

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CONSTANTINOIU SILVIU

Student-doctorand:

DR. MARICA DANIEL CRISTIAN

2018

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ACTUAL
ÎN ADENOCARCINOMUL ESOGASTRIC AVANSAT LOCAL
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CONSTANTINOIU SILVIU

Student-doctorand:

DR. MARICA DANIEL CRISTIAN

2018

CUPRINS

Introducere	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
I. PARTEA GENERALĂ.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1. Anatomia și fiziologia joncțiunii eso-gastrice	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.1. Anatomia	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.2. Fiziologia joncțiunii eso-gastrice	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2. Adenocarcinomul de joncțiune eso-gastrică	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2.2. Stadializarea adenocarcinoamelor de joncțiune	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2.3. Tratamentul	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
4. Metodologia generală a cercetării	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
5. Influența RCT neoadjuvante asupra rezultatelor imediate și la distanță	Eroare!
	Marcaj în document nedefinit.
5.1. Introducere	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
5.2. Material și metodă.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
5.3. Rezultate.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
5.4. Discuții	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
5.5. Concluzii	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
6. Impactul abordului chirurgical asupra rezultatelor imediate și la distanță la pacienții cu adenocarcinom de joncțiune esogastrică avansat local.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.

- 6.1. Introducere Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 6.2. Material și metodă..... Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 6.3. Rezultate..... Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 6.4. Discuții Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 6.5. Concluzii Eroare! Marcaj în document nedefinit.

7. Factorii de prognostic la pacienții cu adenocarcinom de joncțiune esogatrică avansat local Eroare! Marcaj în document nedefinit.

- 7.1. Introducere Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 7.1.1 Ipoteza de lucru Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 7.2. Material și metodă..... Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 7.3. Rezultate..... Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 7.4. Discuții Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 7.5 Concluzii Eroare! Marcaj în document nedefinit.

8. Influența caracteristicilor pacientului, tipul de tratament aplicat și caracteristicile tumorale asupra duratei de spitalizare.....Eroare! Marcaj în document nedefinit.

- 8.1. Introducere Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 8.2. Material și metodă..... Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 8.3. Rezultate..... Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 8.4. Discuții..... Eroare! Marcaj în document nedefinit.
- 8.5. Concluzii Eroare! Marcaj în document nedefinit.

9. Concluziile tezei de doctorat și contribuțiile personaleEroare! Marcaj în document nedefinit.

Bibliografie Eroare! Marcaj în document nedefinit.

Introducere

În ultimii 50 de ani s-a înregistrat o schimbare remarcabilă în epidemiologia cancerului esofagian. În trecut era o tumoare rară, dar adenocarcinomul esofagului și al joncțiunii gastroesofagiene (JEG) a înregistrat o creștere rapidă a incidenței în ultimele decenii. Acesta

este acum cel mai frecvent cancer esofagian în țările occidentale [1, 2]. În România o creștere de trei ori a fost observată pentru cancerul esofagian, în principal datorită creșterii incidenței adenocarcinomului de joncțiune eso-gastrică [3]. Factorii etiologici specifici care contribuie la apariția cancerului de joncțiune eso-gastrică sunt insuficient elucidati, dar în ultima perioada cercetarile au progresat. Mulți factori de risc și alti potențiali factori au fost evaluați sau sunt în cercetare, uneori cu rezultate conflictuale. Unul din factori este expunerea crescută a esofagului la refluxul gastric și intestinal, o boală tot mai întâlnită în societatiile civilizate, care ar putea duce la metaplazie intestinală sau la esofag Barrett. Acesta este considerat unul riscurile majore pentru adenocarcinomul de joncțiune eso-gastrică.

Obiectivele generale

La pacienții cu adenocarcinom de joncțiune esogastrică tratamentul neo adjuvant reduce dimensiunile tumorale și numărul de metastaze ganglionare, îmbunătățește rata de rezecabilitate și influențează rezultatele imediate și la distanță

Obiectivele generale urmărite în această lucrare științifică au fost:

- Optimizarea strategiei terapeutice la pacienții cu adenocarcinom de JEG avansat local
- Evaluarea impactului tratamentului neoadjuvant asupra rezecabilității și a rezultatelor imediate și la distanță
- Evaluarea răspunsului histopatologic la radiochimioterapia neoadjuvantă pe piesele de rezecție
- Evaluarea abordului chirurgical asupra rezultatelor imediate și la distanță
- Identificarea factorilor de risc pentru apariția complicațiilor
- Îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii imediate și la distanță
- Reducerea duratei de spitalizare la pacienții operați

Metodologia de cercetare

Pentru realizarea lucrării am optat pentru un studiu de tip cohortă retrospectivă, având în vedere că datorită predilecției pacienților cu tumori esofagiene și de joncțiune esogastrică, se vor identifica destul de multe cazuri pentru a selecționa un lot semnificativ pentru cercetare.

Am alcatuit un lot de studiu retrospectiv de 62 de pacienti, cuprinzând anii 2010-2017, format din pacienți operați în clinica de chirurgie generala și esofagiană a Spitalului Clinic Sfânta Maria București (între timp devenind Centrul de Excelență în Chirurgie Esofagiană).

Acest tip de studiu bineînțeles vine cu anumite avantaje, dar prezintă și limitări. Spre exemplu lotul poate să vină cu variabilele predictor deja colectate, se pot evalua și pierduții din vedere și se pot măsura variabilele care au rezultat. Toți subiecții există și majoritatea variabilelor au fost evaluate în perioada de timp selecționată pentru urmărire. Între dezavantajele pe care le poate ridica acest tip de studiu principala este aceea că autorul nu are control asupra măsurătorilor și a calității acestora la includerea în studiu. Alte limitări ar fi imposibilitatea eșantionării, sau limitarea considerabilă, și dificultatea urmăririi eșantionului.

După introducerea datelor obținute în urma protocoalelor de studiu în câmpurile bazei de date, acestea au fost prelucrate folosind pachetele de programe SPSS versiunea 23.0 și Excel.

Pentru statistica descriptivă s-au calculat *media* și *deviația standard*, respective *medianele* și *cuartilele* pentru variabilele cantitative iar pentru variabilele calitative *frecvențe* și *procente*. În comparația datelor cantitative, în funcție de normalitatea datelor au fost folosite *Student t-test* (pentru două grupuri cu date normal distribuite) și *ANOVA* (pentru mai mult de două grupuri cu date normal distribuite) și respectiv *Mann-Whitney* și *Kruskal-Wallis* (pentru date care nu au distribuție normală). Datele cantitative au fost testate pentru verificarea normalității și a omogeneității variantelor cu ajutorul *testului Levene*.

