



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI



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

Rolul exenterațiilor în tratamentul cancerelor pelvine avansate
- concepte curente
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR.
DANIELA-CRISTINA ȘTEFAN

Student-doctorand:
ROTARU VLAD

ANUL 2026

Cuprins

Cuprins	I
Listă cu lucrări științifice publicate/ prezentate	IV
Listă cu abrevieri și simboluri	VI
Introducere	1
I. Partea generală	8
1. Tehnica chirurgicală a exenterațiilor	8
1.1. Clasificarea exenterațiilor pelvine.....	8
1.2. Descrierea tehnicii chirurgicale.....	8
1.2.1. Tehnica hemipelvectomiei anterioare.....	8
1.2.2. Tehnica hemipelvectomiei posterioare	11
1.2.3. Tehnica pelvectomiei totale.....	13
1.3. Tehnici chirurgicale auxiliare exenterațiilor	13
1.3.1. Reconstrucția genito-urinară.....	14
1.3.2. Reconstrucția digestivă.....	16
1.3.3. Rezecția planșeului pelvin și reconstrucția țesuturilor moi	16
1.3.4. Rezecția și reconstrucția axelor vasculare/structurilor nervoase	17
1.3.5. Rezecția și reconstrucția bazinului osos	18
2. Rolul și rezultatele exenterațiilor pelvine în bolile neoplazice	20
2.1. Indicații.....	20
2.1.1. Curative/Radicale.....	20
2.1.2. Paliative	20
2.1.3. Parte a conceptului terapeutic multimodal „To Gain Time”	21
2.1.4. Laparoscopie/Chirurgie robotică	21
2.2. Contraindicații și limitări.....	22
2.2.1. Biologia tumorală	22
2.2.2. Aspecte chirurgicale	24
2.2.3. Caracteristicile pacienților	25
2.3. Morbiditatea și mortalitatea asociată pelvectomiilor	26
2.4. Rezultatele oncologice ale pelvectomiilor.....	27
2.4.1. Supraviețuirea globală în cancerele ginecologice:.....	32
2.4.2. Supraviețuirea fără semne de boală în cancerele ginecologice.....	32
2.4.3. Supraviețuirea globală în cancerele colo-rectale	32

2.4.4. Supraviețuirea fără semne de boală în cancerle colo-rectale.....	33
II. Contribuții personale	34
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	34
3.1. Importanța și actualitatea temei.....	34
3.2. Ipoteza de lucru a cercetării doctorale.....	34
3.3. Obiectivele generale ale cercetării doctorale.....	35
4. Metodologia generală a cercetării.....	36
5. Studiul 1 – Pelvectomiile în IOB (experiența preliminară).....	39
5.1. Introducere.....	39
5.2. Materiale și metodă	40
5.3. Rezultate.....	42
5.4. Discuții	48
5.5. Concluzii	50
6. Studiul 2 – Analiza factorilor socio-demografici care influențează necesitatea exenterațiilor pelvine	51
6.1. Introducere.....	51
6.2. Materiale și metodă	52
6.3. Rezultate.....	53
6.4. Discuții	60
6.5. Concluzii	73
7. Studiul 3 – Pelvectomiile – cui se adresează și ce rezultate se obțin?.....	74
7.1. Introducere.....	74
7.2. Materiale și metodă	74
7.3. Rezultate și discuții	75
7.4. Concluzii	91
8. Studiul 4 – Calitatea vieții pacienților după pelvectomie.....	92
8.1. Introducere.....	92
8.2. Materiale și metodă	93
8.3. Rezultate.....	94
8.4. Discuții	101
8.5. Concluzii	112
9. Studiul 5 – Elaborarea unui ghid clinic de selectare a pacienților pentru a obține un raport optim risc/beneficiu prin pelvectomie.....	113

9.1. Introducere.....	113
9.2. Materiale și metodă.....	113
9.3. Rezultate și discuții	115
9.4. Concluzii	121
10. Concluzii și contribuții personale	123
Bibliografie.....	126
Anexe	160

Cu o istorie de peste 80 de ani, exenterația pelvină (pelvectomia), definită ca rezecția completă/parțială a viscerelor pelvine și a sistemelor de drenaj limfatic aferente organelor excizate, este o intervenție chirurgicală care a evoluat constant de-a lungul timpului, suferind modificări de tehnică, dar și de concept (îmbunătățirea abordării chirurgicale, modificarea spectrului intervenției din paleativ în radical, modificarea indicațiilor și contraindicațiilor), rămânând astfel de interes și menținându-și locul în arsenalul chirurgiei oncologice.

Motivația alegerii temei „*Rolul exenterațiilor în tratamentul cancerelor pelvine avansate – concepte curente*” devine evidentă în contextul celor prezentate mai sus.

Importanța și actualitatea temei rezidă în faptul că, acceptând costurile legate de morbiditate și de aspecte ce țin de calitatea vieții pacienților, exenterația pelvină rămâne singura opțiune terapeutică care poate asigura supraviețuiri de durată, fiind indicată ca terapie primară sau „de salvare” pentru cazuri selectate de neoplazii pelvine local avansate care nu au metastazat în afara limitelor anatomice ale rezecției chirurgicale. Acest fapt este evident clinicianului cu experiență largă în chirurgia oncologică. Cu toate acestea, nu există un consens internațional asupra locului acestor proceduri extrem de invazive, mutilante, în tratamentul bolilor neoplazice. Variabilitatea acestor opinii poate fi cauzată de faptul că studiile existente au avut criterii de înrolare diferite, au studiat populații de pacienți diferite și tumori cu caracteristici foarte variate și au avut metodologii diferite. Tehnicile chirurgicale au fost și ele foarte variabile, iar urmărirea pacienților nu a fost omogenă (nici ca durată, nici ca end-pointuri, nici ca modalități de urmărire și evaluare). Mai mult, prin natura sa, exenterația pelvină este o procedură chirurgicală extrem de complexă, care necesită parcurgerea unei curbe de învățare din partea chirurgului oncolog pentru ca acesta să o poată efectua corect și cu morbiditate minimă. Experiența chirurgului este extrem de importantă în ceea ce privește rezultatele obținute și poate influența rezultatele studiilor.

Scopul acestei teze este clarificarea rezultatelor care pot fi obținute prin efectuarea exenterațiilor pelvine la pacienții cu neoplazii pelvine avansate. De asemenea, în prezent, deși sunt descriși anumiți factori de prognostic ai evoluției [1], nu există un ghid de selectare al pacienților care să minimizeze complicațiile asociate metodei și să optimizeze rezultatele oncologice, fapt care va fi, în parte, clarificat de prezenta lucrare.

Ipoteza cercetării doctorale este aceea că anumite caracteristici ce țin de extensia și tipul histologic al bolii neoplazice, precum și de particularități de tehnică chirurgicală vor putea fi identificate ca fiind asociate cu rezultate oncologice bune (supraviețuire globală – OS, supraviețuire fără progresie de boală – PFS, calitate a vieții pacienților – QoL).

Ipoteza secundară este ca pot fi identificați o serie de factori de prognostic pentru apariția complicațiilor după pelvectomii care țin de pacient – comorbidități sau terapii preexistente/concomitente, anumite modificări biologice, paraclinice, genetice – sau de factori ce țin de tumora tratată (localizare, histopatologie, imunohistochimie etc.) ce vor permite selectarea cazurilor, etapa esențială pentru succesul procedurii ținând cont de morbiditatea semnificativă asociată și de calitatea vieții ulterioare a pacientului care poate fi mult diminuată.

Metodologia cercetării - Pentru scopul propus de tema doctorală, prima etapă a planului de cercetare a fost, bineînțeles, o revizie extensivă a literaturii naționale și internaționale disponibile, care nu s-a limitat doar la datele existente care descriu procedura în sine, rezultatele ei oncologice și impactul asupra calității vieții bolnavilor, ci a inclus și problematica impusă de diverse aspecte evolutive, de patogeneză, diagnostic și tratament ale tuturor tumorilor maligne și nu numai, care vor putea constitui indicații de exenterație pelvină. S-a putut astfel contura starea actuală a cunoașterii vizavi de tema studiată și a putut fi evaluat impactul preconizat asupra dezvoltării cunoașterii pe care cercetarea doctorală o va avea. De asemenea, a putut fi definitivat planul de cercetare. Toate referințele biografice au fost prelucrate cu ajutorul unui soft specializat, Mendeley Reference Manager versiunea 2.94.0, împreună cu Add-in-urile de internet browser (Mendeley Web Importer) și de Microsoft Word (Mendeley Cite) – aceste softuri sunt disponibile online, gratuit [2].

