Predictive negative value
<b>ADC</b>	Apparent Diffusion Coefficient
<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>CEA</b>	Carcinoembryonic antigen
<b>AUROC</b>	Aria under the ROC curve

## **Introduction**

This thesis aims to evaluate the accuracy of staging and re-staging rectal cancer by two imaging methods: Endorectal Ultrasonography and High Resolution Magnetic Resonance Imaging. In addition, as a result of the interpretation of certain parameters obtained by the analysis of water molecule diffusion (ADC scale) in the tumor and normal tissue, we have concluded that we can predict the neoadjuvant chemo-radio therapy (nCRT) response. Surgery of first intention is no longer the only accepted treatment. This is due to recent advances in oncology and to the wide availability of diagnostic, staging and therapeutic options currently present for rectal cancer. The potential benefits of preoperative treatment are to reduce the tumor formation and thereby increase the rate of resection and facilitate surgery by preserving the sphincter to reduce local recurrences and possibly improve long-term survival.

The accuracy of staging rectal cancer is extremely important. It depends on it whether or not patients need nCRT. The type of surgery performed for these patients depends on the location of the rectal tumor, staging, and on the response to nCRT.

### **1. Study 1. The Accuracy of Endoscopic Ultrasonography (ERUS) and High Resolution Magnetic Resonance Imaging (HR-MRI) in Rectal Cancer Staging**

#### **1.2. Material and methods**

This prospective study was conducted at the "Prof. Dr. Octavian Fodor" Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology in Cluj-Napoca, a center of excellence in hepato-biliary and digestive surgery where patients were diagnosed and operated for rectal cancer between January 2014 and December 2017. From the total of 150 patients who signed their agreement to participate in these studies, 102 patients were statistically analyzed. The patients have performed ERUS and HR-MRI before and after neoadjuvant chemo-radiotherapy (nCRT). Neoadjuvant treatment was followed by restaging of rectal cancer and lymph nodes approximately 6 weeks after the last therapy session to avoid artefacts of images due to radiotherapy-induced fibrosis and consequently to decrease as much as possible the percentage of false positive results. Restaging rectal cancer after nCRT was followed by surgical resection of the rectal tumor as soon as possible, and the staging obtained by anatomopathological analysis of the rectal resection piece was compared with the HR-MRI and ERUS stage after nCRT. The intent was to compare the results of imaging staging by HR-MRI and ERUS before and after nCRT to catalog which patients responded to nCRT. All surgically removed surgical parts were routinely sent for anatomopathological examination, which also provided a comparison between post-nCRT imaging staging and anatomopathological staging. The technique of ERUS, HR-MRI examination and staging classification as well as anatomic-pathological and statistical analysis are presented in the thesis.

#### **1.3 Results**

After applying the inclusion criteria 150 patients were enrolled in the study, and after applying the exclusion criteria we statistically analyzed 102 patients. They were divided according to tumor localization as follows: Patients with lower rectal cancer (34 cases), middle (47 cases) and upper (21 cases). Most of the patients included were diagnosed with middle



rectal cancer (46.1%). The distribution of patients by gender shows a slight predominance of male gender for rectal cancer. Of the total number of patients, 60 (58.82%) were male, while women diagnosed with this pathology accounted 42 persons (41.18%). The mean age of the patients was 61.44 years. Thirty-seven (37) patients (36.37%), ranged from 60-69 years of age followed by 34 patients (33, 33%) aged between 50-59 years old. After staging the rectal tumor by ERUS and HR-MRI, 62 subjects (60.80%) were diagnosed with advanced local disease and performed nCRT. Among the 40 patients (39.20%) who did not perform nCRT are also included those with T3 and T4 stages who, for personal reasons or because of the need for emergency surgery, did not perform the neoadjuvant treatment. Thus, the 62 patients who were initially diagnosed as advanced disease (T3 or T4 with N0 or N1-2) required neoadjuvant chemoradiotherapy. Forty-six (46) of them were staged by ERUS both pre-nCRT and post-nCRT. From them, the majority 39 patients (84.4%) were diagnosed as T3. A total of 29 patients remained in the same stage after restaging, so it was supposed that these patients did not respond to nCRT, according to ERUS. One of these 39 patients was found out to be in stage T4 which leads to the conclusion that the disease has evolved locally. In 19.6% of cases, (9 patients), ERUS observed a decrease in tumor size and staged the tumor as post-nCRT "T1". There were 5 patients in stage T4 (10.9%) who, after nCRT, were restaged as follows: 4.3% did not respond to neoadjuvant therapy and remained in the same stage T4, 4.3% partially responded to nCRT and were down-staged to T3, and 1 patient was restaged in T1 post nCRT.