Pentru datele categoriale (sintetizate ca frecvențe și procente) s-au utilizat testele *Fisher exact* (date binare) și *Pearson Chi-square* precum și *Likelihood Ratio* (dacă 20% din frecvențele așteptate au fost mai mici de 5).

În cazul în care au fost comparate mai mult de două procente, dacă testul de semnificație general a indicat semnificație, au fost aplicate teste de comparație multiplă (post hoc) pentru determinarea procentelor între care era semnificație statistică: *teste Fisher exact corectate Bonferroni*.

În lucrare au fost incluse și reprezentări grafice astfel: *diagrame de tip pie*, *de tip bar simple* și *stratificate* pentru date sintetizate ca frecvențe și procente și grafice pentru reprezentarea timpului de supraviețuire pe diverse grupuri (*Cum Survival versus Survival Functions*).

Capitolele tezei de doctorat

Partea generală cuprinde stadiul alcutal al cunoasterii. S-au prezentat detalii de anatomie și fiziologie a regiunii esogastrice, în care se explică mecanismul de aparare al esofagului împotriva factorilor agresivi gastrici, sub acțiunea cărora se poate declanșa neoplazia de jonciune.

Totodată în această parte generală se tratează problemele de diagnostic și stadiaizare, lucru ce deocamndată nu a ajuns la unanimitate și clinicile cu experiență pot sa abordeze diferit tumorile.

Părții de tratament i s-a alocat un subcapitol vast unde se explică tratametul multimodal, recent introdus în practică. Acesta se referă la radiochimioterapia sau doar chimioterpaia neoadjuvantă pentru cazurile avansate. Introducerea în practică și în clinica noastră începând cu 2010-2011 a dus la o alinire cu ghidurile internaționale.

Tratamentul chirurgical, care este piatra de temelie a tratametnului acestor tuori de joncțiune, a fost prezentat cu controversese și avantajele sale. Tratamentul minim invaziv care este introdus din ce în ce mai des pentru avantajele care le aduce recuperării pacienților a fost prezentat ca o actualitate, dar din lipsa logistică nu s-au descoperit cazuri în lotul prezentat spre cercetare.

Partea specială

Studiul 1. Influența RCT neoadjuvante asupra rezultatelor imediate și la distanță

Acest capitol cuprinde un studiu efectuat pe pacien'ii operați în Centrul de Excelență în Vhirurgie Esofagiană după ce protocolul care prevede tatametn neoadjuvant a fost adoptat. Acest studiu a avut ca obiective evaluarea impactului radiochimioterapei neoadjuvante asupra rezultatelor postoperatorii imedite, evaluarea răspunsului histopatologic la radiochimioterapia neoadjuvantă și evaluarea supraviețuirii la distanță a pacienților tratați chirurgical și care au beneficiat de radiochimioterapie neoadjuvantă.

În lot au fost incluți toți cei 62 de pacienți din care s-au identificat 17 care au urmat tratament oncologic preoperator. Aceștia din urmă au urmat ședințe repetate de radioterapie, până la maximum 50,4Gy și chimioterpaie de sensibilizare.

Au fost analizate influența RCT neoadjuvante asupra morbidității postoperatorii generate de apariția fistulei anastomotice și de complicații pulmonare, a mortalității imediate sau la distanță, asupra unor criterii histopatologice postoperatorii: pT sau ypT, pN sau ypN, sau a stadiului pTNM sau ypTNM.

Corelarea mortalitatii postoperatorii cu RCT neoadjuvanta

	Preirad.=Da (N=17)	Preirad.=Nu (N=45)	p_value (test)
Deces_po	3/17 (17.6%)	0/45 (4.4%)	0.017980 (Fisher's Exact Test)

Prelucrarea statistica a datelor a pus in evidenta o diferenta semnificativ statistica a mortalitatii postoperatorii in cadrul celor 2 grupe de pacienti. **RCT neoadjuvanta a influentat semnificativ statistic mortalitatea postoperatorie.**

Corelarea stadializarii patologice pTNM sau ypTNM cu RCT neoadjuvanta

	Preirad.=Da (N=17)	Preirad.=Nu (N=45)	p_value (test)
Stadiu_pTN			0.117 (Likelihood Ratio)
M	1/15 (6.7%)	0/44 (0.0%)	
I	6/15 (40.0%)	0/44 (0.0%)	
II	0/15 (0.0%)	5/44 (11.4%)	
IIA	1/15 (6.7%)	12/44 (27.3%)	
IIB	2/15 (13.3%)	10/44 (22.7%)	
IIIA	4/15 (26.7%)	10/44 (22.7%)	
IIIB	0/15 (0.0%)	6/44 (13.6%)	
IIIC	1/15 (6.7%)	1/44 (2.3%)	
IV			

Pacientii fara RCT neoadjuvanta au avut tumori cu invazie parietala mai avansata decat cei cu RCT. In cadrul pacientilor cu RCT neoadjuvanta nu am intalnit tumori T4, ceea ce a însemnat că o regresie a tumorii a foat întâlnită deoarece stadiul TNM inițial clinic a cuprins și tumori în ultimul stadiu T.

Regresia tumorală am întâlnit-o la 7 pacienți după RCT, mai multe tumori T1-2 în grupul de RCT comparativ cu grupul cu chirurgie ca monoterapie (41% fata de 0%) comparativ cu alte date din literatura [142].

Spre deosebire de rezultatele noastre, multe date din literatură susțin că supraviețuirea globală medie a fost semnificativ mai mare la cei cu RCT și chirurgie decât în grupul cu terapie chirurgicală unică (49,4 luni vs 24,0 luni). Rezultatele au fost mai bune în cazul RCT și chirurgiei în ceea ce privește supraviețuirea de 3 ani (47,4% vs 27,7%) [146].

Concluzii

1. RCT neoadjuvantă nu a influențat semnificativ statistic morbiditatea postoperatorie spre deosebire de mortalitatea postoperatorie.

2. Tratamentul preoperator radiochimioterapic a determinat regresia criteriului cT și cN și a stadiului cTNM.

3. Supraviețuirea la distanță a pacienților cu tratament neoadjuvant a fost superpozabilă cu cea a pacienților cu tratament chirurgical și chimioterapie adjuvantă postoperatorie.

