

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ**

**Posibilități de prezervare a sfincterului
anal în tratamentul chirurgical al
cancerului rectal mediu și inferior situat**

Rezumatul tezei de doctorat

Conducător științific:

PROF. UNIV. DR. TRAEAN BURCOȘ

Doctorand:

DENIS ASLAN

BUCUREȘTI

2017

Introducere

Cancerul rectal reprezintă o problemă de sănătate publică. Localizarea distală, la nivelul treimii medii și inferioare a rectului, reprezintă o adevărată provocare a tratamentului chirurgical curativ, scopul major fiind păstrarea radicalității oncologice și conservarea funcției anale.

Dacă până în anii 1980 amputația abdomino-perineală reprezenta standardul în chirurgia rectală joasă, studiile lui Th. Ionescu (1,2,3) asupra fasciei mezorectale și aportul lui F. Mandache (4), urmate de introducerea principiului de excizie totală de mezorect descris de R.J. Heald (5,6,7,8,9) în 1982, alături de dezvoltarea terapiilor neoadjuvante și a dispozitivelor de sutură mecanică, obiectivul chirurgical actual este, la ora actuală, cel de preservare a sfincterului anal și de păstrare a funcției fiziologice sfincteriene.

Incidența și mortalitatea crescută a cancerului rectal ridică preocupări continue în sensul depistării precoce a tumorilor, promovării programelor de screening pentru populația cu risc, îmbunătățirii terapiei neoadjuvante și dezvoltării tehnicilor chirurgicale cu scopul oferirii unui tratament optim care să asigure un prognostic, o supraviețuire și o calitate a vieții ridicată acestor pacienți (10-15).

În lipsa prevenției primare prin programe naționale de screening, majoritatea pacienților se prezintă la medic în stadii tumorale avansate. Apariția simptomatologiei de tipul rectoragiilor și a tulburărilor de tranzit se traduce prin tumori avansate loco-regional, cu exprimare clinică și efecte asupra calității vieții. În România nu există un Registru Național de Cancer, din cunoștințele mele, care să facă posibilă evaluarea obiectivă a incidenței și mortalității din cauza cancerului rectal și, de asemenea, nu există nici un sistem național de screening al neoplaziilor colorectale (16).

Terapia neoadjuvantă reprezintă un salt în managementul cancerului rectal, permițând un control local optim, o scădere a recidivelor locale și favorizează chirurgia de preservare a sfincterului anal. În aceste cazuri se poate produce un "downstaging" și "downsizing" tumoral, ceea ce permite efectuarea intervențiilor curative cu preservarea sfincterului anal, în condițiile unei monitorizări oncologice optime. Există însă și cazuri fără răspuns la radiochimioterapia neoadjuvantă, cu staționarea sau continuarea de evoluție a statusului tumoral (17,18,19,20). Pentru acești pacienți, managementul terapeutic se limitează la rezecții cu colostomă definitivă, cu un impact major asupra calității vieții.

Studiile arată că unele tumori local-avansate T3 și T4 care inițial puteau fi pretabile doar pentru intervenții chirurgicale mutilante, radicale, de tipul amputației abdomino-pelvine, ulterior radiochimioterapiei pot avea un răspuns tumoral clinic și astfel se pot efectua intervenții chirurgicale de preservare a sfincterului anal, cu rezultate oncologice optime și rezultate funcționale favorabile (9).

Este necesară recunoașterea criteriilor de operabilitate în cazul chirurgiei de preservare a sfincterului anal care să stabilească în ce condiții un pacient este candidat pentru amputație abdominoperineală sau pentru chirurgie de preservarea a sfincterului anal. În cazul cancerelor de rect distal, principala problemă este invazia sfincterului anal și/sau a planșeului pelvin. Dacă aceste structuri nu sunt invadate tumoral, atunci este posibilă rezecția rectală cu refacerea continuității digestive.

Diagnosticul clinic și paraclinic se realizează pe baza examinării prin tușeu rectal, prin endoscopie rigidă sau flexibilă, ecografie transrectală și pe baza investigațiilor imagistice de mare finețe (CT, RMN, colonoscopie virtuală) și manometrie transanală (18-29). Confirmarea diagnostică este histopatologică, prin analiza specifică a tipului celular tumoral. Decizia terapeutică este luată de către o echipă multidisciplinară, în funcție de mulți factori, printre care stadializarea tumorală, detaliile genetice și histopatologice ale tumorii, afecțiunile asociate și, de importanță notabilă în unele cazuri, decizia pacientului. Stadializarea completă și precisă, accesul la imagistica de calitate, tratamentul neoadjuvant și experiența chirurgicală fac posibilă chirurgia de preservare a sfincterului anal, care este o intervenție ne-mutilantă, cu păstrarea continuității digestive și cu o calitate a vieții confortabilă (30-35). Identificarea factorilor de risc pentru apariția complicațiilor după chirurgia rectală joasă pot conduce la o selecționare atentă și completă a cazurilor care să beneficieze de terapie curativă restaurativă. Cazurile cu risc crescut vor fi monitorizate mai atent și vor fi supuse la tratamente adjuvante mai agresive, ținând cont, evident, de restul factorilor legați de pacient, caracteristicile histopatologice și genetice ale tumorii, precum și de tratamentul chirurgical inițial (36-44).