Given that there were only 2 patients (4.3%) in stage T2 diagnosed by ERUS pre-nCRT, we grouped pre-nCRT stages 0, 1 and 2 in the same group.

Post-nCRT 2 patients were restaged at T0 stage, so according to ERUS they had a complete response to neoadjuvant therapy.

Regarding the staging of rectal cancer by HR-MRI, both the pre-nCRT and post-nCRT results are as follows: A total of 60 patients performed pre-and post-nCRT native pelvic HR-MRI, and most of the patients (67.7%), were initially diagnosed as being in the T3 stage. From these, 30% responded to nCRT according to magnetic resonance staging and were staged post-nCRT in stages 1 and 2. Six (6) patients were initially diagnosed as T1 or T2, and after neoadjuvant oncology therapy, 3 of them remained in the same stage or switched from T2 to T1 but 3 patients had a complete response being labeled as T0 post-nCRT.

Using ERUS and HR-MRI, we also evaluated the adjacent lymph nodes. ERUS examined 46 patients both pre-nCRT and post-nCRT, and so it was found that 29 patients (63%) were initially staged as N1 stage and 7 patients (15.2%) initially staged as N2 stage. After nCRT, 33 patients (71.1%), were confirmed as being in stage N0. Staging "N" by HR-MRI was also performed both pre- and post-nCRT for a total of 46 patients. High resolution magnetic resonance imaging revealed that 60.9% of the patients were initially pre-nCRT in the N2 stage, while post-nCRT, 54.3% of the patients were in the N0 stage. It can be said according to ERUS and HR-MRI staging that neoadjuvant therapy has an effect on ganglion sterilization.

The results of 53 patients diagnosed with advanced rectal cancer and having performed nCRT were statistically analyzed post-nCRT and compared with the anatomopathological staging. The result of anatomopathological staging was considered to be the "gold-standard" of comparison. The difference of 7 patients is that they either initially refused ERUS pre-nCRT or had inconclusive results. The results showed that post-nCRT, ERUS staged 34 patients (64.2%) in stage T3. Anatomopathological results showed that 20 of these patients were correctly staged T3. Analyzing the data we can say that ERUS accuracy in the staging of rectal cancer in patients who were irradiated by neoadjuvant therapy in this study was 56.60%. Analyzing the results separately, in stages, we can state that ERUS imaging accuracy in the staging of rectal cancer in

this group of patients was as follows: T0: 33.33%; T1-2: 58.33%; T3: 58.82%, T4: 50%. HR-MRI has staged post-nCRT in 14.8% of patients as T0, 41% in T1-2, 41% in T3, and 3.3% in T4. Thus, according to HR-MRI staging, 9 patients (14.8%) had a complete response post-nCRT. Anatomopathological results confirmed complete response to nCRT in 5 out of 9 patients. Most patients were enrolled and confirmed at stage T1-2 and stage T3. The accuracy of rectal cancer staging by HR-MRI in this group of patients was 70.49%. By analyzing in stages the HR-MRI staging accuracy, it was obtained as follows: T0: 55.55%; T1-2: 56%; T3: 88%, T4: 100%.