Studiul II. Impactul abordului chirurgical asupra rezultatelor imediate și la distanță la pacienții cu adenocarcinom de jonctiune esogastrică avansat local

În studiul 2 **Impactul abordului chirurgical asupra rezultatelor imediate și la distanță la pacienții cu adenocarcinom de jonctiune esogastrică avansat local** am elaborat următoarea ipoteză de lucru: datorită localizării acestor tumori la limita dintre stomac și esofag, strategia chirurgicală optimă pentru pacienții cu adenocarcinom al joncțiunii esogastrice este controversată. Obiectivele acestui studiu au fost stabilirea abordului chirurgical optim la acești pacienți în funcție de tipul tumoral Siewert, evaluarea influenței abordului chirurgical asupra rezultatelor imediate și la distanță la pacienții cu adenocarcinom de JEG. Prin prelucrarea statistică a datelor culese am formulat câteva interpretări medicale ale rezultatelor cu semnificație statistică, rezultatele obținute fiind comparate cu date similare din literatura de specialitate

Ipoteza de lucru

Datorită localizării acestor tumori la limita dintre stomac și esofag, strategia chirurgicală optimă pentru pacienții cu adenocarcinom al joncțiunii esogastrice este controversată.

Obiective specifice

- Stabilirea abordului chirurgical optim la acești pacienți în funcție de tipul tumoral Siewert
- Evaluarea influenței abordului chirurgical asupra rezultatelor imediate și la distanță la pacienții cu adenocarcinom de JEG

Adenocarcinomul de tip I este tratat prin rezecție esofagiană ca esofagectomie radicală subtotală transhiatală sau transtoracică en bloc cu rezecția micii curburii gastrice. Adenocarcinoamele de tip II și de tip III sunt tratate printr-o gastrectomie și o rezecție esofagiană distală cu limfadenectomie D2 printr-o abordare abdomino-transhiatală sau abdomino-toracică. [152]

Prognosticul tumorilor EGJ este în mod semnificativ legat de gradul de implicare a ganglionilor limfatici,

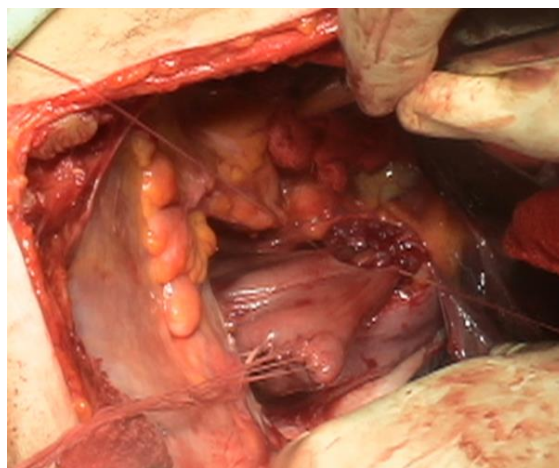


Fig.6.7 Anastomoza esojejunală intratoracică manuală prin abord toraco abdominal drept - aspect intraoperator (Colectia Centrului de Excelență în Chirurgia Esofagului Sp.Cl. SF.

Maria)

Abordul chirurgical a fost abdominal la 40 pacienți – mare măsură la pacienți cu tipul Siewert III – 72,5%. Celelalte tipuri de aborduri chirurgicale: abdomino-cervical la 4 pacienți, abdomino-toracic - la 5 pacienți, triplu abord la 5 pacienți au fost utilizate în principal la

pacienti cu tipul Siewert I (11 pacienti). Pacientii cu tipul Siewert II au avut un abord fie abdominal 11 pacienti sau combinat la 7 pacienti.

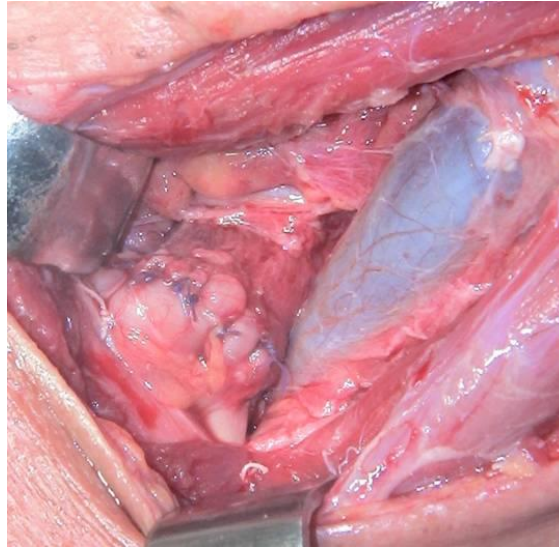


Fig.6.9 Anastomoza esogastrica cervicala manuala – aspect intraoperator (Colectia Centrului de Excelenta in Chirurgia Esofagului Sp.Cl. SF. Maria)

Corelarea tipului de abord chirurgical cu tipul tumoral Siewert – prelucrare statistica a datelor

Clasif_ Siewert	Abord= abdominal (N=40)	Abord= abdomino-cervical (N=4)	Abord= abdomino-toracic (N=13)	Abord=triplu abord (N=5)	p_value (test)
I	0/40 (0.0%)	2/4 (50.0%)	5/13 (38.5%)	4/5 (80.0%)	0.000001 (Likelihood Ratio)
II	11/40 (27.5%)	2/4 (50.0%)	4/13 (30.8%)	1/5 (20.0%)	
III	29/40 (72.5%)	0/4 (0.0%)	4/13 (30.8%)	0/5 (0.0%)	

Corelarea tipului de abord chirurgical cu mortalitatea postoperatorie – prelucrare statistica a datelor

	Abord= abdominal (N=40)	Abord= abdomino- cervical (N=4)	Abord= abdomino- toracic (N=13)	Abord= triplu abord (N=5)	p_value (test)
Deces_ po	0/40 (0.0%)	2/4 (50.0%)	1/13 (7.7%)	0/5 (0.0%)	0.009625 (Likelihood Ratio)

Diferența semnificativă între % de Abord ($p_value=0.009625$, Likelihood Ratio) pentru cei cu deces_po si anume: între Abord=A (0.0%) si Abord=AC (50.0%).

Pacienții operați prin abord abdominal au avut o mortalitate semnificativ diferită față de pacienții operați prin abord combinat.

Studiul III. Factorii de prognostic la pacienții cu adenocarcinom de jonctiune esogatră avansat local

Pentru a îmbunătăți această rată de supraviețuire scăzută pentru tumorile esofagiene este necesară cunoașterea mai detaliată a evoluției bolii și mai ales a influențelor pe care patologia asociată le are în evoluția cazurilor. De asemenea aceasta poate să ducă și la identificarea unor factori de prognostic ai supraviețuirii.

Pacienții diagnosticați cu tumori de jonctiune adesea prezintă asociat hernii hiatale sau istoric de boală de reflux gastro-esofagian (BRGE), iar pe măsură ce au vârsta mai înaintată pot prezenta patologie cardio-vasculară, metabolică sau diversă, fapt pentru care se vor lua în discuție atât cele prezentate mai sus, cât și alte caracteristici ale pacienților ca: vârstă, sex și comportament socio-economic.