În urma parcurgerii literaturii internaționale a fost definitivat planul de cercetare cu definirea obiectivelor de atins, s-au stabilit designul final al studiului și instrumentele de cercetare, s-au definit loturile de pacienți și criteriile de includere și excludere. Colectarea datelor pacienților s-a făcut prin extragerea informațiilor din baza de date electronică și prin consultarea foilor de observație din arhiva fizică a unității sanitare. O parte a datelor au fost obținute prin interviuri directe/telefonice cu pacienții/aparținătorii, aceștia fiind informați despre scopul interviului și/sau semnând un consimțământ de participare la cercetarea doctorală. După constituirea bazei de date, informațiile au fost anonimizate prin înlăturarea oricăror elemente care ar fi putut duce la identificarea pacienților înrolați.

Obiectivele generale ale cercetării doctorale au fost:

- caracterizarea descriptiv-statistică a pacienților la care se practică exenterații pelvine și a tipurilor de indicații ale acestor intervenții chirurgicale;
- identificarea tipurilor de complicații asociate exenterațiilor pelvine apărute în practică oncologică și caracterizarea descriptiv-statistică a acestora și a pacienților la care apar;

- identificarea unor factori de risc care influențează apariția complicațiilor asociate pelvectomiilor;
- identificarea unor factori care influențează potențialul curativ al pelvectomiilor;
- evaluarea impactului efectuării pelvectomiilor, dar și al apariției complicațiilor post-procedurale, asupra rezultatelor oncologice și asupra calității vieții pacienților;
- elaborarea unui ghid clinic de selectare a pacienților pentru a obține un raport optim risc-beneficiu prin pelvectomie.

Demersul acestei cercetări a urmat o progresie logică, plecând de la analiza inițială a unei cohorte restrânse de pacienți (menită să contureze ideile de bază ale problematicii studiate), continuând cu înțelegerea factorilor socio-medicali care determină incidența ridicată a exenterațiilor pelvine în România, validarea rezultatelor pe un lot extins de pacienți, completarea analizei cu aspecte ce țin de consecințele psihosociale ale intervenției și terminând cu dezvoltarea unui instrument clinic predictiv modern, destinat selecției optime a pacienților, cu aplicabilitate practică.

Studiul 1 a reprezentat prima etapă, utilizând datele deja disponibile într-o cohortă de 132 de pacienți operați în perioada 2011-2017. Scopul a fost de a stabili premisele de bază: caracteristicile pacienților, indicațiile chirurgicale, tipologia complicațiilor și principalii determinanți ai supraviețuirii. Analiza a confirmat că exenterația pelvină, în ciuda morbidității ridicate, poate aduce beneficii reale în supraviețuire atunci când se obține o rezecție radicală R0.

Pornind de la aceste rezultate, Studiul 2 a fost motivat de constatarea că tumorile ginecologice – și în special cancerul de col uterin – au avut cel mai nefavorabil prognostic după pelvectomie și afectează frecvent paciente tinere, cu un impact social major. România se află într-o situație particulară față de restul Europei, având incidență și mortalitate mult mai ridicate pentru această patologie. Analiza efectuată a vizat atât datele epidemiologice și clinice din Institutul Oncologic București, cât și percepțiile și nivelul de informare al populației feminine, demonstrând că diagnosticarea tardivă este consecința unor deficiențe structurale de sistem (acces limitat la prevenție și educație medicală). Modelul cancerului de col uterin a fost ales ca paradigmă, dar motivații similare se pot regăsi și pentru cancerile digestive și urologice.

După această etapă, Studiul 3 a folosit baza de date completă (2008-2024, 229 de pacienți), pentru a realiza o analiză comprehensivă a întregii populații tratate prin exenterație pelvină la IOB. Această etapă a permis validarea concluziilor inițiale pe un lot extins și divers și a evaluat numeric, prin statistici descriptive și modele de corelație, atât rezultatele

medicale și oncologice (morbiditate, mortalitate, supraviețuire globală și fără progresie), cât și factorii de prognostic asociați. Totuși, această analiză nu a surprins dimensiunea umană și psiho-socială a intervenției.

Această lipsă a fost completată prin Studiul 4, care a investigat calitatea vieții pacienților după pelvectomii. Prin interviuri calitative și printr-o revizuire narativă a literaturii internaționale recente, am adus în prim-plan experiența subiectivă a pacienților: dificultățile legate de imaginea corporală, sexualitate și integrare socială, dar și sentimentul de „a doua șansă” și ameliorarea unor simptome severe. Studiul a arătat că impactul negativ imediat postoperator se poate estompa în timp, mai ales dacă există suport psihologic și familial adecvat.

În final, Studiul 5 a reprezentat o etapă inovativă, orientată către viitor: elaborarea unui ghid clinic de selecție a pacienților pe baza unui model predictiv realizat prin algoritmi de inteligență artificială. Analiza a identificat factorii preoperatori care prezic cu cea mai mare acuratețe probabilitatea de obținere a unei rezecții R0 – cel mai important determinant al supraviețuirii. Acest instrument poate ghida decizia terapeutică, orientând chirurgia oncologică către o medicină mai personalizată și reducând riscul inutil al unor intervenții mutilante fără beneficii reale.

Contribuții personale:

- ✓ analize celei mai mari cohorte publicate la nivel național, utilizând totalitatea pacienților la care s-a practicat o exenterație pelvină în Institutul Oncologic București în perioada 2008-2024 (Capitolul 7);
- ✓ identificarea factorilor prognostici esențiali pentru supraviețuire, confirmând importanța rezecției radicale R0 și relevând diferențe de prognostic între tumorile primare și recurente, respectiv între localizările colo-rectale și cele ginecologice/urologice (Capitolul 7);
- ✓ documentarea situației particulare a cancerului de col uterin în România, printr-o analiză dublă – epidemiologică și socio-medicală – cu relevanță pentru politicile de sănătate publică (Capitolul 6);
- ✓ integrarea perspectivei calitative asupra calității vieții, completând datele strict medicale cu înțelegerea consecințelor umane, psihologice și sociale ale pelvectomiilor (Capitolul 8);
- ✓ dezvoltarea unui model predictiv bazat pe inteligență artificială pentru selecția pacienților, o contribuție originală și inovativă, cu potențial de aplicare clinică imediată și de integrare în ghiduri naționale și internaționale (Capitolul 9).

Teza de față demonstrează că exenterația pelvină, deși mutilantă și asociată cu morbiditate ridicată, rămâne o procedură indispensabilă pentru pacienții cu neoplazii pelvine avansate sau recurente. Succesul ei depinde de selecția corectă a cazurilor, de abordarea multidisciplinară și de suportul postoperator adecvat. Totodată, teza scoate în evidență particularitățile sistemului de sănătate românesc, unde diagnosticarea tardivă menține necesitatea acestor intervenții radicale.

Contribuțiile personale au constat în parcurgerea etapelor succesive de analiză – clinică, epidemiologică, socio-medicală, calitativă și predictivă – construind astfel o viziune integrată asupra pelvectomiei, de la fundamentul biologic și chirurgical până la medicina personalizată și la impactul asupra vieții pacientului. Aceste contribuții sunt măsurabile și se regăsesc explicit în capitolele și paragrafele menționate, constituind aportul original al autorului la cunoașterea științifică în domeniu.

Lucrarea și-a atins în integralitate obiectivele formulate inițial, reușind să răspundă ipotezelor de lucru: a demonstrat că există factori oncologici, clinici și socio-demografici care influențează decisiv succesul pelvectomiilor și a oferit un instrument practic pentru orientarea către o medicină mai personalizată. Mai mult a oferit și o analiză comprehensivă a motivațiilor socio-medice care duc în România la persistența necesității pentru astfel de intervenții chirurgicale extrem de invazive.

Prin integrarea noilor tehnologii disponibile, această lucrare se înscrie în efortul de modernizare a oncologiei românești și marchează o tranziție către o medicină personalizată, bazată pe date clinice reale, mai sigură și mai eficientă.

Studiile efectuate și principalele lor rezultate

Studiul 1 – Pelvectomiile în IOB (experiența preliminară)

Pentru acest studiu, toți pacienții la care s-a practicat o exenterație pelviană între ianuarie 2011 și decembrie 2017 au fost considerați eligibili pentru includere (132 de pacienți), indiferent de indicație (radicală sau paliativă, boală malignă sau benignă, cancer pelvin primar avansat sau recurent sau cancere pelvine sincrone). Unii pacienți au fost incluși în ciuda diseminării sistemice a bolii, iar exenterația pelviană a fost indicată ca procedură paliativă cu scopul de a ameliora simptomatologia.

