



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI



ANUL 2025

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

EVALUAREA FACTORILOR PROGNOSTICI DE PREVENIRE A
COMPLICATIILOR POSTOPERATORII IN CHIRURGIA
CANCERULUI DE RECT
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. VALENTIN
TITUS GRIGOREAN

Student-doctorand:
PÎRÎIANU DUMITRU
CĂTĂLIN

ANUL 2025

Potrivit Global Cancer Data 2020, cancerul colorectal (CRC) a devenit al treilea cel mai frecvent diagnostic de cancer și a doua cauză principală de decese legate de cancer la nivel mondial [1–4].

În 2020, aproximativ 1.931.590 de persoane au fost diagnosticate cu CCR și 935.173 de persoane au murit din cauza CCR [5, 6]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că până în 2030, cazurile noi de CCR vor crește cu 77%, iar decesele cauzate de CCR vor crește cu 80% [7, 8]. Principalele tratamente pentru CCR includ intervenția chirurgicală, radioterapia locală și tratamentele sistemice, cum ar fi chimioterapia și terapia țintită [9, 10].

În prezent, chirurgia radicală rămâne piatra de temelie a tratamentului CRC [11–13]. Mai multe studii anterioare au arătat că de cele mai multe ori complicațiile postoperatorii afectează prognosticul pacienților cu CRC [10, 14, 15]. Deoarece CRC afectează aportul și absorbția alimentelor și nutrienților, duce adesea la malnutriție la pacienți [16, 17].

Malnutriția poate provoca modificări ale funcției imunitare, respiratorii și renale și poate afecta vindecarea rănilor [18, 19]. Prin urmare, evaluarea preoperatorie cuprinzătoare a pacientului și intervenția în timp util ar trebui să primească întreaga atenție a clinicienilor.

Așadar, obiectivul general al studiului a fost identificarea factorilor predictivi ai infecțiilor locului chirurgical (SSI) în chirurgia cancerului colorectal în general, dar și identificarea unui potențial rol de predictor al nivelurilor de proteină C reactivă (CRP) și a raporturilor CRP, al distanței tumorii față de anus, al numărului de comorbidități preoperatorii, al nivelului scorurilor CCI și al timpului operativ asupra apariției complicațiilor postoperatorii după operația de cancer rectal, cel din urmă ca obiectiv specific, O1.

În plus, s-au evidențiat și diferențe în funcție de datele demografice și clinice ale pacienților diagnosticați cu cancer rectal în ceea ce privește predispoziția către complicații postoperatorii, obiectiv specific O2.

Lucrarea de față a fost structurată dintr-o parte generală în care am realizat un scurt istoric al chirurgiei cancerului rectal, o trecere în revistă a caracteristicilor clinice ale pacienților cu cancer rectal și o evaluare a factorilor predictivi ai complicațiilor postoperatorii la pacienții operați de cancer de rect și dintr-o parte specială alcătuită, la rândul ei, din trei studii, o meta-analiză și literature review, două studii empirice.

În cadrul meta-analizei și a literature review am identificat principalii factori predictivi ai complicațiilor postoperatorii în cazul pacienților cu cancer rectal. Astfel, au fost analizați factori care țin de pacient (gen, vârstă, comorbidități preoperatorii, scor ASA) și factori care țin de tratament (chirurgia laparoscopică, crearea stomei, retractoare de răni).

Căutarea sistematică a fost efectuată urmând liniile directoare PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [20], utilizând bazele de date Medline-PubMed, Cochrane Library și EMBASE începând cu martie 2023 (data-limită: 28 martie 2023).

Au fost utilizați următorii termeni Medical Subject Heading (MESH) din baza de date PubMed: "(neoplasme colorectale) ȘI ([infecție a plăgii chirurgicale SAU infecție a locului chirurgical] SAU [infecțioase SAU rană SAU complicații cutanate]) ȘI (factori de risc SAU diabet zaharat SAU obezitate SAU indice de masă corporală SAU îmbătrânit SAU hipertensiune arterială SAU stadializare a neoplasmului SAU timp operativ SAU hipotermie SAU agenți antiinfecțioși SAU hipoproteinemie SAU igiena mâinilor SAU laparotomie SAU laparoscopie)".