Numeroase studii începând din 1996 au încercat să stabilească dacă tratamentul multimodal poate să influențeze supraviețuirea și dacă da, care este tratamentul optim, radiochimioterapia sau doar chimioterapia, având în vedere grupul heterogen al acestor tumori de jonctiune nu s-a ajuns la unanimitate [173].

Abordul chirurgical influențează supraviețuirea și influențează rata complicațiilor postoperatorii [174]. Mai multe metode de abord ale tumorilor au fost analizate și s-a constatat

că tactica operatorie, numărul de ganglioni excizați și numărul de ganglioni invadați pot să fie luați în calcul pentru a estima rezultatele postoperatorii [175].

Supraviețuirea la distanță este influențată de caracteristicile pacientului: sex, vârsta, starea biologică a pacientului - malnutriția, anemie, hipoproteinemie, antecedentele personale patologice. Este influențată și de obiceiurile și stilul de viață cum ar fi fumatul sau consumul de alcool. De asemenea comorbiditățile pot să își pună amprenta pe supraviețuire, cum ar fi antecedentele de BRGE, hernia hiatală, HTAE, BCI, DZ, fibrilația atrială. Totodată pot fi luate în calcul tipul de tratament aplicat, tratamentul neoadjuvant, tipul de abord chirurgical, distanța de la tumoră la marginile de rezecție, numărul de ganglioni excizați, numărul de ganglioni invadați, localizarea anastomozei, partenerul anastomotic al esofagului, prezența complicațiilor pulmonare postoperatorii, de caracteristicile tumorale: tipul tumoral Siewert, stadiu pTNM, gradul tumoral, tipul histopatologic de adenocarcinom, prezența infiltrării perineurale, sau a infiltrării vasculare, prezența secreției tumorale de mucus sau a recidivei anastomotice la distanță.

Obiective specifice

- Identificarea factorilor de risc pentru supraviețuirea la distanță la pacienții cu adenocarcinom de joncțiune esogastrică incluși în lotul de studiu;
- Identificarea caracteristicilor adenocarcinoamelor de joncțiune cu impact negativ asupra supraviețuirii;
- Identificarea metodei de tratament care aduce beneficii semnificative asupra supraviețuirii la distanță

Material și metodă

În perioada ianuarie 2010 și decembrie 2017, la Spitalul Clinic Sf Maria din București, Centrul de Excelență în Chirurgie Esofagiană, au fost tratați chirurgical 62 pacienți cu adenocarcinoame de joncțiune esogastrice avansate local. Acești pacienți au constituit un lot de studiu analizat în maniera retrospectivă. Vârsta pacienților a variat între 42 și 86 de ani, cu o medie de 64 ani. Pacienții cuprinși în lot au fost urmăriți în medie 35,4 luni. Monitorizarea acestor pacienți s-a efectuat prin controale clinice, explorări imagistice la intervale de 6 luni. La data de 1 ianuarie 2018 erau în viață 33 pacienți cuprinși în lotul de studiu.

f.Fumatul:

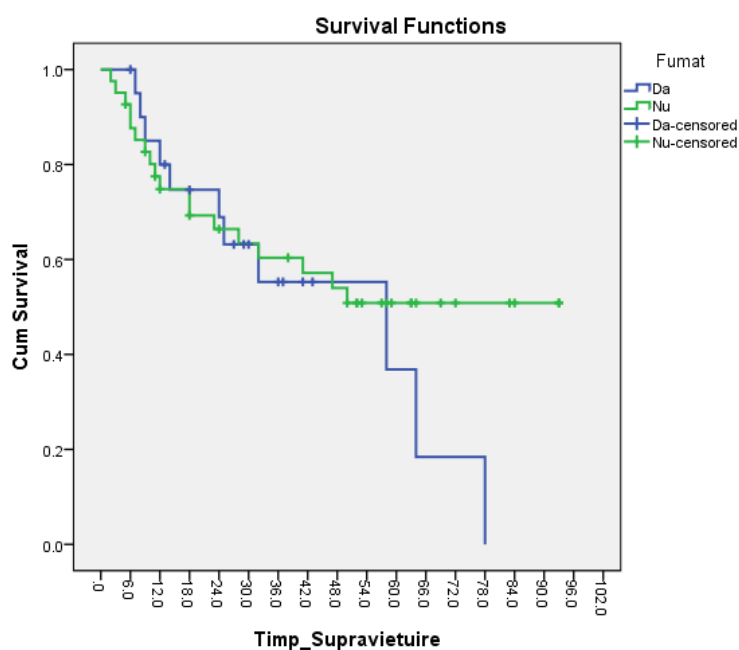
Case Processing Summary

Fumat	Total N	N of Events	Censored (Supravietuitori)	
			N	Percent
Da	21	11	10	47.6%
Nu	41	18	23	56.1%
Overall	62	29	33	53.2%

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig. (p_value)
Log Rank (Mantel-Cox)	.608	1	0.435
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.024	1	0.877

Test of equality of survival distributions for the different levels of Fumat.



g. Antecedentele personale patologice:

S-au analizat în continuare influențele pe care le-au avut patologiile asociate ale pacienților. Din total s-au analizat cele mai frecvente și cu impact mai mare asupra organismului cum ar fi: diabetul zaharat, hernia hiatală, antecedente de boală de reflux, fibrilația atrială și hipertensiunea arterială.

