

MEMORIU DE ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

aferent tezei de doctorat

Titlul tezei: Importanța utilizării indocyanine green (ICG) în tratamentul chirurgical al cancerului colorectal – studiu prospectiv comparativ cu randomizare în clustere

Doctorand: Mișcă Mihaela-Cristina

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Iulian Brezean

Instituția: Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București; Spitalul Clinic „Dr. I. Cantacuzino” București

Domeniul de doctorat: Medicină – Chirurgie generală

1. Contextul și motivația cercetării

Cancerul colorectal reprezintă a treia cea mai frecventă neoplazie la nivel global și a doua cauză de mortalitate prin cancer, iar în România ocupă locul al doilea ca incidență, cu o tendință de creștere constantă în ultimul deceniu. Tratamentul chirurgical cu intenție rezețională rămâne singura modalitate terapeutică capabilă să ofere vindecare reală pentru pacienții diagnosticați în stadii local-rezecabile, iar perfecționarea continuă a tehnicilor chirurgicale, cu obiectivul reducerii morbidității postoperatorii și al îmbunătățirii rezultatelor oncologice, constituie o preocupare permanentă a comunității chirurgicale internaționale.

Tema tezei mele de doctorat se înscrie în acest efort de modernizare a chirurgiei colorectale, abordând utilizarea fluorescenței cu verde de indocianină (ICG) în spectrul infraroșu apropiat (NIR) ca instrument intraoperator de evaluare a perfuziei tisulare, cu scopul principal al prevenirii fistulei anastomotice – una dintre cele mai temute complicații postoperatorii ale acestui tip de chirurgie. Motivația alegerii acestei teme își are originea în experiența clinică acumulată în activitatea Departamentului de Chirurgie al Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino” București, în care această tehnologie s-a integrat progresiv în arsenalul chirurgical începând cu anul 2021, ridicând în practica zilnică o serie de întrebări clinice și metodologice cărora literatura internațională nu le oferă, în prezent, răspunsuri definitive.

Obiectivul central al cercetării a fost evaluarea sistematică, prospectivă și metodologic riguroasă a impactului clinic al utilizării ICG în chirurgia cancerului colorectal, cu atenție particulară asupra parcursului postoperator imediat, asupra modulatorilor clinici ai

eficacității tehnologiei și asupra limitelor sale intrinseci, ilustrate prin cazuri reprezentative din cazuistica proprie.

2. Structura tezei și metodologia cercetării

Teza este structurată conform convențiilor academice ale tezelor de doctorat medicale, cuprinzând o parte generală dedicată sintezei literaturii internaționale și fundamentelor teoretice ale temei, și o parte specială dedicată contribuției originale a cercetării.

Partea generală cuprinde două capitole. Primul capitol prezintă fundamentele teoretice ale cancerului colorectal și principiile chirurgicale moderne, incluzând anatomia și embriologia colonului și rectului, patogeneza moleculară, clasificarea și stadializarea, principiile de excizie mezocolică completă și de excizie totală a mezorectului, tipurile de aborduri chirurgicale și indicatorii de calitate oncologică. Al doilea capitol abordează în mod cuprinzător proprietățile, recomandările și aplicațiile clinice ale ICG în chirurgia colorectală, cu accent pe caracteristicile fizico-chimice și farmacocinetice ale moleculei, pe recomandările internaționale privind utilizarea sa, pe aplicațiile validate și pe impactul asupra rezultatelor clinice imediate și oncologice.

Partea specială prezintă contribuția originală a cercetării, organizată pe cinci capitole: capitolul preliminar privind ipoteza de lucru și obiectivele specifice; capitolul de Materiale și Metodă; capitolul de Rezultate; capitolul de Discuții; și capitolul de Concluzii. Cercetarea s-a bazat pe un studiu prospectiv comparativ cu randomizare în clustere temporale, desfășurat între anii 2020 și 2025, care a inclus 315 pacienți operați cu intenție rezețională pentru cancer colorectal, dintre care 66 au beneficiat de evaluarea perfuziei prin imagistica fluorescentă cu ICG (doză fixă de 3 mg administrată intravenos) și 249 au fost operați prin tehnică convențională. Analiza statistică a fost efectuată cu software-ul JASP, versiunea 0.94.5, utilizând teste univariate (chi-pătrat, Mann-Whitney, ANOVA) și modele de regresie logistică multivariată, cu raportarea sistematică a gradelor de libertate și a mărimilor efectului.