Categoriile PICOS (adică populația, intervenția, comparatorul, rezultatele și designul studiului) au fost utilizate pentru a defini criteriile de includere a studiului.

Pentru meta-analiză au fost utilizate următoarele criterii de includere:

1. Pacienții care au suferit intervenție chirurgicală pentru cancer colorectal;
2. Evaluarea relației dintre factorii de risc și ISC;
3. definiție standardizată a măsurii rezultatelor pentru SSI este raportată de personalul devotat;
4. Rapoartele de șanse (OR) raportate sau riscurile relative (RR) pentru SSI, împreună cu intervalele de încredere (IC) de 95%;
5. Pacienții au inclus >18 ani;
6. Studii de caz controlate sau de cohortă.

Criteriile de excludere au fost:

1. Studii pe animale sau in vitro;
2. Articole de revizuire, rapoarte de caz, scrisori sau rezumate de conferințe;
3. Publicații duplicate;
4. Studii cu date incomplete;
5. Studii care au fost efectuate pe leziuni benigne și care nu au inclus pacienți cu cancer
6. Studii publicate în alte limbi decât engleza.

În ceea ce privește cercetarea empirică, aceasta a inclus pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală pentru cancer rectal (Tabelul 7.1 și 7.2). Perioada de studiu a cuprins pandemia COVID-19, în care selecția metodelor chirurgicale, respectiv chirurgia laparoscopică, a fost afectată de limitările și dificultățile prezentate de pandemie.

Criteriile de includere au fost persoanele cu vârsta de 18 ani sau mai mult, care aveau un diagnostic confirmat de adenocarcinom rectal prin histologie și aveau tumori plasate într-un interval de 0 până la 15 cm de marginea anală.

Criteriile de excludere au inclus cancerul de colon cu tumori plasate la mai mult de 15 cm de marginea anală, dosare medicale insuficiente și anomalii non-canceroase ale rectului.

Pacienții au participat la procesul de colectare a datelor după îndeplinirea criteriilor de includere și darea consimțământului în cunoștință de cauză, conform prevederilor Legii 95/2006, Legii 46/2003 privind drepturile pacienților, OMS nr. 141:0/2016 și Ordinului Ministerului Sănătății nr. 482/2007, care a fost inclus în dosarele de admitere.

Pacienții au avut una dintre cele trei proceduri chirurgicale: rezecție anterioară (AR), excizie abdominoperineală a rectului (APER) sau procedură Hartmann. Toate procedurile au fost efectuate cu scopul de a vindeca pacientul și în conformitate cu ghidurile oncologice stabilite, inclusiv utilizarea exciziei mezorectale totale (TME) atunci când este necesar.

Nivelurile de CRP preoperator și postoperator au fost examinate în anumite zile: ziua 1, ziua 3 și ziua 5. Pentru pacienții care au stat mai mult în spital, au fost luate măsuri suplimentare în ziua 7. Nivelurile de CRP au fost măsurate folosind un test imunologic de înaltă sensibilitate. Raportul CRP/trombocite (CPR) a fost calculat pentru fiecare zi după operație pentru a servi ca indicator al inflamației. În plus, raportul CRP/limfocite (CLR) și raportul CRP/neutrofile (CNR) au fost calculate pentru a investiga corelația lor cu complicațiile chirurgicale.

Nivelurile de CRP au fost evaluate folosind testul CRP Vario, un test imunoturbidimetric la latex efectuat pe sistemele ARCHITECT C (Abbott Laboratories). Acest test folosește doi reactivi: tampon de glicină (pH 7,0) și anticorpi policlonali anti-CRP adsorbiți pe particule de latex, facilitând cuantificarea precisă a CRP în ser sau plasmă. Probele de sânge au fost obținute prin metode standard de puncție venoasă și procesate permițând formarea cheagurilor, urmată ulterior de centrifugare.