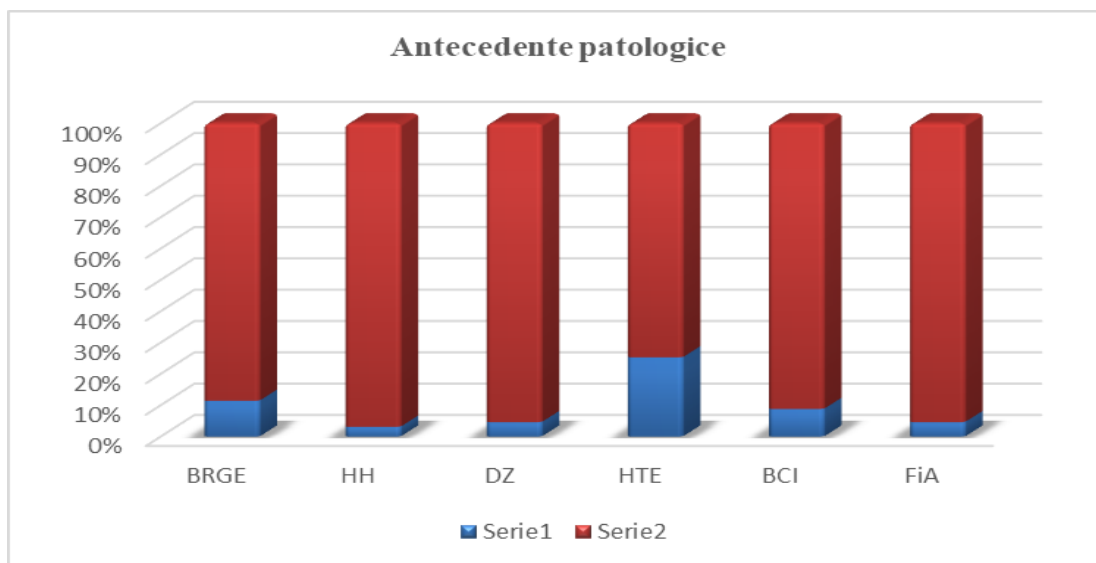


Fig. 7.8 . Incidența patologiei asociate (BRGE- boală de reflux gastroesofagian, HH- hernie hiatală, DZ- diabet zaharat, HTE- hipertensiune arterială, BCI- boala cardiacă ischemică, FiA-fibrilație arterială).

i.Hernia Hiatala:

Hernia hiatală este un factor care crește riscul apariției tumorilor de joncțiune. Prin modificarea anatomiei locale herniile influențează procedurile terapeutice chirurgicale prin creșterea dificultății rezecțiilor și a exciziei ganglionilor regionali.

Case Processing Summary

Antecedent_HH	Total N	N of Events	Censored (Supravietuitori)	
			N	Percent
Da	2	2	0	0.0%
Nu	60	27	33	55.0%
Overall	62	29	33	53.2%

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig. (p_value)
Log Rank (Mantel-Cox)	7.136	1	0.008
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5.729	1	0.017

Test of equality of survival distributions for the different levels of Antecedent_HH.

a. Radiochimioterapia neoadjuvantă:

Studierea tratamentului multimodal pentru cancerul de joncțiune a început undeva prin 1996 când s-a observat influența radiațiilor asupra tumorilor esofagiene, altele decât cele scumoașe pentru care tratamentul preoperator fusese dovedit ca fiind benefic. Avansul tehnologiei a făcut posibil iradierea țintită a tumorii lucru care poate să abordeze un număr mult mai mare de cazuri, acesta deoarece joncțiunea și esofagul se află în proximitatea unor organe vitale cum sunt inima, plămânii și aorta, care nu suportă doze mari de radiații.

Case Processing Summary

Preirad	Total N	N of Events	Censored (Supraviețuitori)	
			N	Percent
da	17	8	9	52.9%
nu	45	21	24	53.3%
Overall	62	29	33	53.2%

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig. (p_value)
Log Rank (Mantel-Cox)	.891	1	0.345
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.557	1	0.456

Test of equality of survival distributions for the different levels of Preirad.

Din lotul de pacienți doar 17 au putut beneficia de tratament neoadjuvant. Acest lucru s-a datorat faptului că de cele mai multe ori, din cauze logistice, tratamentul ar fi întârziat foarte mult începerea tratamentului. Dozele folosite au fost de aproximativ 50Gy, iar tratamentul chirurgical s-a făcut la 4 luni de la ultima ședință de radioterapie.

La pacienții din lotul studiat, tratamentul neoadjuvant nu a influențat supraviețuirea ($p_value = 0.345$). Cei 17 pacienți au reprezentat 27% din totalul pacienților, iar ratele de supraviețuire la 5 ani au fost de 42% vs 50% pentru cele două loturi.

Pentru adenocarcinoamele de joncțiune Siewert I se practică de obicei un abord abdomino-toracic, care oferă o rezecție destul de largă, dar și posibilitatea excizării ganglionilor esofagieni inferiori. Controversele se învârt în special în jurul tumorilor Siewert II și III unde există posibilitatea de a utiliza fie un abord abdominal, fie unul abdomino-toracic.

Case Processing Summary

Abord	Total N	N of Events	Censored (Supraviețuitori)	
			N	Percent
A	40	17	23	57.5%
AC	4	4	0	0.0%
AT	13	7	6	46.2%
ATC	5	1	4	80.0%
Overall	62	29	33	53.2%

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig. (p_value)
Log Rank (Mantel-Cox)	15.752	3	0.001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	14.834	3	0.002

Test of equality of survival distributions for the different levels of Abord.

Comparând supraviețuirea pe cele 4 loturi de pacienți cu **aborduri chirurgicale diferite se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic (test pt cele 4 curbe: p_value= 0.001, Log Rank (Mantel-Cox)).**

e. Numarul total de ganglioni invadați:

Ca și în cazul cancerului gastric numărul de ganglioni invadați este important pentru stadializarea și pentru prognosticul tumorilor de joncțiune. Desigur că acest număr este dependent și de numărul de ganglioni excizați. Invasia mai multor ganglioni indică un prognostic mai nefavorabil.

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Ganglioni_Invadati	.074	.027	7.734	1	0.005	1.077	1.022	1.134

La pacienții din lotul studiat numărul de ganglioni invadați a influențat supraviețuirea (**p_value=0.005**). Exp(B)=HR rata de hazard. Dacă HR>1 atunci predictorul

este factor de risc (crește riscul rezultatului) ceea ce rezultă în faptul că creșterea nr de ganglioni invadați crește riscul de deces, mai ales dacă sunt mai mult de 4-6 ganglioni invadați identificați prin metodele uzuale.