Lotul studiat a inclus pacienți operați în Clinica Chirurgie Colțea, București, condusă de Prof. Univ. Dr. Traean Burcoș. Scopul acestei analize este de a identifica posibilitățile chirurgicale de preservare a sfincterului anal în cazul neoplasmelor rectale din

treimea medie și inferioară a rectului și de a stabili factorii de risc ce pot fi incriminați în apariția complicațiilor postoperatorii.

În România s-au realizat un număr redus de studii care să analizeze calitatea vieții pacienților operați cu neoplasm rectal mediu și inferior. Revizuirea literaturii de specialitate (45-50), am considerat necesar și util, pentru completarea analizei pacienților incluși în lotul de studiu, să introduc un capitol cu referire la observațiile obținute în urma completării chestionarelor de calitate a vieții pentru fiecare pacient în parte. Datele obținute au avut similitudini importante cu literatura de specialitate, permițându-mi să ajung la concluzii care să promoveze lărgirea indicației chirurgiei de preservare a sfincterului anal pe scară largă.

În acest mod am urmărit realizarea unui profil al indicațiilor pentru chirurgia de conservare a sfincterului anal ("sphincter-sparing surgery") și stabilirea unui protocol terapeutic standardizat în cancerul rectal mediu și inferior situat.

PARTEA GENERALĂ. STADIUL ACTUAL AL NEOPLASMULUI RECTAL MEDIU ȘI INFERIOR SITUAT

Primele două capitole includ noțiuni de embriologie și anatomie a rectului, cu accentuarea implicațiilor funcționale ale planurilor de disecție avasculare, cu identificarea și respectarea structurilor neuro-vasculare cu rol esențial în funcția urinară, sexuală și de continență anală.

Datele epidemiologice ale cancerului rectal îl plasează pe locul al treilea ca frecvență în rândul cancerelor la nivel mondial (10). Cele mai recente date statistice ale Institutului Național de Sănătate Publică (România) arată pentru primul trimestru din 2016 o incidență de 30173 cazuri noi de cancer față de aceeași perioadă din 2015 (16). Nu există însă date oficiale în funcție de fiecare localizare a cancerului. Putem doar să remarcăm o incidență în continuă creștere a bolilor neoplazice. Datele oferite de EUCAN 2012 (International Agency for Research on Cancer) arată în 2012 o incidență pentru România de 10256 noi cazuri, cu o mortalitate de 5675 cazuri și o prevalență la 5 ani de 24170 cazuri (10). Pe plan global, cancerul colorectal ocupă locul 4 ca și cauză de deces, după cancerul mamar, pulmonar și de prostată (14). În Europa, mortalitatea din cauza neoplaziei

colorectale este pe loc secund, conform datelor obținute în 2012, de 12,2% (215000 cazuri), urmată de cancerul de sân cu 7,5% (131000 cazuri) (10). Pentru țările din estul și sud-estul Europei, se ridică din nou necesitatea dezvoltării unei strategii naționale de diagnostic și tratament al cancerului (51,52). Incidența și mortalitatea sunt în continuă creștere pe plan mondial, atât pentru sexul feminin cât și pentru sexul masculin (53). În țările dezvoltate însă, mortalitatea are o ușoară tendință de scădere în ultimii ani, datorită implementării programelor de screening, a dezvoltării tratamentului chimio și radioterapeutic și a introducerii exciziei totale de mezorect ca și standard în chirurgia rectală.

Diagnosticul de neoplasm rectal mediu și inferior se pune pe baza datelor obținute prin examinările clinice și paraclinice, iar diagnosticul de certitudine este stabilit pe baza analizei histopatologice a tumorii rectale. Toate datele sunt examinate de către o echipă multidisciplinară alcătuită din chirurg colo-rectal, oncolog, radioterapeut, imagist, anatomopatolog, specialist în îngrijirea stomei care stabilesc strategia terapeutică în direcția tratamentului neoadjuvant, tratamentului chirurgical radical sau paleativ, tratamentului adjuvant sau terapiei paleative de substituție. Este subliniată importanța diagnosticării precoce, pe baza simptomatologiei dominate de apariția rectoragiilor și a tulburărilor de tranzit, ce constituie semne de alarmă ce îl pot îndruma pe pacient către un consult medical. Stadializarea corectă și completă, bazată pe datele obținute prin tușeu rectal, rezultate imagistice de mare finețe precum RMN, CT, ecografie endorectală, evaluarea funcției aparatului sfincterian sunt esențiale pentru stabilirea strategiei terapeutice.

În continuare am prezentat detalii despre stadializarea completă a cancerului rectal, aspecte de anatomie patologică: formele macroscopice, formele microscopice, extensia tumorii în peretele rectal, marginea circumferențială, invazia extramurală, statusul ganglionilor.

Am enumerat o serie de factori de risc în cancerul rectal ce țin de antecedentele personale patologice, antecedentele heredo-colaterale, dieta, stil de viață și nivel de stres.

În ceea ce privește strategia terapeutică în cancerul rectal mediu și inferior situat, recomandările internaționale indică tratamentul chirurgical pentru stadiile precoce T1-2N0 și terapie neoadjuvantă urmată de intervenție chirurgicală pentru stadiile local avansate II și III (9,44). Astfel, în funcție de stadiul tumorii, vor exista trei opțiuni. În cazul tumorilor

în stadiu precoce T1 se va practica direct intervenția chirurgicală. În cazul tumorilor T2N1-2 se va începe cu radioterapie asociată sau nu cu chimioterapie (în ședință scurtă sau normală), iar mai apoi, la circa 6 săptămâni de la terminarea tratamentului neoadjuvant se va interveni chirurgical. Ulterior este necesară restadializarea după ședințele de radiochimioterapie (9). În cazul tumorilor extinse locoregional T3 și T4 indicația este de atitudine neoadjuvantă (9), re-stadializare și eventual tratament chirurgical.