A fost utilizat modul de înaltă sensibilitate, permițând detectarea precisă într-o gamă extinsă de concentrații CRP. Probele au fost menținute la 2-8 °C timp de maximum 15 zile sau la -20 °C pentru depozitare prelungită de până la un an. Reactivii au prezentat stabilitate pentru o durată de 60 de zile la bordul analizorului, cu recalibrare efectuată dacă au existat indicii de compromis al integrității reactivului. Această metodologie a facilitat o evaluare fiabilă a dinamicii CRP în ceea ce privește complicațiile postoperatorii.

Informațiile demografice ale pacienților, cum ar fi vârsta, genul, indicele de masă corporală (IMC) și comorbiditățile, au fost obținute din dosarele medicale electronice. De asemenea, au fost documentate informații privind atributele tumorale, inclusiv dimensiunile,

nivelul de diferențiere și apropierea de marginea anală. Au fost înregistrate specificul operației, cum ar fi cantitatea de sânge pierdută, durata intervenției chirurgicale și dacă a fost necesară sau nu o transfuzie de sânge în timpul procedurii. Sistemul de clasificare Clavien-Dindo a fost utilizat pentru a clasifica complicațiile după operație.

Analizele statistice au fost efectuate folosind SPSS versiunea 28.0 (IBM, Armonk, NY, SUA) și software-ul Origin Pro 2018. Modelele de regresie logistică au prezis complicațiile postoperatorii folosind nivelurile CRP și rapoartele CRP. Testele Chi-pătrat, testele t , testele U Mann-Whitney și ANOVA au fost utilizate după cum este adecvat pentru a evalua diferențele de grup. O valoare p sub 0,05 a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Am pus accent în principal pe incidența complicațiilor postoperatorii, cum ar fi infecțiile locului chirurgical, scurgerile anastomotice și alte probleme semnificative. Rezultatele suplimentare examinate au fost durata spitalizării și povara financiară legată de complicațiile după operație. Costurile au fost determinate prin înmulțirea numărului de zile petrecute în spital cu costul mediu zilnic de 75 EUR.

Statisticile descriptive au fost utilizate pentru a descrie concis caracteristicile pacientului, detaliile procedurii și rezultatele după operație. Afișarea datelor continue a inclus măsurători ale tendinței centrală, cum ar fi mediile cu abateri standard sau medianele cu intervale intercuartile, în funcție de distribuția lor. Variabilele categorice au fost sintetizate prin calcularea distribuțiilor de frecvență și procente. Analizele comparative au utilizat teste t sau teste U Mann-Whitney pentru variabile continue și testele chi-pătrat sau testul exact al lui Fisher pentru variabile categorice. O analiză a varianței (ANOVA) a fost utilizată pentru a examina nivelurile de CRP între diferitele proceduri chirurgicale. A fost efectuată o analiză de regresie logistică pentru a identifica variabilele independente care pot prezice complicațiile postoperatorii.

Studiul a încorporat următoarele covariabile: nivelurile de CRP, rapoartele CRP, metoda chirurgicală folosită și datele demografice ale pacienților. Măsurarea puterii conexiunilor a fost determinată prin calcularea raporturilor de șanse (OR) împreună cu intervale de încredere (IC) de 95%. O valoare p sub 0,05 a fost considerată semnificativă statistic.

Complicațiile postoperatorii au fost clasificate în funcție de sistemul Clavien-Dindo, o abordare standardizată și validată utilizată în mod obișnuit în cercetarea chirurgicală pentru a evalua severitatea complicațiilor [21].

Totodată, au fost utilizate patru sisteme de scor pentru a evalua riscul pacientului și pentru a prognoza rezultatele postoperatorii. Sistemul E-PASS evaluează factorii fiziologici și chirurgicali calculând Scorul de risc preoperator, Scorul de stres chirurgical și Scorul de risc

cuprinzător. POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity) este utilizat pentru a produce predicții privind morbiditatea și mortalitatea prin criterii standardizate. Sistemul de notare ACPGBI integrează demografia pacientului și caracteristicile specifice tumorii pentru a evalua riscurile și rezultatele. În cele din urmă, CR-POSSUM (Colorectal POSSUM) a furnizat predicții de risc de mortalitate specifice chirurgiei colorectale, facilitând o evaluare mai precisă pentru acest grup chirurgical.