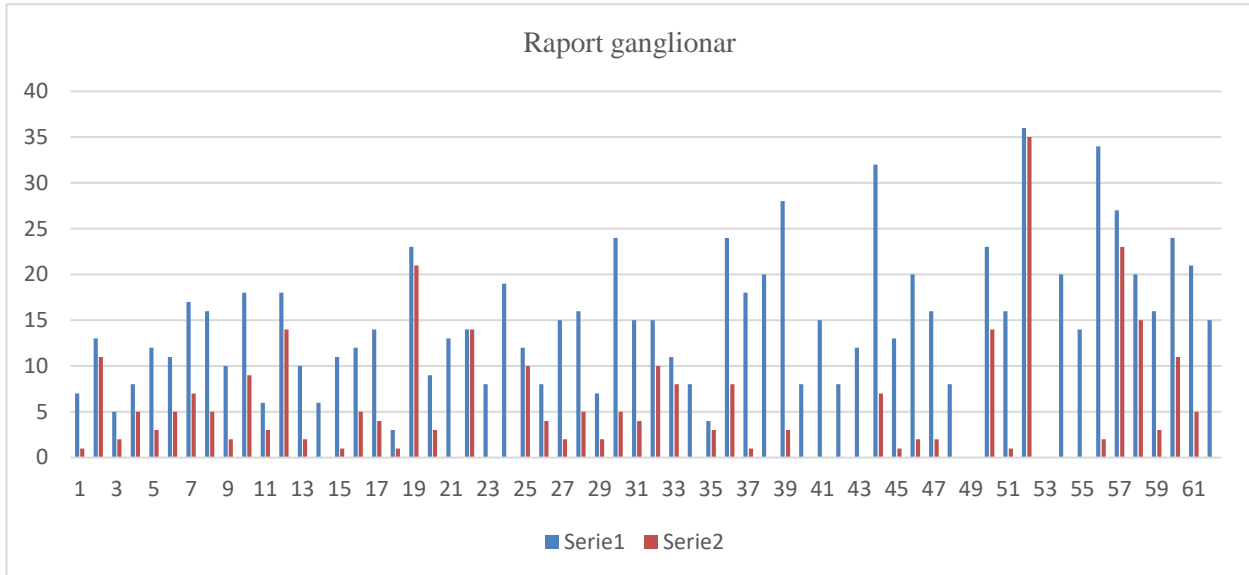


Fig.7.17 Indicele ganglionar - raportul ganglioni excizati/ ganglioni invadați pe cazuri

c. Tipul tumoral N din clasificarea pTNM:

Conform clasificării din manualul de clasificare al AJCC pacienții au fost împărțiți pe grupe. Ținând cont de faptul că tumorile de joncțiune metastaează în ganglionii loco regionali destul de repede din cauza faptului ca submucoasa prezintă o rețea limfatică foarte dezvoltată și că unele vase din musculară pot drena direct în ductul toracic, metastazarea ganglionară probabil influențează rezultatele postoperatorii și recdivel.

Case Processing Summary

pTNM_N	Total N	N of Events	Censored (Supraviețuitori)	
			N	Percent
0	16	6	10	62.5%
1	19	9	10	52.6%
2	12	4	8	66.7%
3	6	5	1	16.7%
3a	6	2	4	66.7%
3b	3	3	0	0.0%
Overall	62	29	33	53.2%

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig. (p_value)
Log Rank (Mantel-Cox)	21.436	5	0.001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	17.870	5	0.003

Test of equality of survival distributions for the different levels of pTNM_N.

La pacienții din lotul studiat, **tipul N din clasificarea pTNM a influențat supraviețuirea**. Comparand supraviețuirea pe cele 6 loturi cu stadii TNM diferite se obtine diferenta semnificativa din punct de vedere statistic (test pt cele 6 curbe: p_value= 0.001, Log Rank (Mantel-Cox)).

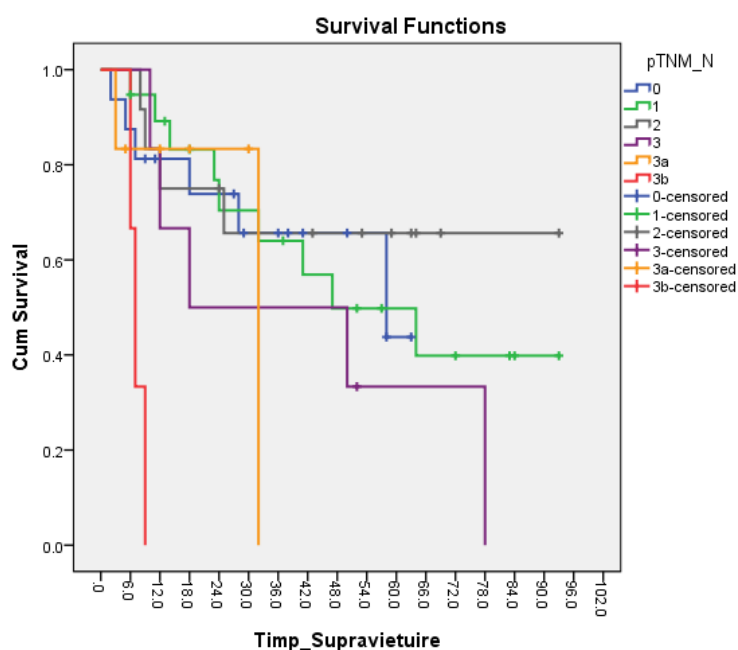


Fig.7.23 Curbele de supravietuire testul Kaplan Meier in functie de pN

Pe grafic se poate vedea cea mai buna supravietuire pentru pacientii in stadiu 2C si cele mai slabe pentru pacientii in stadiile 3a si 3b.

Means and Medians for Survival Time

pTNM_N	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
0	44.772	6.204	32.612	56.932	58.000	27.104	4.875	111.125
1	56.494	8.396	40.038	72.950	47.000	17.258	13.174	80.826
2	65.792	11.096	44.044	87.540
3	41.000	13.372	14.790	67.210	18.000	23.270	.000	63.609
3a	27.167	6.240	14.937	39.397	32.000	.000	.	.
3b	7.333	.882	5.605	9.062	7.000	.816	5.400	8.600
Overall	53.143	5.067	43.213	63.074	58.000	12.128	34.229	81.771

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Supraviețuitori	6 luni	12 luni	18 luni	24 luni	36 luni	48 luni	60 luni
0	87.5%	81.3%	73.9%	73.9%	65.7%	65.7%	43.8%
1	94.7%	89.2%	83.2%	70.4%	64.0%	48.8%	48.8%
2	100%	75.0%	75.0%	75.0%	65.6%	65.6%	65.6%
3	100%	66.7%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	33.3%
3a	83.3%	83.3%	83.3%	83.3%	0.0%	Maxim 32	-
3b	66.7%	0%	-	-	-	-	-

Concluzii

1. Din antecedentele pacienților s-a constatat că doar prezența hipertensiunii arteriale și a herniei hiatale influențează negativ supraviețuirea.
2. Stadiul tumoral influențează semnificativ supraviețuirea, constatând faptul că stadiul 3 a prezentat cea mai mică supraviețuire în timp ce stadiul 2 s-a constatat că are cea mai bună supraviețuire.
3. Abordul chirurgical influențează supraviețuire în sensul că pacienții operați printr-un abord abdomino cervical prezintă supraviețuirea cea mai mică.

4. Chiar dacă incidența bolii este mult mai mare la sexul masculin s-a constatat că sexul nu influențează supraviețuirea.
5. Invazia ganglionară și mai ales numărul de ganglioni invadați sunt un indicator care poate să arate o supraviețuire scăzută.

Studiul IV . Influența caracteristicilor pacientului, tipul de tratament aplicat și caracteristicile tumorale asupra duratei de spitalizare

Internarea prelungită post operator poate fi unul din motivele de întârziere a tratamentului oncologic post operator, poate duce la rate mai mari de recidivă locală și în general are un impact negativ asupra evoluției bolnavilor.