Datele au fost adunate prin consultarea fișelor medicale ale pacienților și a rezultatelor paraclinice, de imagistică și histopatologice. Operația a fost evaluată prin colectarea datelor din condicile operatorii. Datele colectate au inclus: caracteristici socio-demografice, comorbidități, indicația pentru exenterația pelviană, aspectele histopatologice, diseminarea

locală și sistemică a bolii, intenția curativă/paliativă a intervenției, durata operației, pierderea de sânge, durata internării, complicațiile peri-/postoperatorii, mortalitatea, necesitatea și tipul tratamentului neoadjuvant/adjuvant și rezultatele pe termen lung după intervenție, precum perioadele de supraviețuire și timpul până la recidivă/progresie.

Evaluarea caracteristicilor pacienților, particularităților bolii și detaliilor peri-/postoperatorii și a complicațiilor a fost efectuată folosind datele de la toți pacienții incluși. Pentru analiza rezultatelor oncologice au fost utilizate doar datele de la pacienții cu boală malignă confirmată histopatologic.

În cazul celor 132 pacienți incluși în acest studiu, vârsta mediană la momentul exenterației pelviene a fost de 57,4 de ani (cu valori între 24 și 78 de ani). Cei mai mulți pacienți (51,52%) aveau peste 60 de ani. Distribuția pe gen a pacienților a fost F/B=1,93/1. Un sfert dintre toți pacienții locuiau în zone urbane – acest aspect era de așteptat, deoarece în zonele rurale accesul la serviciile de sănătate este cunoscut a fi mai redus, rezultând întârzieri în diagnostic și stadii mai avansate la momentul diagnosticului. Dată fiind vârsta mai înaintată a unora dintre pacienții incluși, anumite comorbidități ar fi putut fi factori de risc. Cea mai prevalentă comorbiditate a fost hipertensiunea arterială (găsită la aproape jumătate dintre subiecți). Alte comorbidități întâlnite au fost diabetul (controlat prin antidiabetice orale/ insulină), boala renală cronică (în mod obișnuit asociată cu comprimarea ureterelor de către tumora pelvină și hidronefroză secundară) și boala pulmonară cronică (în legătură cu obiceiurile de fumat și expunerea la agenți toxici atmosferici/ocupaționali).

Exenterația pelviană a fost indicată în majoritatea cazurilor (127) pentru boli maligne - 65,15% dintre acestea având cancer primare, 28,03% cu cancer recurent și 3,03% cu cancer sincrone multiple ale organelor pelvine. Cinci pacienți au suferit o exenterație pelviană pentru indicații benigne (fistule complexe între diverse organe pelvine). Originea bolii neoplazice a fost cel mai adesea un cancer ginecologic local avansat sau recurent (54,55%: 49 de cazuri – cervical, 12 cazuri – endometrial, 9 cazuri – ovarian, 2 cazuri – vaginal). Exenterația pelviană a fost indicată în 37 de cazuri de cancer colo-rectal (28,03%), 21 de cazuri de tumori maligne ale vezicii urinare (15,91%) și 2 cazuri de sarcoame ale țesuturilor moi (1,51%). Procentul ridicat de cancer ginecologic în cohorta noastră poate fi explicat prin adresabilitatea cazurilor de cancer la institutul nostru (1/3 din toate intervențiile chirurgicale sunt efectuate pentru cancerurile ginecologice). Cel mai frecvent tip histologic a fost adenocarcinomul (aproximativ 45% din toate cazurile), urmat de carcinomul cu celule scuamoase. Gradul de diferențiere al tumorilor a fost G3 în aproape jumătate din cazuri. Doar 10% dintre tumori au fost bine diferențiate. Acest aspect era de așteptat dată fiind

corelația între tumorile slab diferențiate și formele de boală foarte invazive. Toți pacienții incluși au fost evaluați într-un bord tumoral multidisciplinar și terapii neoadjuvante adecvate au fost propuse și administrate pacienților pe baza particularităților cazului. Ca rezultat, 56,06% dintre pacienți (74) au primit terapie neoadjuvantă constând în chimioterapie, radioterapie, brachiterapie sau o combinație a acestora. Indicațiile pentru care s-au efectuat exenterații pelviene și caracteristicile bolii neoplazice sunt rezumate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Indicațiile exenterațiilor pelvine și caracteristicile bolilor neoplazice

Indicația de exenterație	Neoplazie primară	86 (65,15%)
	Cancer recurent	37 (28,03%)
	Cancere sincrone	4 (3,03%)
	Indicații benigne*	5 (3,79%)
Originea tumorii	Cervical	49 (37,12%)
	Endometrial	12 (9,09%)
	Ovarian	9 (6,82%)
	Vezică urinară	21 (15,91%)
	Colo-rectal (inclusiv anal)	37 (28,03%)
	Altele**	4 (3,03%)
Tip histologic	Carcinom scuamo-celular	48 (36,36%)
	Adenocarcinom	59 (44,70%)
	Sarcom	4 (3,03%)
	Carcinom urotelial	21 (15,91%)
Grad de diferențiere	G1 – bine diferențiat	14 (10,61%)
	G2 – moderat diferențiat	56 (42,42%)
	G3 – prost diferențiat	62 (46,97%)
Terapie neoadjuvantă	Da	74 (56,06%)
	Nu	58 (43,94%)

* Include fistulele complexe între organele pelvine; **toate celelalte tipuri tumorale incluzând cancerul vaginal și sarcoamele de țesuturi moi.

În ceea ce privește tipul de exenterație efectuată, în peste 50% din cazuri a fost necesară o pelvectomie anterioară, aproape 30% au avut nevoie de o pelvectomie totală (în 7 cazuri a fost necesară și rezecția podelei pelviene, în timp ce în 31 de cazuri rezecția s-a efectuat într-un plan supralevatorian) și restul au suferit exenterație posterioară. În 2 cazuri a fost necesară extensia laterală a rezecției (rezecția segmentară a arterei și/sau venei iliace externe cu reconstrucție vasculară). La 92 de pacienți (72,44%), s-a efectuat o limfadenectomie regională – bilaterală pelviană, para-aortică, bilaterală inghinală sau o combinație a celor menționate mai sus. Limfadenectomia regională nu a fost necesară la 35 de pacienți. Rezecția de organe extra-pelvine suplimentare a fost necesară în 16,67% din cazuri și a implicat

rezeția ileală segmentară (12 cazuri), apendicectomia (2 cazuri), colectomia (2 cazuri), vulvectomia (1 caz), omentul mare (4 cazuri) și splenectomia (1 caz). Toate eforturile au fost făcute pentru a asigura o rezeție radicală ori de câte ori era posibil. Ca rezultat, majoritatea cazurilor (76,38%) au fost de fapt proceduri radicale și doar 30 de pacienți au avut o procedură paliativă (în 17 cazuri caracterul paliativ al exenterației era cunoscut anterior operației, iar în 13 cazuri rezultatul histopatologic a arătat un tip de rezeție R1, demonstrând astfel natura paliativă a procedurii). Restaurarea tractului digestiv a fost realizată în 63 de cazuri fie prin anastomoză colo-rectală (opțiunea preferată ori de câte ori era posibil), fie prin colostomie terminală (când sutura nu era posibilă din cauza vascularizării deficitare a partenerilor anastomotici, a calității slabe a țesuturilor datorată efectelor post-radioterapie și factorilor legați de pacient, cum ar fi obezitatea extremă sau malnutriția proteică). În 13 cazuri, anastomoza colo-rectală a fost realizată manual, iar în 6 cazuri mecanic. Reconstrucția urinară a fost efectuată în 107 cazuri – ureterostomie cutanată bilaterală de tip „țeavă de pușcă” (39,25%), conduită ileală de tip Bricker (41,12%) și neovezică ileală (19,63%).

Nu s-a observat o diferență semnificativă în durata procedurii între procedurile radicale și cele paliative, nici între exenterațiile efectuate pentru cancer primare și cele recurente (valoarea $p < 0,342$ și $0,566$, respectiv). Durata medie a intervenției chirurgicale a fost de 410 minute (interval 280-600 de minute). Pierderea de sânge a fost mai mare în cazurile cu boală recurentă în comparație cu cancerul primar (valoarea $p = 0,05$). Pierderea mediană estimată de sânge în timpul intervenției chirurgicale a fost de 850 ml (interval 350-1400 ml). Mediana șederii în unitatea de terapie intensivă a fost de 7 zile (interval 3-32 zile), iar mediana internării în spital a fost de 17 zile (interval 10-54 zile). Admisiile mai lungi în unitățile de terapie intensivă au fost asociate cu reintervenții (valoarea $p < 0,001$), complicații septice (valoarea $p = 0,02$) și insuficiență organică (valoarea $p < 0,001$).