În cadrul celui de-al doilea studiu, cel empiric, am testat ipotezele:

- I1. Se prezumă că există diferențe semnificative statistice în funcție de caracteristicile personale ale pacienților diagnosticați cu cancer colorectal (vârstă, gen, IMC, localizarea tumorii, comorbidități preoperatorii, scoruri CCI, statusul de fumător, nivelul markerilor tumorali, scorul ASA, nivelul și rapoartele CRP preoperatorii și postoperatorii, pierderea estimată de sânge) și de factorii de mediu precum: tipul de intervenție chirurgicală, timpul operativ, abordarea chirurgicală, durata spitalizării, costuri financiare) în ceea ce privește complicațiile postoperatorii.
- I2. Se prezumă că nivelurile de proteină C reactivă (CRP) și ale raporturilor CRP, distanța tumorii față de anus, numărul de comorbidități preoperatorii, nivelul scorurilor CCI și timpul operativ influențează apariția complicațiilor postoperatorii în cazul pacienților operați de cancer rectal.

În ceea ce privește rezultatele, putem afirma faptul că prima ipoteză a fost susținută parțial de datele culese, iar a doua a fost susținută de datele analizate.

Acest studiu introduce raportul CRP/trombocite (CPR) ca predictor semnificativ statistic al complicațiilor în primele trei zile postoperatorii ($p = 0,0466$). Raportul CRP servește ca un predictor mai eficient, oferind o acuratețe de diagnostic sporită în raport cu CRP singur. CCI servește ca o măsură validă a costurilor asistenței medicale, a duratei spitalizării și a riscului de mortalitate la pacienții cu cancer colorectal supuși procedurilor chirurgicale. Pacienții cu un scor CCI de 3 sau mai mare suportă costuri mai mari și au șederi prelungite în spital.

În timp ce CRP și CCI sunt valoroase pentru prezicerea complicațiilor postoperatorii și gestionarea costurilor, este esențial să se țină cont de alți factori, inclusiv datele demografice ale pacienților, procedurile chirurgicale și protocoalele instituționale, care pot influența, de asemenea, rezultatele. Semnificația prognostică a CRP variază în funcție de procedura chirurgicală specifică și de caracteristicile pacientului, necesitând strategii adaptate pentru diferite contexte clinice.

Nu în ultimul rând, s-a evidențiat în cel de-al treilea studiu rolul de predictor robust al scorurilor de risc cumulativ din sistemele de prognostic precum E-PASS, CR-POSSUM,

POSSUM și ACPGBI pentru prezicerea și gestionarea complicațiilor postoperatorii în chirurgia cancerului rectal.

Elementele de originalitate rezidă atât din aspectele teoretice discutate în acest proiect de cercetare, dar și din rezultatele obținute în cadrul unui studiu empiric.

În primul rând, un prim element de originalitate este realizarea unei meta-analize în baza unei literaturi bogate, de actualitate, relevante pentru domeniu. Astfel, în practica lor medicii chirurghi pot preveni prin intermediul interviului preoperator apariția complicațiilor postoperatorii în cazul pacienților cu cancer rectal. Se iau în calcul astfel, atât factori ce țin de pacient, cât și factori ce țin de tratament în prevenire și predicția eventualelor complicații postoperatorii a pacienții operați de cancer rectal.

În al doilea rând, studiul 2 introduce raportul CRP/trombocite (CPR) ca predictor semnificativ statistic al complicațiilor în primele trei zile postoperatorii, aspect puțin studiat până în prezent. Raportul CPR servește ca un predictor mai eficient, oferind o acuratețe de diagnostic sporită în raport cu CRP singur.

Nu în ultimul rând, un alt element de originalitate rezidă din luarea ca predictor a scorurilor CCI asupra complicațiilor postoperatorii la pacienții operați de cancer rectal. CCI servește ca o măsură validă a costurilor asistenței medicale, a duratei spitalizării și a riscului de mortalitate la pacienții cu cancer colorectal supuși procedurilor chirurgicale. Pacienții cu un scor CCI de 3 sau mai mare suportă costuri mai mari și au șederi prelungite în spital.