O caracteristică metodologică distinctivă a acestui studiu este designul cu randomizare în clustere temporale, dictat de realitatea operațională a unui centru cu o singură

sală operatorie dotată cu echipament de detecție NIR, disponibilă una până la două zile pe săptămână. Această abordare, deși impusă de constrângeri instituționale concrete, a permis reducerea substanțială a riscului de selection bias asociat preferinței subiective a chirurgului, plasând cercetarea într-o categorie metodologică superioară celei a majorității studiilor observaționale retrospective publicate până în prezent.

3. Principalele rezultate și contribuții originale

3.1. Impactul ICG asupra parcursului postoperator imediat

Cel mai robust rezultat al cercetării este reprezentat de demonstrarea unei reduceri semnificative statistic a duratei spitalizării postoperatorii asociate utilizării ICG, de aproximativ 2,3 zile ($6,92 \pm 4,78$ zile versus $9,21 \pm 8,07$ zile; $p < 0,01$), echivalentă cu o reducere relativă de aproximativ 25%. Acest rezultat este consistent cu meta-analizele internaționale recente și confirmă valoarea practică a integrării ICG în protocolul clinic standard al unui centru de chirurgie colorectală oncologică. Deși utilizarea ICG nu a redus în mod semnificativ statistic incidența globală a complicațiilor postoperatorii (31,8% versus 39,4%; $p = 0,26$), diferența numerică observată este consistentă cu tendința raportată în literatură și sugerează un beneficiu modest, pe care dimensiunea eșantionului nu permite confirmarea sa cu fiabilitate statistică.

3.2. Asocierea ICG cu chirurgia minim invazivă

Prin analiză multivariată, cercetarea a confirmat o asociere puternică și independentă între utilizarea ICG și abordul laparoscopic, cu un raport de șanse de aproximativ 5,0 (Wald $\chi^2 = 29,06$; $p < 0,001$) după ajustarea pentru vârstă și localizare tumorală. Această observație reflectă atât realitatea operațională a centrului, cât și realitatea tehnologică globală a integrării ICG în platformele laparoscopice moderne, și a fost documentată printr-o curbă de adopție instituțională clasică, de la 7,25% din cazuri în 2021 la un platou de aproximativ 30% începând cu 2023.

3.3. Interpretarea onestă a unui rezultat aparent paradoxal

O contribuție originală importantă, atât din punct de vedere clinic cât și epistemologic, este reprezentată de identificarea și interpretarea onestă a unui rezultat aparent paradoxal: în subgrupul pacienților care au dezvoltat orice complicație postoperatorie,

proporția complicațiilor severe a fost semnificativ mai mare în lotul ICG (28,57% versus 9,18%; $\chi^2(1, N = 119) = 5,90$; $p = 0,02$; V Cramer = 0,22). În locul minimizării defensive a acestui rezultat, am ales să îl raportează transparent și să îl analizez prin patru perspective interpretative complementare: fragilitatea statistică legată de numărul redus de evenimente, confounding-ul prin complexitatea procedurală inerentă designului cluster-randomizat, fenomenul de „false reassurance” combinat cu efectul curbei de învățare, și natura intrinsec multifactorială a eșecului anastomotic în chirurgia rectală ultra-joasă. Această abordare onestă reprezintă, în opinia mea, contribuția cea mai valoroasă a tezei la dezbaterile internaționale privind rolul real al ICG.