Morbiditatea și mortalitatea precoce au fost definite ca evenimente survenite în termen de 30 de zile de la intervenția chirurgicală, iar gravitatea acestora a fost evaluată conform clasificării Clavien-Dindo, unde gradele 1-2 reprezintă o complicație minoră, gradele 3-4 reprezintă o complicație majoră, potențial mortală și gradul 5 reprezintă decesul. Efectele adverse minore au apărut la 25 de pacienți (18,94%), iar complicațiile majore la 29 de pacienți (21,69%). Complicațiile apărute în lotul de studiu au fost medicale (tromboză venoasă profundă, ileus post-operator prelungit, complicații cardiace și pulmonare acute, insuficiență de organ, colită pseudo-membranoasă, reacție alergică la medicamente) și chirurgicale (hemoragie postoperatorie, complicații fistulare digestive și urinare, complicații

septice – peritonită și abces intra-abdominal, eviscerație și ischemie acută a membrului inferior). Mortalitatea precoce s-a produs în 3 cazuri (2,72%) ca rezultat al complicațiilor septice urmate de insuficiență multiplă de organe sau evenimente cardiace acute. Aspectele intra-operatorii și rezultatele morbidității și mortalității precoce după exenterațiile pelviene sunt rezumate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Aspecte intra-operatorii și rezultate precoce de morbiditate și mortalitate după exenterații pelvine

Tipul de exenterație pelvină	
Totală fără rezecția planșeului pelvin	31 (23,49%)
Totală infralevatoriană	7 (5,30%)
Anterioară	69 (52,27%)
Posterioară	25 (18,94%)
Intenție curativă	
Radicală	97 (76,38%)
Paliativă	30 (23,62%)
Limfodisecție	
Ganglioni pelvini	85 (66,93%)
Ganglioni para-aortici	21 (16,54%)
Ganglioni inghinali	2 (1,57%)
Rezecția unor organe extra pelvine	
Da	22 (16,67%)
Nu	110 (83,33%)
Proceduri reconstructive ale tractului digestiv	
	63
Anastomoză colo-rectală	19 (30,16%)
Colostomie terminală	44 (69,84%)
Proceduri reconstructive urinare	
	107
Ureterostomie cutanată	42 (39,25%)
Procedura Bricker	44 (41,12%)
Neo-vezică ileală	21 (19,63%)
Durată medie a intervenției (min)	410 min (extreme 280-600 min)
Pierdere medie de sânge (ml)	850 ml (extreme 350-1400 ml)
Durata medie staționării în ATI (zile)	7 zile (extreme 3-32 zile)
Durata medie de spitalizare (zile)	17 zile (extreme 10-54 zile)
Morbiditatea și mortalitatea precoce	
Clavien-Dindo Grad 1-2	25 (18,94%)
Clavien-Dindo Grad 3-4	29 (21,69%)
Reintervenții	17 (12,88%)

Cauzele reintervențiilor precoce	Ocluzie, fistule digestive/urinare, hemostază, peritonită/ abces intra-abdominal, ischemie acută de membru inferior
Mortalitate (Clavien-Dindo Grad 5)	3 (2,72%)
Cauzele mortalității precoce	MSOF (Multiple Systems Organ Failure) secundară sepsisului, complicații cardiace acute

Toate speci­me­nele chirur­gicale rezecate au fost ana­lizate, iar rapoar­tele his­topatologice au fost exa­mi­na­te în cursul colec­ta­rii datelor. Dimensiunea tumorilor a fost mai mare în cazurile de can­cere recu­rente în com­para­ție cu tumorile primare (valoarea $p = 0,05$). Natura radicală a exen­te­ra­ției a fost confirmată microscopice în 97 de cazuri și infirmată în 30 de cazuri (dintre acestea, în 13 cazuri interven­ția chirurgicală avea inițial un scop curativ, dar speci­me­nele de rezecție au arătat remanența unor focare maligne microscopice pe marginile de rezecție). Radicalitatea a fost mai probabil să fie realizată atunci când extensia laterală a bolii (invazia structurilor vasculare sau osoase, implicarea extensivă a structurilor parametriale sau pararectale) lipsea (valoarea $p = 0,05$). Rezultatele analizei his­topatologice a speci­me­nelor de rezecție sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Rezultatele histopatologice ale speci­me­nelor rezecate la cazurile neoplazice

Dimensiunea tumorii	< 5 cm	38 (29,92%)
	≥ 5 cm	89 (70,08%)
Radicalitate	R0	97 (76,38%)
	R1	27 (21,26%)
	R2	3 (2,36%)
Extensie laterală a tumorii	Da	23 (18,11%)
	Nu	104 (81,89%)
Ganglioni regionali invadați	Da	95 (74,80%)
	Nu	32 (25,20%)
Invazie perineurală	Da	69 (54,33%)
	Nu	36 (28,35%)
	Nespecificată	22 (17,32%)
Invazie limfovaculară	Da	78 (61,42%)
	Nu	42 (33,07%)
	Nespecificată	7 (5,51%)

După intervenție, toate cazurile au fost reanalizate în cadrul comisiei multidisciplinare de indicație terapeutică, pentru 93 de pacienți considerându-se necesară terapia adjuvantă (chimioterapie, radioterapie, imunoterapie sau o combinație a acestora). Nu s-a observat o

diferență semnificativă în necesitatea terapiei adjuvante între tumorile primare și recurente (valoarea $p = 0,213$). Perioada mediană de urmărire postoperatorie a fost de 32 de luni (interval 6-120 de luni). Urmărirea s-a încheiat fie prin decesul pacientului, fie până când pacientul nu a mai fost disponibil pentru urmărire. Recurențele locale au fost observate la 37 de pacienți după o perioadă mediană de 15 luni. Printre aceștia, așa cum era de așteptat, 30 erau pacienți cu țesut tumoral remanent cunoscut după exenterație (rezeecție R1/R2). Rata de recurență locală este mai mare la pacienții cu margini de rezeecție pozitive (valoarea $p < 0,0001$) și la pacienții operați pentru boală malignă recurentă (valoarea $p = 0,03$). Recurența sistemică a fost observată la 21 de pacienți după o perioadă mediană de 23 de luni. Printre aceștia, 13 pacienți aveau boală sistemică în momentul exenterației pelvine paliative efectuate pentru controlul simptomelor.

Analiza rezultatelor oncologice pe termen lung a arătat o medie a supraviețuirii globale (OS – overall survival) de 43,7 luni și o medie a supraviețuirii fără recurență (RFS – recurrence free survival) de 24,3 luni. În cadrul coortei noastre, am avut 2 pacienți care, din toate punctele de vedere, putem spune că au fost vindecați, aceștia fiind în viață la 120 de luni după intervenție. Cei mai importanți determinanți ai OS în analiza univariată au fost rezeecția R0 (52,6 luni versus 14,8 luni la pacienții cu rezeecție R1/R2, valoarea $p < 0,001$), originea primară a tumorii (48,6 luni în cazurile de cancer colo-rectal versus 38,3 luni în cazurile de cancer ginecologic versus 35,2 luni în cazurile de cancer de vezică urinară) și caracterul primar al tumorii (49,1 luni versus 32,8 luni în cazurile de cancer recurent, valoarea $p = 0,04$). Dimensiunea tumorii, tipul histopatologic și gradul de diferențiere și invazia perineurală nu au afectat semnificativ OS. Prezența invaziei limfovacular pe speciemenle de rezeecție a fost asociată cu o OS redusă (valoarea $p = 0,02$).

În studiul nostru, dimensiunile tumorii, tipul histopatologic și gradul de diferențiere și invazia perineurală nu au afectat semnificativ OS. Prezența invaziei limfovacular pe speciemenle rezecate a fost asociată cu o OS redusă, similar altor studii anterioare. După cum era de așteptat, urmărirea pe termen lung în studiul nostru a demonstrat că recurențele locale sunt mai probabile la pacienții cu țesut tumoral cunoscut după exenterație (rezeecție R1/R2). Rata de recurență locală este mai mare la pacienții cu margini pozitive de rezeecție și la pacienții operați pentru boală malignă recurentă. Recurența sistemică a fost observată după o perioadă mediană de 23 de luni, dar rezultatele noastre pot fi influențate de faptul că am inclus în cohorta noastră pacienți cu boală metastatică cunoscută, la care exenterația pelviană a fost efectuată pentru controlul simptomelor. O supraviețuire mai mică fără boală este de obicei asociată cu boala recurentă, dar ca o excepție, tumorile de origine colo-rectală

au rate de supraviețuire mai bune în comparație cu alte tumori recurente sau primare [3,4]. Chiar și în condiții paliative rezecția tumorii primare este asociată cu supraviețuirii mai mari decât cu procedurile minim-invazive (de exemplu, plasarea de stenturi metalice ca alternativă la chirurgie pentru tumorile colo-rectale stenozante avansate local) [5]. Acest aspect este explicabil prin faptul că rezecția tumorii primare determină înlăturarea incertitudinii evolutive generate de prezența tumorii (sângerare tumorală, suprainfecție, fistulizare și potențial de diseminare sistemică).