În acest capitol al părții generale, am oferit informații detaliate asupra importanței terapiei neoadjuvante, urmate de opțiunile terapeutice chirurgicale în cancerul rectal mediu și inferior, care constau fie în tehnici de preservare a sfincterului anal (excizie locală transanală, rezecție rectală anterioară joasă cu anastomoză colo-rectală, rezecție rectală anterioară ultrajoasă cu anastomoză colo-anală, excizie totală de mezorect), fie în tehnici la care nu este posibilă păstrarea sfincterului anal (amputația de rect, operația tip Hartmann, anus iliac stâng). Am detaliat indicațiile ileostomei de protecție și importanța acesteia în evoluția postoperatorie.

Am prezentat noile tendințe în chirurgia rectală legate de abordul laparoscopic și robotic ce oferă avantaje în identificarea structurilor anatomice detaliate. De asemenea, atitudinea terapeutică în boala diseminată este diferită pentru fiecare pacient în parte.

În condițiile respectării principiilor chirurgicale radicale oncologice, intervenția chirurgicală este complexă și poate conduce la o serie de complicații portoperatorii. Dintre acestea, fistula anastomotică și recidiva locală tumorală reprezintă un impact major asupra prognosticului, supraviețuirii și calității vieții.

În ultimul capitol din partea generală, am prezentat aspecte ale calității vieții și importanța contorizării obiective a indicatorilor ce pot îmbunătăți strategiile terapeutice pentru a obține un beneficiu maxim oncologic și al calității vieții pentru acești pacienți. Obținerea unei calități a vieții ridicate pentru pacienții cu neoplasm rectal distal este un deziderat esențial în strategia terapeutică. Atența selecționare a pacienților, prezentarea în stadii precoce, ce pot fi pretabile unei vize chirurgicale curative, schemele de chimio-radioterapie personalizată, imunoterapia și accesul la cele mai moderne tehnologii de chirurgie minim-invazivă și sutură mecanică, oferă acestor pacienți șansa unei supraviețuiri ridicate în condițiile calității vieții deosebite. Preocupările în sensul aprecierii și îmbunătățirii calității vieții constituie baza realizării terapiei personalizate și inițierii și promovării programelor de screening la nivelul populației.

PARTEA SPECIALĂ. CONTRIBUȚII PERSONALE ÎN STUDIUL CANCERULUI DE RECT MEDIU ȘI INFERIOR SITUAT

Motivația și obiectivele studiului doctoral

Neoplasmul rectal reprezintă o problemă de sănătate publică. Incidența și mortalitatea în creștere sunt motivul preocupărilor continue în îmbunătățirea strategiei terapeutice cu scopul de a optimiza controlul oncologic local și al diseminării la distanță. Literatura de specialitate evidențiază importanța diagnosticului precoce și a prevenției primare prin metode de screening. Terapia neoadjuvantă reprezintă un factor esențial în alegerea tipului de intervenție chirurgicală. Se urmărește aplicarea unei terapii personalizate pentru fiecare pacient în parte, în funcție de stadializare, comorbidități, răspunsul imunologic al gazdei, caracteristicile histopatologice tumorale, cu scopul final de a asigura o supraviețuire favorabilă și o calitate a vieții crescută. În această lucrare mi-am propus să analizez importanța tehnicilor chirurgicale de conservare a sfincterului anal, precum și factorii de predicție în tratamentul chirurgical radical de preservare a sfincterului anal în cazul pacienților cu neoplasm rectal mediu și inferior situat.

Obiectivele principale:

- evaluarea posibilităților de preservare a sfincterului anal în neoplasmul rectal mediu și inferior cu scopul de a păstra și îmbunătăți rezultatul oncologic și a păstra calitatea vieții
- diseminarea strategiilor standardizate de tratament în cazul neoplasmului rectal distal

Obiective secundare:

- identificarea factorilor de risc pentru complicațiile apărute după chirurgia de preservare a sfincterului anal
- elaborarea unui protocol de evaluare preterapeutică în vederea obținerii controlului oncologic și a creșterii prognosticului și supraviețuirii
- analiza calității vieții pacienților cu neoplasm rectal mediu și inferior supuși intervențiilor de preservare sfincteriană
- atragerea atenției spre necesitatea centrelor specializate de chirurgie colorectală și specializarea chirurgilor în acest domeniu

- promovarea implementării și respectării ghidurilor internaționale terapeutice, cu scopul beneficiului maxim pentru pacient

Material și metodă. Protocolul terapeutic

Studiul este prospectiv și include un număr de 98 de pacienți cu neoplasm rectal mediu și inferior tratați chirurgical în Clinica Chirurgie a Spitalului Clinic Colțea, București, condusă de Prof. Dr. Traean Burcoș. Cercetarea a fost realizată pe o perioadă de 4 ani, între 1 octombrie 2012 și 30 septembrie 2016. Studiul a fost efectuat cu respectarea recomandărilor Comitetului de Etică al Spitalului.