Through ERUS, we analyzed the lymph nodes considered initially to be tumor infiltrated. According to the "N" Anatomopathological staging, 60.9% of the patients were confirmed as being in the N0 stage. A total of 31 patients were confirmed by the anatomopathological result as being in the same "N" stage as indicated by ERUS. This way the accuracy of the method was calculated at 67.39%. After that we compared the results obtained by "N" staging post-nCRT through HR-MRI and we compared them to the anatomopathological results. Of the total of 46 patients analyzed, 22 (47.8%) were confirmed as being in the same N0 stage. In other words, these patients were considered to have a complete response with lymph nodes sterilization after neoadjuvant therapy. The HR-MRI accuracy in "N" staging post-nCRT was 60.86%.

## **1.4 Conclusions**

Endorectal Ultrasonography and High Resolution Magnetic Resonance Imaging are two imaging methods commonly used for staging and restaging rectal cancer, both with close accuracy.

ERUS has a higher accuracy in lower and middle rectum tumors and in T1 and T2 stages because it can better highlight the rectal wall layers.

HR-MRI has a higher accuracy in upper rectum tumors and in advanced T3 and T4 tumors because it better highlights both tumor invasion in neighboring structures and lymph nodes located away from the rectal wall

Restaging rectal cancer after neoadjuvant chemo-radio therapy remains difficult due to the fibrotic tissue changes induced by radiotherapy, which leads to poor diagnostic accuracy for both methods.

Both imaging methods used for rectal cancer staging has its limitations. Thus, due to the different advantages and characteristics of each imaging method, we suggest that a multimodal assessment of rectal cancer through HR-MRI and ERUS may be the best option for a more accurate local staging and restaging.

## **2. Study 2 - Predicting the response to neoadjuvant therapy using ADC scales in patients with locally advanced rectal cancer.**

### **2.1 Material and methods**

The aim of this study was to evaluate the prediction performance of ADC scale values in assessing the response to neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. Since surgery is routinely performed in almost every patient, regardless of the response to nCRT, predicting the response to this therapy has not been a major problem so far. However, now there is a tendency towards minimally invasive treatments instead of standard surgery especially for patients with complete response post-nCRT.

In this study we analyzed the images of 102 patients included in the Ph.D. thesis, who were diagnosed with rectal cancer in the "Prof. Dr. O. Fodor" Regional Institute of

Gastroenterology and Hepatology and who were staged with HR-MRI during January 2014 and December 2016. After applying the inclusion and exclusion criteria outlined in the thesis, we developed and analyzed ADC scales for 70 patients. All patients initially included were staged by HR-MRI with locally-advanced rectal cancer, performed nCRT and were restaged approximately 6 weeks after nCRT. After resaging the rectal tumor, surgery was performed (rectal resection with anastomosis or rectal amputation), and the tumor was analyzed and staged "T" and "N" by the anatomopathologist. The thesis describes the MRI technique as well as the nCRT treatment performed by the patients.

## 2.2 Results

In this study, we included a total of 70 patients randomly selected from the patients who underwent staging and restaging of rectal cancer by HR-MRI. Of these, 42 patients (60%) were male, and 28 (40%) were women. By comparing the "T" stage obtained by pre-nCRT HR-MRI with the anatomopathological "T" stage, the patients were classified as having a complete response if no tumor residues were found in the surgical resection piece and incomplete / partial response if there was a decrease in the "T" stage after nCRT. Patients who did not have a "T" downstaging or on the contrary the tumor increased in size under neoadjuvant therapy were categorized as non-respondents. Therefore, according to the results obtained, the complete respondent group included 9 (13%) patients, while incomplete / partial respondents, 61 (87%) patients.

The mean ADC value obtained before nCRT was significantly lower in the group of patients with complete response compared to those who had a partial / incomplete response ( $p < 0.001$ ),  $695.5 \pm 38.4$  versus  $822.7 \pm 77.4$ . Furthermore, the ratio ADC measurements between normal tissue / rectal tumor was also significantly lower in the group of patients with complete response, for example  $0.5 \pm 0.2$  vs  $0.7 \pm 0.2$  in the partial / incomplete response group ( $p = 0.004$ ). When choosing a 758.5 limit value as the mean value of the ADC scale in these patients to predict the response to nCRT,  $Se = 100\%$  and  $Sp = 82\%$  while  $PPV = 45\%$  and  $NPV = 100\%$ . The area under the curve (AUROC) was 0.92 [0.86; 0.98] with a confidence index  $CI = 95\%$ ,  $p < 0.001$ , which corresponds to an excellent accuracy of the measured tests.