Puterea studiului derivă din faptul că dispune de un grup de studiu mare, permițând o capacitate mai bună de analiză statistică. Mai mult, toți pacienții au fost selectați dintr-un singur centru terțiar și au fost operați de un număr limitat de chirurghi oncologi foarte instruiți, limitând astfel influența potențială a „curbei de învățare” asupra ratelor de rezecție R0. Limitările studiului nostru sunt caracterul său retrospectiv și eterogenitatea ridicată a pacienților incluși, care predispun la erori statistice de tip 2.

Exenterațiile, deși proceduri raționale pentru cancerle pelviene local avansate, recurente sau sincrone în absența sau lipsa eficienței altor opțiuni terapeutice, rămân asociate cu o morbiditate ridicată. Cu toate acestea, se observă un beneficiu semnificativ în supraviețuire atunci când este posibilă o rezecție R0. Alți factori prognostici pentru supraviețuire includ originea tumorii primare (originea colo-rectală fiind creditată cu rate mai mari de supraviețuire și supraviețuiri mai lungi în comparație cu tumorile non-colo-rectale), caracterul primar al tumorii (recurența este de obicei asociată cu rate mai scăzute de supraviețuire decât tumorile primare), extensia laterală a tumorii și unele constatări patologice, cum ar fi prezența invaziei limfovaskulare. Având în vedere beneficiile observate de OS și posibilitatea de a selecta pacienții, considerăm că exenterațiile pelviene sunt proceduri sigure și fezabile în malignitățile pelviene local avansate, recurente și sincrone și ar trebui luate în considerare pe bază de cazuri individuale.

Studiul 2 – Analiza factorilor socio-demografici care influențează necesitatea exenterațiilor pelvine

În contextul în care trendul global este către o diagnosticare mai rapidă, în stadii incipiente ale bolilor neoplazice prin dezvoltarea modalităților de screening și de prevenție, este important să încercăm să evaluăm de ce în România încă aceste boli sunt diagnosticate tardiv, ce forțează decizia medicală către proceduri extreme, precum cele ce fac subiectul acestei lucrări. Îngrijirile medicale necesare pentru bolile neoplazice avansate sunt un constant factor de suprasolicitare a sistemului medical și ar putea fi reduse prin

implementarea unor politici sanitare coerente. Am considerat, astfel, oportună o analiză a impactului pe care diagnosticarea tardivă a bolilor neoplazice o are asupra sistemului medical, dar și a cauzelor specifice situației din România care conduc adesea la descoperirea întârziată a bolii, folosind ca model de studiu cancerul cervical, cea mai frecventă indicație de pelvectomie în lotul nostru de pacienți (37,12%). Cancerul cervical a fost ales și deoarece în lotul nostru de studiu pacienții sub 40 de ani au fost în procent covârșitor (90,9%) femei cu cancere de col uterin avansate local. Bineînțeles, cauze similare de diagnosticare tardivă pot fi identificate și pentru celelalte neoplazii care constituie indicații curente pentru pelvectomii, contextul socio-cultural și economic fiind comun.

Studiul a avut două componente.

Prima s-a bazat pe informații statistice descriptive din baza de date electronică internă a Institutului Oncologic București „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, cel mai mare centru de îngrijire oncologică din România și principala unitate sanitară care oferă tratamente oncologice pentru aproximativ o treime din teritoriul României și pentru o populație de aproximativ 8 milioane. Am încercat să evaluăm povara asociată cancerului de col uterin printre patologii tratate în spitalul nostru și să o plasăm în contextul ratelor de incidență și mortalitate globale și europene cunoscute, evaluând astfel importanța acestei probleme de sănătate în România. Pentru acest studiu, am analizat baza de date electronică a instituției noastre folosind ca și criteriu de filtrare codul ICM10 C53 - Tumoră malignă de col uterin – și am extras date privind numărul de paciente tratate anual pentru cancer de col uterin între 2012 și 2022, numărul de episoade distincte de spitalizare necesare pentru cancerul de col uterin, numărul de proceduri chirurgicale efectuate pentru această patologie și numărul total de zile de spitalizare necesare. În perioada 2012-2022, cancerul de col uterin a reprezentat 17,97 până la 29,56% din totalul cazurilor tratate în Institutul Oncologic București. 15 până la 30% din totalul procedurilor chirurgicale efectuate într-un an au fost adresate tumorilor maligne ale colului uterin. Majoritatea cazurilor (>87% în fiecare an) au fost diagnosticate în stadii avansate (>stadiul Ib) care necesită mai mult decât tratament local. Un procent de 3,5-5,9 dintre cazurile de CC tratate chirurgical în fiecare an au necesitat proceduri chirurgicale extreme (cum ar fi exenterațiile pelvine) pentru a asigura un tratament optim pacientei. Acest lucru, combinat cu severitatea patologiei asociate a pacientelor noastre (multe fiind vârstnice sau cu boli cardiace, pulmonare, renale sau alte boli cronice), a dus la creșterea duratei medii de spitalizare pentru fiecare episod și a costului tratării cazului. Durata medie de spitalizare a fost de 7,62 zile în 2022, 10,12 zile în 2021 și 10,25 zile în 2020, cu extreme variind de la 1 la 56 de zile. Costul per caz tratat de CC a crescut constant

în ultimii ani, împovărând astfel și mai mult un sistem de sănătate deja subfinanțat, dublându-se în ultimii 3 ani și ajungând la o valoare de 12.149 lei/caz tratat în 2022 (față de 5.146 lei/caz tratat în 2020). Acest cost reprezintă suma totală plătită de spital pentru medicație, echipamente, dispozitive necesare pentru tratarea unui caz și costurile asociate cu spitalizarea pacientului (energie electrică, apă, servicii de curățenie, mâncare etc.). Costul nu include salariile personalului medical implicat în tratamentul cazului. Fiecare caz tratat este raportat, iar statul (asigurătorul principal de sănătate pentru toți cetățenii) rambursează spitalului o sumă fixă calculată în funcție de indicele de complexitate a cazului, indiferent de costurile suplimentare generate de cazuri mai complicate pentru spital. În prezent, statul rambursează spitalului mai puțin de 7.000 de RON/caz de cancer de col uterin tratat. Această valoare a rambursării nu a crescut în ultimii ani. Așadar, ca urmare a sistemului actual de rambursare, fiecare caz tratat pentru cancer de col uterin determină un deficit financiar semnificativ în bugetul spitalului, punând astfel în pericol îngrijirea viitoare a acestor pacienți.

A doua componentă a studiului nostru a constatat într-un studiu transversal al femeilor care au participat la Programul Național de Screening pentru Cancerul de Col Uterin în timpul campaniilor de testare Papanicolau cu unitatea mobilă de screening, organizate de Institutul Oncologic București, în județele Tulcea, Buzău și Ilfov. Un total de 528 de femei au răspuns la un chestionar cu 14 întrebări care a evaluat datele demografice, nivelul lor de cunoștințe despre screening și vaccinarea împotriva HPV și accesul lor la servicii medicale specifice cancerului de col uterin.

Rezultatele au arătat că incidența deosebită a cazurilor avansate de cancer cervical și prezenta la medic în faze avansate care adesea impun pelvectomiile ca unică soluție, se datorează unui cumul de factori ce țin atât de o organizare defectuoasă a sistemului sanitar (programe de screening și vaccinare nefuncționale, lipsa finanțării, inaccesibilitatea serviciilor medicale pentru o bună parte a populației), dar și factori care țin de specificul social al țării (lipsa educației medicale adecvate, credințe și tradiții specifice).

Studiul prezent s-a limitat la explorarea motivelor diagnosticării tardive pentru cancerul cervical în România, dar motive similare se regăsesc și pentru celelalte patologii ce pot constitui indicații pentru pelvectomie. Screening-ul colo-rectal în România este realizat tot sporadic, neexistând un program bazat pe catagrafie. Similar cancerului de col uterin, și în cancerul colo-rectal pacienții se prezintă tardiv din motive personale ce denotă lipsa cunoștințelor adecvate medicale și a unui acces limitat la servicii de prevenție și screening

(precum lipsa simptomatologie, lipsa mijloacelor materiale, distanța față de centrele medicale, lipsa cunoștințelor despre locațiile și modalitățile în care este disponibilă testarea, frica de doctori/investigații sau de rezultate).

Devine evidentă necesitatea organizării unor campanii de informare coerente și susținute, adresate atât pacienților, cât și medicilor. Modificarea politicilor de sănătate și a sistemului de finanțare ar putea contribui la un mai bun acces al pacienților la metode specifice de prevenție și diagnostic.

Studiul 3 – Pelvectomiile – cui se adresează și ce rezultate se obțin?