În timp ce CRP și CCI sunt valoroase pentru prezicerea complicațiilor postoperatorii și gestionarea costurilor, este esențial să se țină cont de alți factori, inclusiv datele demografice ale pacienților, procedurile chirurgicale și protocoalele instituționale, care pot influența, de asemenea, rezultatele. Semnificația prognostică a CRP variază în funcție de procedura chirurgicală specifică și de caracteristicile pacientului, necesitând strategii adaptate pentru diferite contexte clinice.

Totodată un alt element de originalitate este evidențierea rolului de predictor al scorurilor de risc cumulativ din sistemele de prognostic precum E-PASS, CR-POSSUM, POSSUM și ACPGBI pentru complicațiile postoperatorii în chirurgia cancerului rectal.

În concluzie, abordarea holistică a pacientului cu cancer rectal poate ajuta atât medicul prin managementul de caz, dar și pacientul în vederea îmbunătățirii nivelului de calitate a vieții.

În concluzie, proiectul nostru de cercetare poate fi considerată un punct de plecare în practica chirurgicală atât în ceea ce privește predicția, dar și prevenția complicațiilor postoperatorii ale cancerului de rect prin interviuri structurate și consimțăminte bine informate preoperator. În plus, apelarea la metode și tehnici chirurgicale specifice în concordanță cu

caracteristicile demografice și clinice ale pacienților determină apariția unor rezultate bune pe termen lung și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Liu X-Y, Kang B, Lv Q, et al. Phase angle is a predictor for postoperative complications in colorectal cancer. *Front Nutr*; 11. Epub ahead of print 16 August 2024. DOI: 10.3389/fnut.2024.1446660.
- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)* 2022; 135: 584–590.
- [3] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2019; 69: 363–385.
- [4] Liu X-Y, Zhang B, Cheng Y-X, et al. Does chronic kidney disease affect the complications and prognosis of patients after primary colorectal cancer surgery? *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14: 1199–1209.
- [5] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2023; 73: 233–254.
- [6] Bislenghi G, Vanhaverbeke A, Fieuws S, et al. Risk factors for surgical site infection after colorectal resection: a prospective single centre study. An analysis on 287 consecutive elective and urgent procedures within an institutional quality improvement project. *Acta Chir Belg* 2021; 121: 86–93.
- [7] Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, et al. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6786–6808.
- [8] Sung H-C, Chang S-M, Lee W-L, et al. The effects of group music with movement intervention on agitated behaviours of institutionalized elders with dementia in Taiwan. *Complement Ther Med* 2006; 14: 113–119.
- [9] Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15065.
- [10] Liu X-Y, Li Z-W, Zhang B, et al. Effects of preoperative bicarbonate and lactate levels on short-term outcomes and prognosis in elderly patients with colorectal cancer. *BMC Surgery* 2023; 23: 127.
- [11] Cheng H, Clymer JW, Po-Han Chen B, et al. Prolonged operative duration is associated with complications: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2018; 229: 134–144.
- [12] Chern Y-J, You J-F, Cheng C-C, et al. Decreasing Postoperative Pulmonary Complication Following Laparoscopic Surgery in Elderly Individuals with Colorectal

Cancer: A Competing Risk Analysis in a Propensity Score–Weighted Cohort Study. *Cancers* 2022; 14: 131.

- [13] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. *The Lancet* 2019; 394: 1467–1480.
- [14] Newton DA, Dell AG. Assistive Technology. *J Spec Educ Technol* 2011; 26: 47–49.
- [15] Liu X-Y, Li Z-W, Kang B, et al. Does Preoperative Waiting Time Affect the Short-Term Outcomes and Prognosis of Colorectal Cancer Patients? A Retrospective Study from the West of China. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2022; 2022: 8235736.
- [16] Vandewoude M. Nutritional assessment in geriatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 18: 51–56.
- [17] Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The American Journal of Medicine* 1980; 69: 491–497.
- [18] Cavagnari MAV, Silva TD, Pereira MAH, et al. Impact of genetic mutations and nutritional status on the survival of patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 644.
- [19] Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clinical Nutrition* 2005; 24: 830–838.
- [20] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.
- [21] Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–213.