In this study, we also analyzed the predictive response capacity for nCRT according to the ratio of ADC value in the rectal tumor / the ADC value in the normal rectal tissue. In this case, for a limit value of 0.64  $Se = 100\%$  and  $Sp = 41\%$ , while  $PPV = 20\%$  and  $NPV = 100\%$ . AUROC was 0.75 [0.58; 0.91] with a confidence index  $CI = 95\%$ , with a  $p$  value of 0.017 suggesting an acceptable accuracy for this test.

## 2.3 Conclusions

The mean values of ADC scales have demonstrated the best results in predicting complete responses after nCRT for advanced local rectal cancer;

This study showed poor results in the ADC's ability to detect non-responders to nCRT;

The results obtained may be influenced by the type of the MRI used, by the examination protocol and by the ADC value measurement strategy;

Interpretation of some initial tumoral ADC values may predict a response to neoadjuvant chemo-radiotherapy but some higher values can't predict that some patients will not respond by tumor regression;

Having noted this, we propose an algorithm for resaging and reassessment of ADC values at 3, maximum 4 weeks after initiation of nCRT to see if there are any changes in these

values. If there are, the patient is assumed to have a response and can continue the complete nCRT protocol.

### **3. Study 3. Therapeutic attitude evaluation according to the staging of rectal cancer, patient quality of life and survival.**

#### **3.1 Material and methods**

The therapeutic attitude is dictated by the localization of the rectal cancer and its preoperative staging. The purpose of this study was to compare the efficiency and safety of surgical procedures according to pre- and post-nCRT rectal cancer staging.

The results were focused on preoperative, intraoperative and postoperative data, postoperative evolution, patient quality of life, and survival period, depending on tumor stage. On the same batch of patients diagnosed and treated for rectal cancer at the Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology Cluj-Napoca - Surgery Clinic, included in the first study, we conducted a prospective comparative study between 2014 and 2017 in which we included a number of 102 patients. The data were collected from the patient's observation sheet and the form specifically designed for this patient's satisfaction survey. The patient's questionnaire was designed according to international models and adapted to the requirements of the present study. This was completed by the patient on the day of discharge.

Clinical follow-up of the patients was achieved by the following parameters:

- The type of rectal cancer diagnosed by colonoscopy with biopsy
- Type of surgery performed
- The time elapsed between diagnosis and surgery
- The time elapsed between admission into the hospital and surgery
- Duration of hospitalization
- The occurrence of complications
- The need for intraoperative or perioperative blood transfusions
- Carcinoembryonic antigen value was correlated with tumor staging
- Survival of patients at 1 and 3 years after surgery

#### **3.2 Results**

All of the patients included in the study were diagnosed and confirmed with rectal cancer. At the time of diagnosis, the patients were staged by ERUS and HR-MRI, and then the results from imaging staging decided on the need for nCRT or surgery. The majority of the patients, 85 (83.33%) were diagnosed with rectal adenocarcinoma with varying degrees of differentiation (well differentiated G1, moderately differentiated G2, poorly differentiated G3), 9 (8.82%) with mucinous carcinoma, 6 (5.88%) with malignant rectal villous adenoma and one patient (0.98%) was diagnosed with squamous cell carcinoma and another with tubular adenoma with low grade dysplasia.

Then, after diagnosing patients and confirming rectal cancer, we tracked and calculated the time elapsed from the moment of diagnosis to surgical intervention, from the time of hospitalization to surgery, and the duration of hospitalization. Because from the total of 102 patients enrolled in the study, 62 (60.80%) were diagnosed with locally advanced rectal cancer and therefore required nCRT, the interval between diagnosis and surgery was calculated by

dividing the patients in 2 groups: Those who did nCRT (60.80%) and those who did not do nCRT (39.20%).