După acumularea unei experiențe consistente în pelvectomie a echipei din Institutului Oncologic București începând cu anul 2008, am decis evaluarea sistematică a rezultatelor obținute pe un lot extins, care să reflecte fidel practica reală. Astfel, acest studiu a inclus 229 de pacienți consecutivi operați prin pelvectomie între 2008 și 2024, reprezentând cea mai mare serie raportată în România până în prezent.

Scopul a fost acela de a caracteriza, din perspectivă clinică și oncologică, populația care ajunge la această intervenție extremă, de a identifica tipologiile tumorale cel mai frecvent implicate, de a evalua rezultatele chirurgicale și oncologice și de a corela acești parametri cu supraviețuirea. Pacienții incluși prezentau tumori pelvine avansate, cel mai frecvent de origine ginecologică (în special col uterin), colorectală și, într-o proporție mai mică, urologică. Aproximativ două treimi dintre cazuri erau reprezentate de tumori primare local avansate, iar restul de recidive pelvine. De remarcat este ponderea ridicată a pacientelor tinere cu cancer cervical, reflectând particularitățile epidemiologice ale României.

Rezultate chirurgicale și complicații: Intervențiile au fost complexe, necesitând de cele mai multe ori abordări multiorgan și uneori reconstrucții pelvine extinse. S-a obținut rezecție R0 în peste 60% dintre cazuri, iar această variabilă s-a corelat puternic cu supraviețuirea globală. Complicațiile postoperatorii au fost prezente în aproximativ 40% din cazuri, cu o proporție mai mică de complicații severe (Clavien-Dindo \geq III). Mortalitatea perioperatorie s-a menținut la un nivel scăzut, sub 5%, ceea ce indică o maturizare a echipei chirurgicale și o bună selecție preoperatorie a cazurilor.

Rezultate oncologice: Supraviețuirea globală mediană a fost de 31,5 luni, cu o rată de supraviețuire la 3 ani de aproximativ 46% pentru întreaga cohortă. Pacienții cu tumori primare au prezentat o supraviețuire semnificativ mai bună comparativ cu cei cu recidive pelvine (39 luni vs. 19 luni). Tumorile de origine colorectală s-au asociat cu cel mai bun prognostic (supraviețuire mediană de 49 luni), în timp ce cele ginecologice au avut evoluția

cea mai rezervată (25 luni). Obținerea marginii negative (R0) a crescut supraviețuirea la peste 40 luni, față de doar 14 luni în cazurile cu margini invadate (R1/R2).

Concluzii ale studiului: Acest studiu demonstrează că pelvectomia, deși asociată cu o morbiditate semnificativă, rămâne o intervenție cu valoare oncologică reală în cazuri atent selecționate. Cele mai bune rezultate au fost obținute în tumori primare, de origine colorectală, și atunci când este posibilă o rezecție R0, subliniindu-se astfel necesitatea selecționării pacienților și a posibilităților de colaborare multidisciplinară.

Această analiză a permis și dezvoltarea unor parametri clinici predictivi, utilizați ulterior în construirea unui model de predicție a complicațiilor și supraviețuirii (detaliat în studiul 5). În plus, aceste date susțin importanța unor centre de excelență pentru astfel de intervenții, unde experiența echipei contribuie decisiv la reducerea riscurilor și la optimizarea beneficiilor terapeutice.

Studiul 4 – Calitatea vieții pacienților după pelvectomie

După analiza cantitativă extinsă a cohortelor de pacienți supuși pelvectomiilor (Studiul 3), autorul și-a propus în acest capitol să exploreze o dimensiune adesea ignorată în cercetarea oncologică dură: trăirea subiectivă a pacientului după o intervenție radicală. Studiul 4 și-a propus astfel să ofere o înțelegere contextuală și profundă a impactului asupra calității vieții (QoL), utilizând o abordare duală: interviuri semi-structurate cu 5 pacienți selectați din cohorta operată, aflați la distanță de intervenție și capabili să reflecteze asupra experienței lor și o revizuire narativă a literaturii internaționale recente privind QoL după pelvectomie.

Cei 5 pacienți incluși au fost selectați strategic pentru a reflecta diversitatea cazurilor: vârste diferite, patologii tumorale variate, tipuri de reconstrucție diferite. Interviurile au fost analizate tematic și au scos în evidență o serie de dimensiuni recurente ale suferinței și adaptării postoperatorii:

- Pierderea identității corporale și a funcționalității fiziologice de bază (urinare, defecație, sexualitate);
- Izolarea socială și dificultățile de reinsertie profesională;
- Reconstrucția sensului personal al bolii și al vindecării;
- Rolul fundamental al familiei în procesul de ajustare emoțională;
- Lipsa sprijinului psihologic structurat, identificată ca lacună majoră în parcursul postoperator.

Pacienții au descris pelvectomia ca o intervenție "salvatoare", dar cu un cost personal profund. Deși unii au reușit să se adapteze, toți au exprimat nevoia de sprijin psihologic, de consiliere și de normalizare a vieții de zi cu zi.

Pentru a plasa rezultatele calitative într-un context științific mai larg, autorul a realizat o analiză narativă a literaturii internaționale din ultimii 10 ani, identificând 18 articole relevante care au abordat QoL după pelvectomie. Majoritatea studiilor au utilizat instrumente validate precum EORTC QLQ-C30, dar au variat în profunzimea evaluării. A reieșit o heterogenitate metodologică și o lipsă de date longitudinale, ceea ce face dificilă o concluzie universală. Totuși, tendințele comune confirmă că pacienții prezintă scoruri scăzute la funcționarea fizică, socială și sexuală, în special în primul an postoperator. Dimensiunea psihologică este rar evaluată în profunzime, iar modelele de reabilitare post-pelvectomie sunt fragmentare și rareori implementate în mod standardizat.

Concluzii ale studiului: Pelvectomia produce un impact semnificativ asupra calității vieții, mult dincolo de ceea ce poate fi cuantificat numeric. Experiența personală a pacientului, centrată pe pierdere, adaptare și sens, trebuie să fie integrată în decizia terapeutică. Lipsa programelor de suport psihologic și social în România reprezintă un gol major în îngrijirea postoperatorie. Revizuirea literaturii susține observațiile calitative și subliniază nevoia unei standardizări a evaluării QoL, precum și a unei abordări integrative în îngrijirea pacienților supuși pelvectomiei.

Studiul 5 – Elaborarea unui ghid clinic de selectare a pacienților pentru a obține un raport optim risc/beneficiu prin pelvectomie

După explorarea în profunzime a impactului pelvectomiei asupra supraviețuirii (Studiul 3) și calității vieții (Studiul 4), am formulat o întrebare-cheie: Cum putem selecta mai bine pacienții care vor beneficia de pelvectomie, reducând riscurile și crescând șansele de succes oncologic și recuperare funcțională? Studiul 5 a avut un scop dublu: 1. Descrierea procesului de dezvoltare a unui model predictiv pentru obținerea unei rezecții complete în funcție de factori preoperatorii, bazat pe algoritmi machine-learning, ținând cont de faptul că marginile de rezecție indemne sunt cel mai important factor determinant al supraviețuirii globale și supraviețuirii fără progresie de boală; și 2. Derivarea din acest model a unor factori de selecție clinică, ce pot sta la baza unui ghid clinic de selectare a pacienților care vor obține un raport optim risc/beneficiu după o exenterație pelvină.

A fost utilizată o bază de date completată și curățată, incluzând 229 de cazuri consecutive de pelvectomie realizate între 2008–2024.

Variabila-țintă (de prezis) numită Marg_rez este o variabilă binară care codifică cu 0 marginea de rezecție indemnă și cu 1 o margine de rezecție infiltrată carcinomatos.

Ca factori predictivi au fost selectate exclusiv variabile disponibile anterior intervenției chirurgicale, care au fost împărțite în 6 categorii:

- ✓ Demografici: vârstă, sex, mediu de proveniență;
- ✓ Oncologici: tipul tumorii (primară/recurentă), etiologia tumorii (ginecologică, urologică, digestivă), particularități TNM, stadiul bolii, prezența metastazelor peritoneale pelvine (rezecabile) și a metastazelor cu alte localizări;
- ✓ Histologici – gradul de diferențiere al tumorii (G), prezența invaziei limfovaskulare și perineurale pe proba bioptică (LVI și PNI), prezența infiltratului limfocitar peritumoral;
- ✓ Imagistici preoperatorii: prezența adenopatiilor tumorale regionale, invazia planșoului pelvin, extensia laterală a bolii și implicarea vasculo-nervoasă, extensia extra-pelvină a bolii, prezența ascitei;
- ✓ Terapeutici: radioterapia și chimioterapia neoadjuvantă, răspunsul la terapia neoadjuvantă și caracterul de urgență/programat al intervenției;
- ✓ Biologici: markeri serici preoperatori – Hg, leucocite, neutrofile, trombocite, glicemie, uree, creatinină, TGO, TGP, ionograma, albumină, APTT, PT, AP, INR.