Criterii de includere

- pacienți cu neoplasm rectal situat în porțiunea medie și inferioară cu diagnostic confirmat histopatologic
- pacienți cu vârsta peste 18 ani
- pacienți care au completat chestionarele privind calitatea vieții

Criterii de excludere:

- pacienții cu neoplasm rectal localizat în treimea superioară rectală
- pacienți care nu au completat chestionarele privind calitatea vieții

Analiza statistică

Toate datele obținute au fost introduse într-o bază de date Excel și au fost prelucrate prin programul de analiză statistică SPSS v22 pentru Windows. Au fost efectuate teste de corelație Pearson pentru corelații de tip cantitativ, statistici descriptive medii, mediane deviații standard, varianțe, teste de regresie simplă pentru relația dintre variabila scală și explicativă, teste Anova pentru corelații de tip calitativ. Pentru demonstrarea omogenității și normalității loturilor s-a utilizat testul de normalitate Kolmorov Smirnov, Kweens și Kurtosis. În cazul parametrilor cu distribuție normală și varianta egală, s-a aplicat analiza parametrică prin testul t-Student pentru eșantioane independente. Valoarea semnificativ statistică a fost considerată valoarea $p < 0,05$.

Pacienții au fost diagnosticați prin analiza histo-patologică a biopsiei tumorale obținute în urma colonoscopiei flexibile sau a rectoscopiei rigide. Stadializarea tumorală s-a realizat conform stadializării cTNM (30,32,33,35) pe baza investigațiilor imagistice:

ecografie abdominală, radiografie toracică, CT abdominal și/sau toracic cu substanță de contrast, RMN pelvin cu substanță de contrast.

Tratamentul neoadjuvant a constat în radioterapie externă pe parcursul a 25 ședințe, în doza totală de 45-50 Gy, fracționat 1.8-2 Gy/per ședință. Radioterapia a fost asociată cu chimioterapia cu Capecitabina (Xeloda) p.o., în doză de 1000 mg/zi-3000mg/zi. Cazurile au fost atent selecționate, în funcție de stadiul tumoral, aspectul macroscopic al tumorii (tumorile stenozante au fost propuse pentru intervenție chirurgicală ca primă intenție), prezența comorbidităților (antecedente cardio-vasculare majore ce contraindică chimioterapia), rezistența la radio-chimioterapie (cu dezechilibre biologice majore imediate ce împiedică continuarea terapiei), antecedentele de chimio sau radioterapie în cazul altor neoplazii precedente. Terapia neoadjuvantă a fost urmată de intervenția chirurgicală efectuată la circa 4-6 săptămâni.

Documentele medicale au fost analizate, iar decizia terapeutică a fost luată de către o echipă multidisciplinară formată din: medic chirurg, radiolog, radioterapeut, anatomopatolog, oncolog, pe baza confirmării histopatologice a piesei de biopsie și a stadializării clinice și paraclinice. După terminarea terapiei neoadjuvante tumora a fost reevaluată din punct de vedere al tușeului rectal, proctoscopiei rigide/colonoscopiei flexibile, CT abdomino-pelvin, RMN pelvin. Continența anală și fixitatea tumorii au fost apreciate subiectiv prin anamneză și obiectiv prin tușeu rectal.

Au fost incluse în studiu tumorile situate în treimea medie și inferioară a rectului, în limita a 9 cm de la linia anorectală. Distanța de la orificiul anal a fost stabilită prin tușeu rectal și confirmată în urma efectuării colonoscopiei. Am împărțit pacienții în 2 loturi: primul lot (**Lot 1**) include **54 de pacienți** care au beneficiat de intervenții chirurgicale de preservare a sfincterului anal (rezeecție rectală anterioară joasă (eng. LAR- Low Anterior Resection) cu anastomoză colo-rectală termino-terminală mecanică, rezeecție rectală anterioară ultrajoasă (eng. ULAR- UltraLow Anterior Resection) cu anastomoză colo-anală, rezeecție transanală locală) și al doilea lot (**Lot 2**) care include **44 de pacienți** cu intervenții chirurgicale la care nu a fost posibilă păstrarea sfincterului anal (amputație abdomino-perineală tip Miles (eng. APR- Abdomino-Perineal Resection), operație tip Hartmann, anus iliac stâng definitiv (AIS)).

Obiectivul acestei analize comparative între cele 2 loturi este de a evidenția diferențele de atitudine terapeutică pentru tumori cu aceeași localizare. Protocolul terapeutic este stabilit în funcție de numeroși alți factori: legați de pacient, legați de tumoră, legați de tehnica operatorie. Experiența deosebită a chirurgilor din Clinica de Chirurgie Colțea în chirurgia colo-rectală este o consecință a preocupării intense în domeniul chirurgiei oncologice, prin participări la programe de pregătire, acces la tehnologii de înaltă performanță și studii publicate în literatura de specialitate.

Excizia rectală anterioară a avut rol curativ în cele mai multe cazuri, fiind aplicată în cazuri selecționate. Abordul vascular s-a realizat prin ligatura arterei mezenterice inferioare, dar au existat cazuri în care prezența unei tumori rectale foarte distale, de mici dimensiuni, în stadii precoce, fără adenopatii satelite și fără infiltrare loco-regională, la pacienți cu multiple comorbidități majore, au limitat abordul vascular la ligatura și secționarea pedicului rectal superior, cu rezultate oncologice satisfăcătoare.