Ținând cont că pacienții cu tumori esofagiene operați trec printr-o perioada dificilă postoperatorie și de recuperare, cu un răspuns inflamator sistemic considerabil, sau după tratament radiochimioterapic neoadjuvant, răspunsul organismului poate să varieze foarte mult. Chiar și pentru complicații destul de mici, cum ar fi pneumonia sau fistule mici, și durata de spitalizare să se mărească considerabil, fiind pacienți care vor avea nevoie doar de tratament de susținere minor, dar și pacienți ce pot ajunge pe secții de terapie intensivă[1].

Durata de internare are și un impact economic asupra unităților sanitare. În Olanda un studiu pe 50 pacienți arată că în medie pacienții care prezintă complicații postoperatorii au în medie o spitalizare cu 4 zile mai mult și costuri cu aproximativ 40% mai mari [2].

Ipoteza de lucru

Durata de spitalizare poate fi influențată de **caracteristicile pacientului** - malnutriția, anemia, hipoproteinemia sau antecedentele pacientului de BRGE, hernie hiatală, HTAE, BCI,DZ, fibrilație atrială, **de tipul de tratament aplicat** - RCT neoadjuvantă, tipul de abord chirurgical, localizarea anastomozei, partenerul anastomotoc al esofagului, **de caracteristicile tumorale** - tipul tumoral Siewert, prezența stenozei de anastomoză.

Obiective specifice

- Identificarea factorilor de risc pentru durata de spitalizare la pacienții cu adenocarcinom de joncțiune esogastrică incluși în lotul de studiu.

Material și metodă

În perioada ianuarie 2010 și decembrie 2017, la Spitalul Clinic Sf Maria din București, adenocarcinoame de joncțiune esogastrică avansate local. Durata medie de spitalizare a fost de 19,08 zile cu limite între 11-48 zile. Din studiu au fost excluși pacienții cu decese postoperatorii și anume 3 pacienți.

Rezultate

II. Tipul de tratament aplicat

Se vor analiza influențele tipului de tratament asupra duratei de spitalizare postoperatorie, cum ar fi tipul de abord, tratamentul pre sau postoperator și diferitele tipuri de anastomoză. De exemplu abordul chirurgical abdominal permite o recuperare mult mai rapidă a pacienților.

a. Corelarea duratei de spitalizare cu radiochimioterapia neoadjuvantă:

Începând din anul 2014 pacienții au fost trimiși către serviciul radiochimioterapic în vederea tratamentului neoadjuvant. Efectul radiochimioterapiei raportat la decesele postoperatorii a arătat o mortalitate crescută intraspitalicească, și anume din 17 pacienți 3 au decedat postoperator precoce (aproximativ 17%).

	Preiradiere=Da (N=14)	Preiradiere=Nu (N=45)	p_value (test)
Durata spitalizare	17.21±9.9241 13.50 [13.0, 15.0]	19.66±9.9270 14.0 [12.5, 28.0]	0.422842 (Independent Samples T Test)

Pacienții care au prezentat tratament preoperator nu au prezentat diferențe semnificative în duratele de spitalizare postoperator cu o variabilă de aproximativ 2 zile și fără semnificație statistică.

b. Corelarea duratei de spitalizare cu tipul de abord chirurgical:

S-au calculate în tabelul de mai jos zilele de spitalizare pentru cele 4 tipuri de abord folosite pentru tratament. Acestea au fost abordul simplu abdominal, cu disecție transhiatală și abordurile combinate (abdomino-cervical, abdomino-toracic sau triplu abord).

	Abord=A (N=40)	Abord=AC (N=2)	Abord=A T (N=12)	Abord=AT C (N=5)	p_value (test)
Durata spitalizar e	18.85± 10.4281 14.00 [12.2, 27.2]	27.00± 16.9705 27.0 [15.0, -]	17.41± 7.7864 14.00 [13.0, 18.7]	21.80± 8.4675 25.00 [13.0, 29.0]	0.579413 (ANOVA)

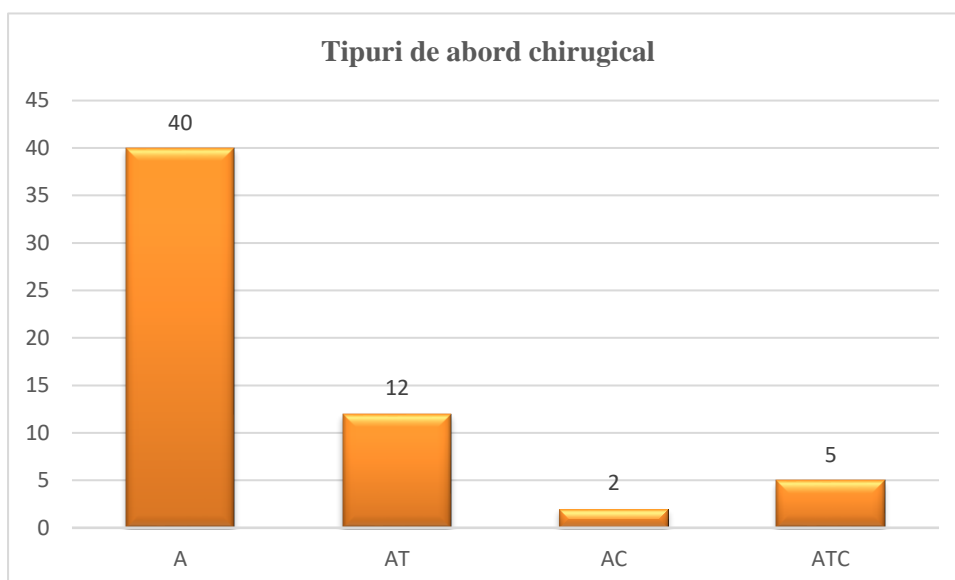


Fig 8.1. Repartitia Tipurile de abord chirurgical (A-abdominal, AT- abdomino toracic, AC- abdomino cervical, ATC- triplu abord).

Niciunul din cele de mai sus nu a dus la o prelungire semnificativă a duratei de spitalizare, dar abordul abdominal a avut în medie mai puține zile.