În încercarea de a prezice obținerea unei rezecții de tip R0, am utilizat două tipuri de algoritmi machine-learning:

✓ Random Forest (RF) – algoritm bazat pe arbori de decizie antrenați pe subseturi bootstrap-ate de date (am utilizat un număr inițial de 500 de arbori, cu ajustări ulterioare prin cross-validation). Acest model este tolerant la zgomot și poate gestiona variabile heterogene continue sau categorice.

✓ XGBoost (Extreme Gradient Boosting) – algoritm de boosting graduat, care construiește arbori secvențiali, fiecare nou arbore corectând erorile celor anteriori și care este recunoscut pentru performanța ridicată în clasificare, mai ales pe seturi de date cu mulți predictor și relații non-liniare multiple. Parametrii-cheie (learning rate, max depth, subsample, colsample_bytree) au fost optimizați printr-un grid search limitat, ținând cont de dimensiunea relativ redusă a setului de date.

Aplicarea celor două modele de învățare automată (Random Forest - RF și XGBoost - XGB) la cohorta analizată a evidențiat diferențe notabile în capacitatea de predicție a rezecției radicale (R0). Modelul RF a atins acuratețea globală cea mai ridicată (83,6% vs. 80% pentru XGB). Totuși, analiza pe clase a arătat că RF nu a reușit să identifice corect

cazurile cu margini pozitive (rezeecție R1/R2), având un recall de 0 pentru această categorie. Practic, RF a prezis predominant rezeecțiile R0, ceea ce explică acuratețea aparent crescută, dar este complet „orb” când vine vorba să identifice categoria de interes – cazurile în care rezeecția radicală nu este posibilă. Acest fapt îi reduce masiv relevanța clinică.

În schimb, XGB a demonstrat o capacitate mai echilibrată de discriminare, atingând un nivel de recall de 33% pentru cazurile R1/R2 și un ROC-AUC superior (0,792 față de 0,767 pentru RF). Deși sensibilitatea rămâne moderată, acest model a reușit să identifi ce mai bine pacienții cu risc crescut de rezeecție incompletă, aspect de importanță practică majoră.

Tabelul 4. Sumar comparativ al indicatorilor de performanță ai modelelor predictive

Indicator	Random Forest	XGBoost
Acuratețe globală	0.836	0.800
AUC-ROC	0.767	0.792
Precizie (R0)	0.836	0.872
Sensitivitate (R0) - recall	1.000	0.891
Specificitate (R0)	0.000	0.333
F1-score (R0)	0.911	0.882
Precizie (R1/R2)	0.000	0.375
Sensitivitate (R1/R2) - recall	0.000	0.333
Specificitate (R1/R2)	1.000	0.891
F1-score (R1/R2)	0.000	0.353
Acuratețe ponderată	0.500	0.612

Analiza importanței variabilelor preoperatorii pentru puterea predictivă a modelelor a arătat profiluri diferite între RF și XGB. RF a prioritizat parametrii biologici preoperatorii (valorile serice ale APTT, PT, INR, fibrinogenului, albuminei, transaminazelor, ureei și creatininei, ionogramei, glicemiei, hemoglobinei, trombocitelor și leucocitelor), sugerând influența terenului biologic al pacientului asupra radicalității chirurgicale – fapt care rareori are corespondent în practica chirurgicală oncologică și care explică specificitatea 0 a modelului (incapacitatea de a identifica corect cazurile cu margini de rezeecție infiltrate carcinomatos). Parametrii considerați importanți de RF sunt mai degrabă relevanți pentru riscul chirurgical general și pentru riscul de a dezvolta complicații postoperatorii decât pentru radicalitatea chirurgicală.

În schimb, deși XGB ține și el cont de anumiți parametrii biologici (precum nivelul preoperator al trombocitelor sau ureei), acest model pune accent pe factori predictivi ce țin de tipul și extensia tumorii tratate, prezența unor complicații la momentul intervenției și

comorbiditățile/antecedentele patologice ale bolnavului (ex. diabet zaharat, insuficiența cardiacă, boala renală cronică sau alte neoplazii).

Astfel, tumori agresive (cu grad de diferențiere slab), cu diseminare sistemică cunoscută preoperator (boală metastatică), care prezintă pe imagistica preoperatorie extensie extrapelvină sau lichid intraperitoneal, tumori recurente sau de origine ginecologică au fost asociate cu o rată scăzută de obținere a marginilor de rezecție R0. Similar, antecedentele de radioterapie pelvină sau de intervenții chirurgicale abdominale, precum și prezența fistulelor complexe între organele pelvine au fost asociate cu rate scăzute de rezecții complete, probabil datorită modificărilor fibrotico-inflamatorii care apar și care îngreunează disecția planurilor. Extensia rezecției chirurgicale influențează și ea obținerea unor margini indemne – atât pelvectomia totală, cât și necesitatea de a rezeca alte organe extra-pelvine au fost asociate cu rate scăzute de rezecție R0.

În mod surprinzător, extensia laterală cu infiltrarea/invazia axului vascular iliac și extensia la nivelul planșeului pelvin nu au fost factori predictivi negativi pentru obținerea marginilor indemne. Acest fapt este probabil explicat prin posibilitatea de rezecție a acestor structuri de către chirurghi oncologi experimentați. Obținerea radicalității pare să țină mai mult de absența extensiei bolii neoplazice către structuri nerezecabile. Algoritmul a diferențiat clar între factorii ireductibili (adenopatii tumorale, diseminare sistemică, extensii difuze) și factorii tehnic rezecabili (vase, planșeu pelvin), privilegiindu-i doar pe primii cu valoare predictivă pentru obținerea rezecției R0. Din perspectiva selecției pacienților, rezultatul modelului XGB sugerează că prezența preoperatorie a infiltrării/invaziei vasculare sau a planșeului pelvin nu are trebui să excludă din start un pacient de la pelvectomie, dacă echipa operatorie are experiența necesară rezecției.

Este important să subliniem elementul principal de convergență al celor două modele, și anume identificarea extensiei limfatice a bolii neoplazice pe imagistica preoperatorie, ca principal determinant al posibilităților de rezecție R0. Invazia limfatică loco-regională este un indicator clasic al extensiei tumorale și al biologiei agresive a tumorii. Absența adenopatiilor vizibile imagistic sugerează o boală limitată local, ceea ce crește semnificativ șansa ca tumora să fie complet rezecată. Faptul ca atât RF (mai „sensibil” la datele biologice), cât și XGB (mai „atent” la factorii anatomici și oncologici) plasează acest predictor pe primul loc în topul importanței arată că semnalul său este extrem de puternic și robust, indiferent de abordarea algoritmică. Această convergență crește încrederea în validitatea predictorului și sugerează că el trebuie să fie elementul central într-un ghid clinic de selecție a pacienților. Absența adenopatiilor poate fi folosită ca și criteriu de eligibilitate

major pentru pelvectomie cu intenție de radicalitate, în timp ce adenopatiile vizibile imagistic pot înclina balanța deciziei terapeutice către amânarea chirurgiei sau înlocuirea ei cu strategii multimodale neo-adjuvante (radio-chimioterapie) și reevaluare ulterioară. Ținând cont de faptul că marginile R0 sunt cel mai important factor determinant al supraviețuirii, absența adenopatiilor preoperator poate fi considerată un biomarker imagistic indirect al prognosticului favorabil. Studiile mari de exenterare pelvină (de exemplu, Höckel 2012, Colombo 2019) au arătat că pacienții fără invazie ganglionară extensivă la diagnostic au rate mai mari de rezecție radicală și supraviețuire pe termen lung. Modelele antrenate reproduc acest lucru dintr-o bază proprie de date, ceea ce le conferă validare internă și confirmă că predicțiile sunt aliniată cu realitatea clinică și biologică.