Tumorile în stadii incipiente situate la nivelul rectului inferior sau în cazul pacienților cu vîrstă înaintată și multiplu tratați, care nu suportau o intervenție chirurgicală de mare amploare, sau la care era contraindicată o anestezie generală, a fost preferată excizia locală transanală. Tumorile local avansate cu invazie în aparatul sfîcterian au fost rezecate prin amputație abomino-perineală tip Miles, de asemenea, au existat cazuri de tumori avansate loco-regional pentru care soluția chirurgicală a constat în celiotomie exploratorie cu anus iliac stîng terminal maturat intraoperator sau operații Hartmann cu colostomă permanentă.

Excizia totală de mezorect (ETM) a fost efectuată în toate cazurile de rezecții anterioare, cu excepția a trei cazuri de LAR în care, din cauza invaziei loco-regionale și mai degrabă din cauza fibrozei postradice intense, nu a fost posibilă ETM fără riscuri vitale majore, ci s-a practicat excizie parțială de mezorect (EPM).

Disecția țesuturilor, sigilarea și secționarea vasculară s-a realizat utilizând instrumentele de înaltă performanță din dotarea Clinicii de Chirurgie Colțea: electrocoagularea monopolară și bipolară, LigasureTM sau disector cu ultrasunete, cu atenție deosebită la identificarea planului de disecție avascular, respectarea ureterelor, a filetelor nervoase din plexul hipogastric, a bandeletelor neurovasculare Walsh, a prostatei,

vezicii urinare, a veziculelor seminale sau a peretelui posterior al vaginului, a păstrării vascularizației optime a capetelor anastomotice.

Sutura mecanică a fost realizată cu ajutorul instrumentelor de înaltă performanță disponibile în dotarea Clinicii, folosind staplere circulare EEA ("end-to-end anastomosis") și staplere liniare sau curbe de diferite dimensiuni și înălțimi ale agrafelor, în funcție de situația locală anatomică, edemul și fibroza pelvină, diametrul rectului distal. Anastomozele colo-anale au fost efectuate prin sutură manuală cu fire separate rezorbabile subțiri cu dimensiunile 2/0 sau 3/0. Anastomozele colo-rectale și colo-anale au fost protejate prin ileostomă de protecție în continuitate, în flancul drept, în funcție de stadiul tumoral, vârsta și sexul pacientului, alte afecțiuni asociate, dificultăți de disecție, radioterapie preoperatorie și nu în ultimul rând, deși extrem de subiectiv, de refuzul pacientului pentru orice tip de stomă.

Pregătirea mecanică a colonului cu soluții buvabile și/sau clisme evacuatorii a fost realizată pentru toți pacienții, mai puțin în cazul intervențiilor în urgență sau tumorilor stenozante. Profilaxia antibiotică s-a realizat prin administrarea unei doze de cefalosporină de generația II/III asociată cu Metronidazol 1 g preoperator cu 12 h și încă o doză la inducția anestezică, schema antibiotică fiind continuată și în zilele postoperatorii. Profilaxia antitrombotică a fost realizată prin administrarea heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), contenție elastică a membrilor inferioare (ciorapi elastici), mobilizare precoce pasivă și activă. Sonda nasogastrică și cateterul trasureteral au fost introduse și fixate la momentul începerii operației, fiind suprimate în primele zile postoperator, după caz, în funcție de mobilizarea și evoluția postoperatorie. Toate cazurile au beneficiat de tuburi de dren pentru monitorizarea drenajului în perioada postoperatorie, fiind suprimate în momentul în care evoluția postoperatorie a fost favorabilă.

Rezultate

Capitolul 1. Analiza descriptivă a lotului general

Distribuția cazurilor pe anii de studiu a evidențiat o distribuție asemănătoare, cu mici variații (23.5%-30.6%), a numărului de pacienți pe fiecare an. Cei 98 de pacienți incluși în studiu reprezintă 30,2% din totalul pacienților cu neoplasm rectal operați în această perioadă în Clinica Chirurgie Colțea.

Din totalul de 98 de pacienți ai lotului studiat, distribuția pe sexe a arătat un procent mai ridicat în cazul sexului masculin (58 pacienți, 59.2%), comparativ cu sexul feminin (40 pacienți, 40.8%), date similare celor din literatura de specialitate care, conform GLOBOCAN 2012 arătau, de asemenea, o incidență mai crescută în rândul sexului masculin, comparativ cu sexul feminin (12).

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 64.81 de ani, cu limite cuprinse între 32 și 86 de ani. Cele mai multe tumori au fost localizate la nivelul rectului inferior, în 61 de cazuri (62.2%) comparativ cu rectul mijlociu, în cazul a 37 de cazuri (37.8%).

Conform stadializării complete AJCC , cele mai frecvente cazuri au fost încadrate în stadiul IIA T3N0M0 (24,5%, 24 pacienți), urmate de stadiul I T2N0M0 (23,5%, 23 pacienți). Stadiile avansate loco-regional IIIB și IIIC au fost diagnosticate în proporție de 13,2% (13 pacienți), respectiv 4,1% (4 pacienți). De asemenea, cazurile cu determinări secundare la momentul diagnosticului au reprezentat o pondere ridicată din totalul pacienților (21,4%). Stadiul IIA (T3N0M0) a fost asociat cu o rată crescută de recidivă (7,1%). Stadializarea preoperatorie a inclus 20 de cazuri (20,4%) cu adenopatii pN1 și același număr de cazuri cu adenopatii pN2. Cele mai multe cazuri au fost stadializate pN0 (59,2%). Numărul mediu de ganglioni examinați a fost de 12,02 (minim 1, maxim 50), iar numărul de ganglioni invadați a fost de 3,14 (minim 0, maxim 46).