We graphically charted the distribution of patients who have undergone neoadjuvant chemo-radiotherapy based on the number of days elapsing from diagnosis to surgery. From the table, we noticed that there is a minimum of 83 days and a maximum of 346 days representing the time required to perform nCRT, including the 6 weeks post nCRT until surgery.

We also calculated the time elapsed from diagnosis to surgical intervention for patients who did not perform nCRT. Forty patients, 40 (100%) did not do nCRT and out of them at 37 (92.5%) patients surgery was performed in the first month after the diagnosis.

Patients who did nCRT were restaged by ERUS and HR-MRI 5 or 6 weeks after the last chemo-radiotherapy session to be able to track and quantify the degree of tumor regression. From the moment the patient was hospitalized for restaging and until the surgery, hospitalization period was between 0 and 4 days for 80.4% of patients. By day 8 from admission 99% of patients, were operated to remove the rectal cancer either after nCRT or not. The duration of patient's hospitalization was in most cases (42.1%) in between 6-7 days. The lowest hospitalization period was 2 days, these patients being operated on the day of admission, and surgery was performed laparoscopically (laparoscopically assisted rectal amputation).

We then analyzed patients divided into two groups (those who did nCRT and those who did not benefit from it) and the results were compared to each other. We came to the conclusion that up to 75% of patients who did not do nCRT had a total hospitalization of up to 10 days and 91.1% of nCRT patients had the same total duration of 10 days of hospitalization. As a result we can say that neoadjuvant oncology therapy does not significantly prolong the duration of hospitalization, but on the contrary many patients benefit from a shorter period of hospitalization.

We also analyzed the need for intraoperative and postoperative transfusion. A single patient needed preoperative transfusion, with the remaining 101 having hemoglobin values ranging from 9 to 16.6 g/dl. After performing surgery, a total of 16 (15.7%) patients required transfusion of at least one blood unit without statistically significant differences between the amount of blood administered and the type of surgery.

Analyzing the results of the questionnaire completed by the patients at the time of discharge, we found the following: Most patients were prepared with Fortrans for one of the three maneuvers and that 73 of them (71.56%) managed to consume the whole amount. Surprisingly, although 59 patients reported a moderate difficulty in ingesting Fortrans, when asked if they would repeat such training, 69 had a negative response. According to the results of the questionnaire, the majority of 78 patients (76.47%) did not report side effects (nausea, bloating) and did not refer to the doctor's advice, but only 24 patients (23.53%).

Of the 102 patients who performed ERUS and HR-MRI, only 46 performed ERUS both pre- and post-nCRT, and 60 had HR-MRI both pre- and post-nCRT. So, not all patients performed both examinations twice (for staging and restaging), some invoking the inconvenience of the examinations. Of these, it is worth mentioning that 97 of the patients consider HR-MRI staging to take too long and 56 consider that ERUS is painful. Evolution of patients was evaluated by measuring their postoperative pain versus initial pain. As expected, there was an improvement in postoperative pain as the patient approached day 3 and 5 after surgery.

We analyzed the type and number of surgical interventions performed in patients enrolled in the study. Most surgical interventions were anterior rectal resection with mechanical anastomosis (45), followed by abdominal-perineal rectal amputations (32). In the studied group the percentage of laparoscopic surgery was small (8.82% - 9 patients). Subjects

were divided into 2 groups (those who did nCRT and those who did not) and this way we correlated and calculated the number and type of these operations depending on preoperative staging of the rectal cancer by HR-MRI.

Given the fact that for the patients diagnosed with rectal cancer we analyzed both the pre-nCRT and the post-nCRT value of the carcino-embryonic antigen (CEA), we decided to correlate the mean value of this antigen with the staging of the tumor formation obtained by the anatomopathological outcome. The result was slightly surprising because we have a high CEA value correlated with the T3 disease and not a peak in T4. As for ganglion staging, we have a maximal correlation of CEA in N2 stage.