Concluziile tezei de doctorat

1. RCT neoadjuvantă nu a influențat semnificativ statistic morbiditatea postoperatorie spre deosebire de mortalitatea postoperatorie.
2. Tratamentul preoperator radiochimioterapic a determinat regresia criteriului cT și cN și a stadiului cTNM.
3. Supraviețuirea la distanță a pacienților cu tratament neoadjuvant a fost superpozabilă cu cea a pacienților cu tratament chirurgical și chimioterapie adjuvantă postoperatorie.
4. Pacienții cu tumori de tip Siewert I necesită un abord combinat abdomino-toracic drept, cei cu tipul tumoral III un abord abdominal, în timp ce pacienții cu tumori de tip Siewert II pot fi tratați fie prin abord abdominal, fie prin abord combinat.
5. Pacienții operați prin abord abdominal au avut o mortalitate semnificativ diferită față de pacienții operați prin abord combinat.
6. Abordul chirurgical nu a influențat apariția complicațiilor postoperatorii - fistula anastomotică, severitatea sa și complicațiile pulmonare.
7. Din antecedentele pacienților s-a constatat că doar prezența hipertensiunii arteriale și a herniei hiatale influențează negativ supraviețuirea.
8. Stadiul tumoral influențează semnificativ supraviețuirea, constatând faptul că stadiul III a prezentat cea mai mică supraviețuire în timp ce stadiul II s-a constatat că are cea mai bună supraviețuire.
9. Abordul chirurgical influențează supraviețuirea în sensul că pacienții operați printr-un abord abdomino-cervical prezintă supraviețuirea cea mai mică.
10. Chiar dacă incidența bolii este mult mai mare la sexul masculin, s-a constatat că sexul nu influențează supraviețuirea.
11. Invazia ganglionară și mai ales numărul de ganglioni invadați sunt un indicator care poate să arate o supraviețuire scăzută.
12. Durata de spitalizare nu a fost influențată de caracteristicile pacientului - malnutriția, anemia, hipoproteinemia sau antecedentele pacientului de BRGE, hernie hiatală, HTAE, BCI,DZ, fibrilație atrială, de tipul de tratament aplicat – RCT neoadjuvant, tipul de abord chirurgical, localizarea anastomozei, partenerul anastomotic al esofagului, de caracteristicile tumorale - tipul tumoral Siewert, prezența stenozei de anastomoză.

Bibliografie selectivă

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015.
2. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol* 2013;23:3-9
3. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF., Jr Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998;83:2049–2053.
4. Constantinoiu S, Predescu D. Patologia chirurgicală a esofagului. Anatomia și fiziologia esofagului. *Tratat de Chirurgie*, sub redacția Irinel Popescu, vol.VIII, partea IA; p.1155-1167.
5. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015;64:381-7. 10.1136/gutjnl-2014-308124
6. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015 C. Castro C. Bosetti M. Malvezzi P. Bertuccio F. Levi E. Negri C. La Vecchia N. *Lunet Annals of Oncology*, Volume 25, Issue 1, 1 January 2014, Pages 283–290,
7. Fletcher J, Wirz A, Henry E, McColl KE. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut* 2004; 53:168.
8. Ai Qin Gao,¹ Linlin Wang,^{1,2} Juan Li,³ Hongyu Li,⁴ Yali Han,³ Xiaoxia Ma. Prognostic Value of Perineural Invasion in Esophageal and Esophagogastric Junction Carcinoma: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2016; 2016: 7340180. Published online 2016 Mar 8.
9. Koenig A, Prenzel KL, Bogoevski D et al (2009) Strong impact of micrometastatic tumor cell load in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 16:454–462
10. Rodica Birla, Petre Hoara, Andrei Caragui, Marica Cristian, Silviu Constantinoiu. Current Management of Locally Advanced Junction Esophagogastric Adenocarcinoma. *Chirurgia* (2018) 113: 38-45 No. 1, January - February
11. Jennifer Jeung, Roshan Patel, Lizette Vila, Dara Wakefield, Chen Liu. Quantitation of HER2/neu Expression in Primary Gastroesophageal Adenocarcinomas Using Conventional Light Microscopy and Quantitative Image Analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 Jun; 136(6): 610–617. doi: 10.5858/arpa.2011-0371-OA

12. Wan-Ru Chao, Ming-Yung Lee, Alexandra Ruan, Huang Pin Sheng, Jeng-Dong Hsu, Chih-Ping Han et. al.. Assessment of HER2 Status Using Immunohistochemistry (IHC) and Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) Techniques in Mucinous Epithelial Ovarian Cancer: A Comprehensive Comparison between ToGA Biopsy Method and ToGA Surgical Specimen Method. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0142135. Published online 2015 Nov 13. doi: 10.1371/journal.pone.0142135
13. Pedrazzani C, Bernini M, Giacomuzzi S et al. Evaluation of Siewert classification in gastro-esophageal junction adenocarcinoma: What is the role of endoscopic ultrasonography? *J Surg Oncol* 2005;91:226-231.
14. Bentrem D¹, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D..Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jun;14(6):1853-9. Epub 2007 Mar 15
15. Fencel P, Belohlavek O, Harustiak T, Zemanova M. FDG-PET/CT lymph node staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with adenocarcinoma of the esophageal-gastric junction. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Nov;41(11):2089-2094
16. Katai H¹, Sano T Early gastric cancer: concepts, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol*. 2005 Dec;10(6):375-83.
17. A Püspök, M Raderer, A Chott, B Dragosics, A Gangl, R Schöfl Endoscopic ultrasound in the follow up and response assessment of patients with primary gastric . *Gastrointestinal cancer* 2002, *GUT* 51, 691-694.
18. 38 . Giovagnoni A, Valeri G, Ferrara C MRI of esophageal cancer *Abdom Imaging*. 2002 Jul-Aug; 27(4):361-6.
19. Thomas W. Rice,Deepa T. Patil, and Eugene H. Blackstone· 8th edition *AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice*. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Mar; 6(2): 119–130.
20. Griffin SM¹, Burt AD, Jennings NA. Lymph node metastasis in early esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2011 Nov;254(5):731-6; discussion 736-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318236048b.
21. Pohl J, Pech O, May A, Manner H, Ell C. Endoscopic resection of early esophageal and gastric neoplasias. *Dig Dis*. 2008;26(4):285-90. doi: 10.1159/000177010. Epub 2009 Jan 30
22. Qun Zhao, Yong Li, Jun Wang, Jun Zhang, Xueying Qiao, Bibo Tan. Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Siewert II and III Adenocarcinoma at

Gastroesophageal Junction. *Am J Med Sci*. 2015 Jun; 349(6): 472–476. Published online 2015 May 29. doi

23. Maria Werner-Wasik, Ellen Yorke, Joseph Deasy, Jiho Nam, Lawrence B. Marks. Radiation Dose-Volume Effects In the Esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1; 76(3 Suppl): S86–S93.
24. Riccardi D, Allen K. Nutritional. Management of Patients With Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Cancer Control*. 1999 Jan;6(1):64-72
25. Javier Sastre, Jose Angel García-Saenz, Eduardo Díaz-Rubio. Chemotherapy for gastric cancer, *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 14; 12(2): 204–213. Published online 2006 Jan 14