3.4. Ilustrarea prin cazuri clinice reprezentative

Argumentul multifactorial a fost ilustrat prin două cazuri clinice reprezentative din cazuistica proprie, complementare ca semnificație. Primul caz – un pacient de 36 de ani cu adenocarcinom de rect inferior cT3N1M0, tratat prin terapie neoadjuvantă totală și rezecție anterioară ultra-joasă cu anastomoză coloanală în doi timpi de tip Pull-through – a dezvoltat o necroză parțială a anastomozelor în ciuda confirmării fluorescente a perfuziei, ilustrând limitele intrinseci ale tehnologiei într-un context multifactorial complex. Al doilea caz – un pacient de 65 de ani cu tumori colonice sincrone obstructive, supus unei hemicolectomii stângi extinse cu ligaturi vasculare multiple – a demonstrat valoarea decizională a ICG în reevaluarea viabilității colonului restant, permițând evitarea extinderii inutile a rezecției. Împreună, aceste două cazuri oferă o imagine echilibrată a posibilităților și limitelor tehnologiei.

3.5. Identificarea colonului drept ca subpopulație cu risc crescut

Prin modelul de regresie logistică multivariată pentru predictorii complicațiilor postoperatorii, localizarea tumorală în colonul drept s-a dovedit a fi cel mai puternic predictor independent (raport de șanse 7,01; $p < 0,01$). Această observație, deși secundară obiectivului principal, are o importanță clinică reală, întrucât anastomozele ileocolice au fost tradițional considerate „mai sigure” tehnic, iar combinația dintre riscul intrinsec crescut și sub-utilizarea ICG în această localizare constituie o direcție promițătoare pentru cercetarea ulterioară.

4. Direcții de dezvoltare ulterioară

Pe baza rezultatelor și a limitărilor identificate, teza articulează mai multe direcții prioritare pentru continuarea cercetării. Acestea includ: extinderea cazuisticii cu stratificarea prealabilă a randomizării pe tip de operație; standardizarea protocolului prin integrarea parametrilor cantitativi de evaluare a fluorescenței (Fmax, T0, T1/2) și, pe termen mediu, integrarea cu algoritmi de inteligență artificială; explorarea dedicată a beneficiului ICG în chirurgia colonului drept; extinderea aplicațiilor către chirurgia metastazelor hepatice colorectale și către cartografierea limfatică laterală pelvină în cancerul rectal inferior; implementarea unor protocoale standardizate de prehabilitare și monitorizare postoperatorie pentru pacienții cu reconstrucții complexe; precum și introducerea unor obiective oncologice pe termen lung (recidiva locală, supraviețuirea globală și fără boală, calitatea vieții evaluată prin scoruri validate).

Aceste direcții urmăresc consolidarea statutului departamentului ca centru de referință pentru utilizarea integrată a ICG în chirurgia oncologică colorectală, de la tumora primară la metastazele hepatice și ganglionii laterali pelvini.

5. Valorificarea rezultatelor cercetării

Rezultatele cercetării au fost valorificate prin publicarea de articole științifice în reviste indexate internațional și prin comunicări la manifestări științifice de specialitate, conform listei prezentate în continuare.

5.1. Articole publicate / acceptate / în curs de evaluare

1. M. Misca, R. Boanta, S. Petrea, S. Aldoescu, E. Catrina, M. Vilcu, V. Grigorean, V. Strambu, I. Brezean, *Oncologic rationale of ICG use in a general surgery department - Perfusion assessment, sentinel lymph node mapping and liver tumor identification, J MAR Oncology and Haematology. 2026 May 6:3; Capitolul III Pag 37,38*
DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.20137140> NIHMSID:2176231
2. Mihaela C. Misca, Sorin V. Petrea, Eduard Catrina, Sorin Aldoescu, Iulian Brezean, *Indocyanine Green-Guided Lateral Pelvic Sentinel Lymph Node Mapping in Low Rectal*

Cancer: A Selective Alternative to Systematic Sidewall Lymphadenectomy - In curs de publicare in Jurnalul Cureus (actual in peer-review) Capitolul IV Pag 104

DOI: 10.7759/cureus.

3. Mihaela Cristina Misca, Iulian Brezean , Sorin Viorel Petrea , Roxana Dana Boanta , Sorin Aldoescu , Eduard Catrina , Mihaela Emanuela Vilcu , V. Grigorean and V.