At the end of this study, we evaluated the survival of patients at 1 and 3 years after surgery. From these 102 patients studied, at the end of the first year measured from the time of surgery, 4 patients died, suffering from advanced disease. The 3-year survival rate was calculated individually for each patient from the time of surgery, and according to the results obtained, 12 patients died before reaching 3 years after surgery. Most patients died due to metastases but also due to cardio-pulmonary comorbidities between 1 year and 1 month and 2 years and 9 months after surgery. Depending on the background of the deceased patients, we found that 9 of the subjects came from the city and 7 from vilage areas.

### **3.3 Conclusions**

Locally advanced rectal cancer (starting from T3N0-1-2 or even T2N1-2) should receive neoadjuvant oncological chemo-radio therapy;

Restaging rectal cancer should not be done sooner than 6 weeks after the last nCRT session due to the possibility of obtaining false positive results induced by the post-radiotherapy fibrosis;

Mechanical preparation of the colon is no longer a requirement for safe surgery;

The type of surgical interventions depends on the localization of the rectal cancer and of the tumor stage;

Survival of patients diagnosed with rectal cancer depends on initial staging, response to neoadjuvant therapy, and on the type of oncology surgery with negative resection margins.

## **4. General conclusions**

Rectal cancer is and will continue to be one of the malignant pathologies of the gastrointestinal tract with a high frequency. Increasing the number of patients diagnosed and treated for rectal cancer every year requires the development and implementation of national protocols for diagnosis and staging of these tumor formations as well as the review of therapeutic attitudes that take into account nCRT where needed.

The first study of this thesis follows the accuracy of rectal cancer staging by the two most commonly used imaging methods (ERUS and HR-MRI). According to the obtained results we could reach the final conclusion that each of the two examinations has its advantages and disadvantages / limitations. ERUS can better observe tumor infiltration from the rectal wall in the early stages of T1 or T2, and HR-MRI has a higher accuracy in the advanced stages of T3 and T4 disease because it can reveal the infiltration of the mesorectal tissue up to the mesorectal fascia. HR-MRI can also better highlight the possible infiltration of pelvic peritoneum which can stage rectal cancer in the T4 stage. Regarding lymph node status, ERUS and HR-MRI have a close accuracy. ERUS can only stage than the limph nodes near the rectum. In these cases HR-MRI

completes the examination and can provide information about the distant lymph-nodes and sometimes changes the ganglion staging from N1 to N2. As a result of these findings, we can state that the two imaging methods used for staging rectal cancer complement each other and so we suggest that a multimodal assessment for rectal cancer by HR-MRI and ERUS may be the best option for local staging and restaging the rectal tumor. MRI has a special role in the staging of rectal cancer by measuring the apparent diffusion coefficient in the tumor. Thus, as can be seen in study 2 of this thesis, the ADC scales can be outlined and on the basis of the obtained values it can be said with a fairly high accuracy if the nCRT therapy will have an effect on the rectal cancer and on the lymph nodes. Neoadjuvant oncology therapy plays a major role in the treatment of rectal cancer and should be performed in patients with advanced local stages, but according to the results obtained, it is advisable to take into account the ADC values in order not to extend the time of surgery for those patients expected that they will not have a favorable response to nCRT.

The moment of diagnosis, staging and restaging of rectal cancer as well as the moment of surgery are extremely important. Study 3 of this thesis evaluates both the duration of nCRT and the importance of restaging rectal cancer and the moment of surgical intervention with impact in the survival of patients. Surgical interventions for rectal cancer are varied, but due to nCRT that shrinks the tumor, the number of anterior resections of the rectum with anastomosis increased. The quality of life of patients diagnosed and treated for rectal cancer is important both preoperatively and postoperatively. The mechanical preparation of the colon is still a controversial topic that ultimately remains at the surgeon's decision. Being forced to wear a definitive colostomy may sometimes be difficult to be accepted by the patient.