Pacienții cu neoplasm rectal distal s-au prezentat la medic pentru rectoragii și tulburări de tranzit (91.8%, respectiv 84.7%). Alte simptome nespecifice au constat în scădere ponderală în ultimele luni, astenie fizică și psihică, fatigabilitate, tulburări micționale, tulburări sexuale, inapetență, dureri la defecație, tenesme rectale, dureri pelvine, modificări ale aspectului scaunului (scaun creionat, scaun cu mucus), paloare sclero-tegumentară.

Pentru a stabili stadializarea completă și corectă s-au utilizat metode paraclinice de mare finețe: colonoscopie flexibilă, CT abdomino-pelvin, RMN pelvin. Toți pacienții au beneficiat de colonoscopie flexibilă cu biopsie tumorală. Preponderea pacienților care au efectuat preoperator RMN abdomino-pelvin a fost de 70,4% (69 pacienți), comparativ cu investigația de tipul CT abdomino-pelvin care s-a efectuat la 98.0% (96 pacienți) dintre pacienți.

Majoritatea pacienților incluși în studiu au vârsta peste 50 de ani, vârstă ce se însoțește de apariția comorbidităților de tipul bolilor cardiovasculare (HTA, BCI, sechele IMA, sechele AVC, IVC, ateromatoză sistemică) cu pondere între 24.5% și 70.4%, a diabetului zaharat de tip II în proporție de 19.4%, a dislipidemieii în proporție de 16.3%. De asemenea, vârsta înaintată poate fi considerat un factor de risc pentru transformarea malignă sau mutațiile genetice ale leziunilor precanceroase.

Valoarea BMI peste 30 kg/m² (obezitate gradul I) a fost identificată în cazul a 4 (4,1%) pacienți, iar 12 (12,2%) pacienți au fost supraponderali, cu BMI=25-29,9 kg/m². Țesutul adipos bogat reprezentat poate cauza dificultăți de disecție, ce pot schimba tactica operatorie și pot necesita intervenții suplimentare. De asemenea, obezitatea este considerată factor de risc pentru apariția cancerului rectal, dar și a complicațiilor pooperatorii, prin dezechilibrele metabolice pe care le produce.

Literatura de specialitate recunoaște importanța supremă a antigenului carcinoembrionar CEA, ca fiind singurul marker tumoral care poate fi urmărit în stabilirea prognosticului după chirurgia cancerului rectal. Markerul tumoral CA 19-9 este un marker nespecific, valoarea acestuia crescând deopotrivă în neoplazii cu localizare digestivă, hepatică, pancreatică, mamară, pulmonară, dar și în afecțiuni benigne (54,55,56). Am dozat markerii tumorali CA 19-9 și CEA și am observat o creștere de 59.2% (58 de pacienți) în cazul CA 19-9, respectiv 33.7% (33 de pacienți) în cazul CEA. Datele sunt semnificativ statistice pentru asocierea dintre nivelul markerilor tumorali și stadiul TMN.

Am considerat anemie valoarea hemoglobinei sub 12 g/dL, conform ghidurilor World Health Organization (Hb<13 g/dL la bărbați, Hb<12 g/dL la femei) (57,58). Astfel, 28 de pacienți (28.4%) au avut anemie feriprivă preoperatorie din cauza rectoragiilor de intensitate scăzută pe perioadă îndelungată. Anemia preoperatorie a fost asociată cu stadiile avansate în proporție de 34.1%, la care s-au realizat intervenții chirurgicale fără

prezervarea sfincterului (APR, AIS, tip Hartmann), comparativ cu mai puțin de un sfert din intervențiile de prezervare sfincteriană.

Rata anemiei postoperatorii în lotul general a fost de 65,3%. Am obținut date semnificativ statistice ce au aratat o asociere a anemiei postoperatorii cu operațiile mutilante, de mare anvergură, cu rezecții largi, precum sunt amputațiile abdomino-perineale (24,5%, 24 pacienți, $p=0,095$). Intervențiile chirurgicale pentru stadii avansate loco-regional T3 au fost asociate cu anemia postoperatorie (38,8%, 38 pacienți, $p=0,011$).

Cea mai mare parte a pacienților studiați a beneficiat de terapie neoadjuvant. Astfel, 80 de pacienți (81.6%) au beneficiat de radioterapie neoadjuvantă, asociată cu chimioterapia în 48 de cazuri (49.0%).

O parte dintre pacienții diagnosticați cu neoplasm rectal distal propuși pentru terapie neoadjuvantă au necesitat efectuarea unei colostomii temporare (12 pacienți, 12.2%). Scopul a fost acela de a reduce efectele complicațiilor locale date de radioterapie (edem, rectită radică, ileus dinamic) asupra simptomatologiei generale, permițând astfel realizarea schemei complete de radio-chimioterapie. Ulterior, după efectuarea radioterapiei, a fost posibilă intervenția chirurgicală radicală. S-au realizat 3 rezecții rectale anterioare, 2 operații tip Hartmann și 7 amputații abdomino-perineale tip Miles.