Strambu, Sphincter-saving surgery versus abdominoperineal resection in low rectal cancer: the role of indocyanine green fluorescence angiography in surgical decision-making, Brief Research Report, Front. Oncol. - Gastrointestinal Cancers: Colorectal Cancer In curs de publicare in Journalul Frontiers in Surgery - in peer review; Capitolul III Pag 73, 74

4. Mihaela C. Misca, Eduard Catrina, Sorin Aldoescu, Mihaela Vilcu, Dana R. Boanta, Iulian Brezean, Postoperative Complications After Indocyanine Green-Guided Colorectal Cancer Surgery: Report of an Unexpected Severity Signal From a Prospective Cohort Study With Cluster-Based Allocation, in curs de publicare Jurnalul Cureus, Capitolul III Pag 84, 85, 87

5. M. Misca, R. Boanta, S. Petrea, S. Aldoescu, E. Catrina, M. Vilcu, V. Grigorean, V. Strambu, I. Brezean, Intraoperative Indocyanine Green Angiography in Lower Rectal Cancer Surgery: Five-Year Experience of a Surgical Oncology Department, In curs de publicare in revista "Chirurgia" - in editia din luna iunie; Capitolele III, IV Pag 85, 99

5.2. Comunicări la manifestări științifice

1. National Conference of Surgery, Iasi 28-31st May 2025 – Co-Author and Presenting Author for the following papers - Managementul actual al cancerului de rect inferior – intre rezectia abdomino-perineala si prezervarea sfincteriana – Mihaela Misca, S. Aldoescu, S. Petrea, E. Catrina, M. Vilcu, E. Niculescu, V. Petrea, A. Petrea, I. Brezean

2. Hellenic-Romanian Society of Surgery Conference 3rd Edition, 15-17 June 2023 Craiova, Romania - Presenting author - a. Utility of ICG in laparoscopic parenchima-sparing liver resection for FNH; b. Importance of complete mezocolic excision in laparoscopic right colectomy

3. RAES – ARCE Congress 2023 – Autor Prezentator – Laparoscopic Management of synchronous colonic tumors

4. Participare Congresul National de Chirurgie 2020 (editia 30 – online) cu urmatoarele lucrari:

• *Linfadenectomie extinsa laparoscopica in hemicolectomie dreapta prin injectare de ICG (Poster)*
- M. Misca, S. Petrea, S. Aldoescu, E. Catrina, M. Vilcu, R. Hanes, Z. Filipovski, I. Brezean

5.3. Alte activități științifice relevante

1. 2-3 Martie 2026 - ESCP Course minimal-invasive Right Hemicolectomy with CME – Prof Dr. Stefan Benz, University of Tubingen

2. 32nd EAES Congress Maastricht - Post Congress MasterClass - Ta-TME: Transanal Total mesorectal excision for rectal cancer

2. Masterclass in Laparoscopic Colorectal surgery (Trainee) parte din LapCo Romania Training Programme organizat de ARCE 6-7 Iunie 2024

6. Concluzie

Teza de doctorat aduce o contribuție originală la înțelegerea rolului real al verdelui de indocianină în chirurgia cancerului colorectal, printr-un studiu prospectiv cu randomizare în clustere care confirmă beneficiul tehnologiei asupra duratei spitalizării și asocierea sa cu chirurgia minim invazivă, identifică modulatorii clinici ai eficacității sale, și ilustrează în mod onest atât posibilitățile cât și limitele intrinseci ale acesteia. Abordarea metodologică riguroasă, interpretarea transparentă a rezultatelor aparent paradoxale și articularea unor direcții concrete de dezvoltare ulterioară plasează această cercetare ca o contribuție responsabilă la dezbaterile științifice internaționale privind utilizarea ICG în chirurgia colorectală modernă. Convingerea care fundamentează întreaga lucrare este că progresul științific autentic se construiește pe recunoașterea onestă a posibilităților și limitelor fiecărei tehnologii, pe explorarea curajoasă a întrebărilor pe care le ridică datele, și pe integrarea instrumentelor moderne într-o judecată clinică ~~prătură~~ și nuanțată.

Data: 28.05.2026

Semnătura doctorandului