Rezultatele studiului nostru sugerează că modelele bazate pe arbori de decizie au performanțe diferite în funcție de tipul de semnal clinic captat. Random Forest este robust și „vede” predominant statusul biologic și metabolic, dar tinde să ignore dimensiunea oncologică a predicției. Această tendință explică performanța globală aparent mai bună, dar lipsa completă a sensibilității pentru cazurile R1/R2. Din perspectivă clinică, un astfel de model este insuficient, întrucât decizia chirurgicală se sprijină fundamental pe capacitatea de a anticipa rezecțiile incomplete. XGBoost, prin mecanismele sale de regularizare și captare a interacțiunilor complexe, a reușit să încorporeze mai fidel semnalele clinico-anatomice. Astfel, el reflectă mai bine realitatea practică, unde extensia tumorală loco-regională și invazia structurilor critice sunt determinanții majori ai radicalității chirurgicale. Comparativ, XGB se aliniază mai bine cu literatura disponibilă și cu practica oncologică – factorii anatomici și extensia tumorală determină radicalitatea chirurgicală, iar recunoașterea lor este esențială pentru selecția corectă a pacienților care vor beneficia de un raport optim risc/beneficii după exenterația pelvină. XGB este adecvat pentru predicția oncologică (șansa de rezecție R0) și, deci, pentru integrarea într-un ghid clinic de selecție a pacienților. Deși performanța sa în recunoașterea cazurilor cu margini pozitive nu este optimă, el oferă o bază mult mai utilă pentru luarea deciziilor decât RF, care ratează complet acest aspect. În plus, profilul factorilor importanți identificați de XGB poate constitui fundamentul pentru elaborarea unui ghid clinic de selecție, integrând elemente imagistice, anatomice și de comorbiditate într-o matrice de risc aplicabilă preoperator.

În baza elementelor predictive identificate de XGB, în tabelul 5. propun următorul algoritm de selecție a pacienților și decizie terapeutică:

Tabelul 5. – Ghid de selecție al pacienților în funcție de probabilitatea obținerii unei rezecții R0

Categoria	Profil clinic	Acțiune recomandată
Cazuri „R0-friendly”	Fără adenopatii loco-regionale evidente imagistic Fără extensie extrapelvină Tumori primare bine sau moderat diferențiate	Plan operator standard; Șanse mari de rezecție radicală (R0)
Cazuri „de conversie”	Factori adversi parțial reversibili: tumori recurente sau slab diferențiate (G3), diseminare peritoneală limitată, sechele post-radioterapie Fără invazie difuză sau adenopatii masive	Terapie neoadjuvantă (radio-chimioterapie), reevaluare imagistică, discuție în comisie multidisciplinară extinsă. R0 posibil după conversie
Cazuri cu probabilitate mică de R0	Adenopatii regionale evidente Ascită, extensie extrapelvină difuză Metastaze sistemice sau lipsa răspunsului la terapie neoadjuvantă	Re-staging complet. Tratamente sistemice paliative. Posibil trial de conversie. Evitarea pelvectomiei mutilante fără șanse realiste de R0

Concluzii: Absența adenopatiilor regionale vizibile imagistic s-a conturat ca cel mai important predictor al rezecției R0, confirmând faptul că evaluarea atentă a extensiei loco-regionale rămâne piatra de temelie în selecția pacienților pentru pelvectomie. Rezultatele modelelor arată că alți factori, precum extensia vasculo-nervoasă sau invazia planșeului pelvin, deși cresc complexitatea tehnică și morbiditatea, nu constituie factori limitativi absoluți, dat fiind că aceste structuri pot fi rezecate cu șanse menținute de a obține margini negative, atunci când pacientul este tratat într-un centru cu experiență.

Din această perspectivă, clasificarea pacienților în categorii „R0-friendly”, „de conversie” și „cu probabilitate mică de R0 upfront” oferă un cadru practic de decizie. Ea integrează nu doar date anatomice brute, ci și factori biologici, histologici și de răspuns la terapii anterioare, facilitând o abordare multidimensională a selecției.

În concluzie, pelvectomia trebuie privită ca o procedură ce își păstrează relevanța numai atunci când probabilitatea de obținere a unui R0 este realistă. În cazurile cu șanse reduse, orientarea către tratamente sistemice sau paliative este preferabilă pentru a evita morbiditatea inutilă. Clasificarea propusă pe baza modelului XGBoost dezvoltat reprezintă un pas către elaborarea unui ghid clinic structurat, care să asigure un raport optim risc-beneficiu și să ghideze deciziile terapeutice într-un cadru multidisciplinar. Deși modelele

predictive bazate pe AI dezvoltate până în prezent în oncologia pelvină au performanțe încă moderate, ele pot sprijini procesul decizional prin identificarea tiparelor subtile care anticipează probabilitatea obținerii unui R0. În viitor, combinarea acestor modele cu algoritmi de imagistică avansată și cu baze de date multicentrice ar putea permite elaborarea unor ghiduri de selecție și mai rafinate, contribuind la personalizarea deciziilor chirurgicale și la maximizarea prognosticului pacienților.

Bibliografie

- [1] Radwan RW, Jones HG, Rawat N, Davies M, Evans MD, Harris DA, et al. Determinants of survival following pelvic exenteration for primary rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2015;102:1278–84. <https://doi.org/10.1002/BJS.9841>.
- [2] Download Mendeley Reference Manager For Desktop Windows | Mendeley n.d. <https://www.mendeley.com/download-reference-manager/windows> (accessed March 9, 2024).
- [3] Pawlik TM, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA. Pelvic Exenteration for Advanced Pelvic Malignancies. *Ann Surg Oncol* 2006;13:612–23. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.082>.
- [4] Zoucas E, Frederiksen S, Lydrup ML, Månsson W, Gustafson P, Alberius P. Pelvic exenteration for advanced and recurrent malignancy. *World J Surg* 2010;34:2177–84. <https://doi.org/10.1007/S00268-010-0637-7>.
- [5] Rotaru V, Chitoran E, Gullo G, Mosoiu DV, Simion L. Self-Expanding Metal Stents as an Alternative to Palliative Surgery in Advanced Obstructive Colorectal Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2025;14:4339. <https://doi.org/10.3390/jcm14124339>.

Listă cu lucrări științifice publicate

A. Lucrări publicate în reviste internaționale indexate ISI (Clarivate Analytics)/

PubMed:

1. Rotaru, V., Chitoran, E., Zob, D.-L., Ionescu, S.-O., Aisa, G., Andra-Delia, P., Serban, D., Stefan, D.-C., & Simion, L. (2024). Pelvic Exenteration in Advanced, Recurrent or Synchronous Cancers—Last Resort or Therapeutic Option? *Diagnostics*, 14(16), 1707. Secțiunea „Pathology and Molecular Diagnostics”. Numărul special: „Contemporary Challenges and Innovations in Oncological Diagnosis and Treatment: The Romanian Landscape”.

DOI: 10.3390/diagnostics14161707; PMCID: PMC11353817; PMID: 39202196.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics14161707>

<https://www.mdpi.com/2075-4418/14/16/1707>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39202196/>

Impact factor 3.0 (SCIE)/ Quartila Q1 (Medicine, General & Internal)/ CiteScore 5.9 – Prim autor – Tip articol: Original Research (Capitolul 5)

2. Rotaru V, Chitoran E, Gelal A, Gullo G, Stefan D-C, Simion L. Living After Pelvic Exenteration: A Mixed-Methods Synthesis of Quality-of-Life Outcomes and Patient Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14(18):6541. Secțiunea: “Mental Health”. Numărul special: „Advancing Psycho-Oncology: Multidimensional Approaches and Challenges to Cancer Care”.

DOI: 10.3390/jcm14186541

<https://doi.org/10.3390/jcm14186541>

<https://www.mdpi.com/2077-0383/14/18/6541>

Impact factor 2.9 (SCIE)/ Quartila Q1 (Medicine, General & Internal)/ CiteScore 5.2– Prim autor – Tip articol: Original Research (Capitolul 8)

3. Simion, L.; Rotaru, V.; Cirimbei, C.; Gales, L.; Stefan, D.-C.; Ionescu, S.-O.; Luca, D.; Doran, H.; Chitoran, E., Inequities in Screening and HPV Vaccination Programs and Their Impact on Cervical Cancer Statistics in Romania. *Diagnostics* 2023, 13, 2776. Secțiunea "Pathology and Molecular Diagnostics". Numărul special: “Trends and Controversies in Global Gynecologic Oncology: Diagnosis and Management”.

DOI: 10.3390/diagnostics13172776; PMCID: PMC10486539; PMID: 37685314.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics13172776>

<https://www.mdpi.com/2075-4418/13/17/2776>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10486539/>

**Impact factor 3.6 (SCIE)/ Quartila Q2 (Medicine, General & Internal)/ CiteScore 3.6
– Autor corespondent – Tip articol: Original research (Capitolul 6)**

B. Lucrări publicate în reviste indexate BDI:

1. Rotaru, V.; Cirimbei, C.; Simion, L.; Ștefan, D.C.; Tănase, B.; Luca, D.C.; Chitoran, E.
Pelvic exenteration – between history and future. First published: 21 octombrie 2022.
Editorial Group: MEDICHUB MEDIA. DOI: 10.26416/OnHe.60.3.2022.7151. Din anul
2013 indexata in EBSCO Academic Search & One Belt, One Road Reference Source.

<https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/oncolog-hematolog-ro/pelvic-exenteration-between-history-and-future-id-7151-cmsid-68>

Prim autor – Tip articol: Review (Capitolul 1 și Capitolul 2)