Din punct de vedere anatomopatologic, forma macroscopică vegetantă a fost întâlnită în cele mai multe cazuri (59,2%). Frecvente au fost și formele infiltrative (51%) și stenozante (45.9%), urmată de forma ulcerativă (26.5%). Adenocarcinomul bine diferențiat (G1) a fost predominant în cazurile studiate, de 56.1% (55 de cazuri). Tipul histopatologic moderat diferențiat (G2) a fost identificat în 35 de cazuri (35.7%), iar adenocarcinomul slab diferențiat (G3) l-am întâlnit în 7 cazuri (7.1%). În cazul unui singur pacient (1,0%) diagnosticul histopatologic a fost de adenocarcinom "in situ", care a beneficiat de rezecție transanală. Adenocarcinomul mucipar, cunoscut ca fiind un tip histologic agresiv, cu rată crescută de recidivă, s-a întâlnit la 11 pacienți (11.2%).

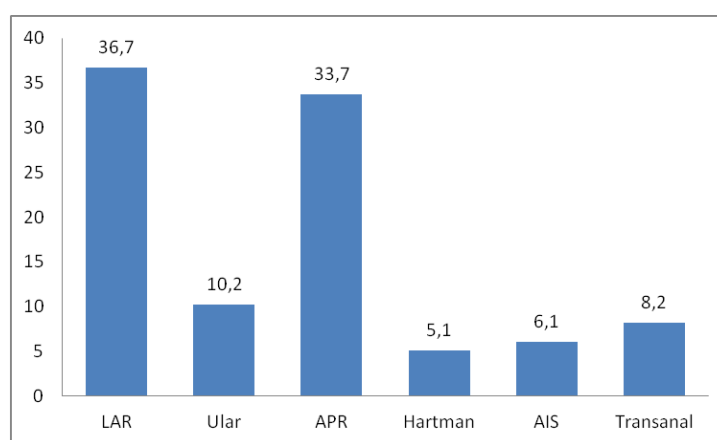
Stadiul avansat se asociază cu invazie în seroasă în procent de 53.1%, comparativ cu invazia în mucoasa de 43.9%. Invazia perineurală și limfovaculară s-a întâlnit în proporții egale, de numai 4.1% (4 pacienți). Analiza histopatologică a marginilor distale a evidențiat o infiltrare tumorală în cazul a 6 pacienți (6,2%), 3 cazuri (3,1%) în stadiul T2 și 3 cazuri (3,1%) în stadiul T3. Marginea circumferențială invadată a fost întâlnită în 13.3%

din cazuri (13 pacienți), fiind asociată cu stadii avansate tumorale: stadiul T3 în cazul a 10 pacienți (9,8%) și cu stadiul T4 în cazul a 3 pacienți (3,1%). Majoritatea cazurilor care s-au dovedit a fi infiltrate radial au beneficiat de operații radicale extinse, de tipul amputației abdomino-perineale (7,1%), ceea ce dovedește asocierea dintre stadiul tumoral avansat și decizia terapeutică adecvată ($p=0,019$).

În cele mai multe din cazuri, intervenția chirurgicală a fost efectuată în regim programat. Cu toate acestea, au existat 6 cazuri (6,1%) la care s-a impus intervenția chirurgicală de urgență, urmând a se efectua 2 amputații abdomino-perineale și 4 celiotomii exploratorii cu anus iliac stâng terminal.

Au fost efectuate următoarele tipuri de intervenții chirurgicale (Grafic 1):

- rezecție rectală anterioară (LAR) în 36 de cazuri (36.7%)
- rezecție ultrajoasă anterioară rectală (ULAR) în 10 de cazuri (10.2%)
- amputație abdomino-perineală tip Miles (APR) în 33 de cazuri (33.7%)
- rezecție transanală în 8 cazuri (8.2%)
- operație tip Hartmann în 5 cazuri (5.1%)
- anus iliac stâng definitiv (AIS) în 6 cazuri (6.1%)



Grafic 1: Distribuția pacienților în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

Excizia totală de mezorect a fost realizată în 73 de cazuri, 74,5% (33 (33,7%) de cazuri LAR, 30 (30,6%) de cazuri APR, 10 (10,2%) cazuri ULAR).

În lotul studiat, 26 de pacienți (26,5%) au beneficiat de ileostomă de protecție. Dintre acestea, 16 ileostomii (16,3%) s-au efectuat în caz de LAR și 10 ileostomii (10,2%) s-au practicat în caz de ULAR. Ileostoma de protecție a fost desființată într-un interval cuprins între 6 săptămâni și 3 luni, cu o medie de 8 săptămâni. Intervenția chirurgicală a fost efectuată doar după ce s-a realizat controlul prin tușeul rectal și colonoscopie, care a

evidențiat lipsa recidivei tumorale. În lotul studiat au existat 6 cazuri (6,1%) abordate laparoscopic: 3 (3,1%) rezecții ultrajoase, 2 (2,0%) rezecții anterioare și 1 (1,0%) caz de APR

Evoluția postoperatorie a fost grevată de o serie de complicații în proporție de 59,2%. Au existat complicații precoce, survenite în primele zile sau săptămâni postoperator, precum și complicații tardive apărute la câteva luni sau ani postoperator.

Recurența locală reprezintă o complicație redutabilă după chirurgia cancerului rectal distal. Comparativ cu literatura de specialitate care afirmă o rată de recidivă locală cuprinsă între 4% și 33 (4,6,7,8,9), analiza statistică alotului studiat relevă o rată de recidivă de 15,3% (15 pacienți). Mai mult de două treimi (12,2%) dintre pacienții cu recidiva tumorală au beneficiat de radioterapie neoadjuvantă. Explicația apariției recurenței locale în contextul iradierii preoperatorii rezultă din asocierea preponderentă cu stadiul T3 (10,2%). În ciuda tratamentului neoadjuvant, factorii dependenți de caracteristicile histopatologice ale tumorilor sunt esențiali în stabilirea evoluției și a prognosticului bolii.

Complicația postoperatorie de tipul fistulei anastomotice a fost considerat un factor de prognostic nefavorabil, ce a crescut morbiditatea, perioada de spitalizare și a scăzut calitatea vieții pacienților cu rezecții radicale. Fistula anastomotică a apărut în 4 cazuri (4,1%) de LAR. Conform clasificării internaționale a fistulelor anastomotice (178), toate fistulele anastomotice au fost evaluate ca fiind fistule de grad B. Acestea au fost identificate clinic, prin evidențierea lichidului intestinal prin tubul de dren plasat perinanastomotoc pelvin. S-au asociat cu subfebrilitate și modificarea formulei leucocitare cu leucocitoză cu neutrofilie. Antibioterapia a fost prelungită până la 14-21 de zile. Nu au necesitat terapie intervențională, acestea închizându-se spontan după 4-21 de zile.

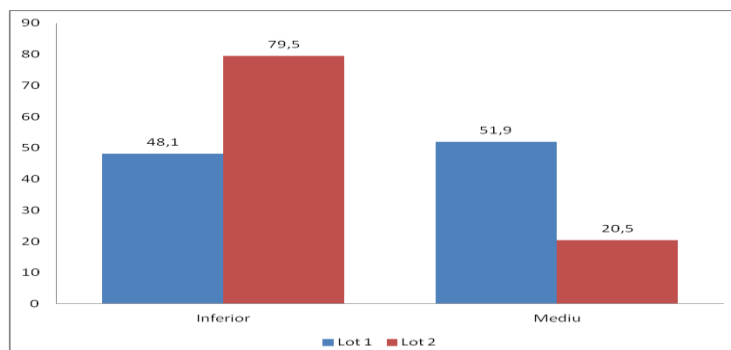
Dintre pacienții studiați, 47 de pacienți (48%) au urmat polichimioterapie adjuvantă, iar 8 pacienți (8,2%) au beneficiat și de radioterapie locală. Scopul terapiei adjuvante este de a reduce riscul de recidivă locală și de diseminare la distanță. Cazurile au fost selecționate și au beneficiat de terapie adjuvantă acele tumori avansate loco-regional, fără contraindicații locale și generale (doza maximă de radioterapie în antecedente, toleranța scăzută la chimioterapie), la care se aștepta un prognostic și supraviețuire ridicată.

Capitolul 2. Analiza comparativă a lotului cu prezervarea sfîncterului anal versus lotul fără prezervarea sfîncterului anal

Distribuția pe sexe a evidențiat o preponderență a prezervării sfîncteriene la bărbați (59,3% comparativ cu 40,7% la femei) și, de asemenea, o rată mai ridicată de intervenții cu colostomă permanentă tot la sexul masculin (59,1% comparativ cu 40,9% la femei). Rezechțiile transanale au fost preferate în cazul femeilor (9,3%) comparativ cu sexul masculin (5,6%) în lotul 1. Intervențiile radicale de tipul amputației abdomino-perineale au fost duble ca număr în cazul sexului masculin față de sexul feminin (50% comparativ cu 25%) în lotul 2.

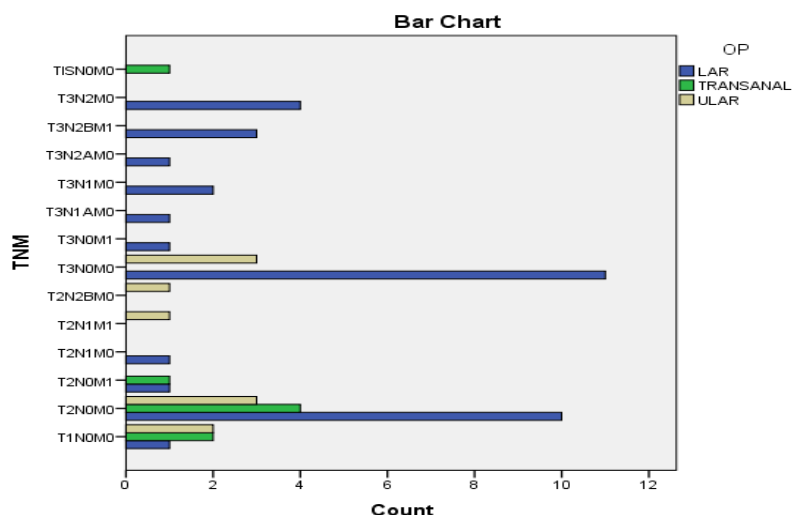
Vârsta medie pentru lotul 1 fost de 67,5 ani (minim 32, maxim 85). Vârsta medie pentru lotul 2 a fost de 65 de ani (minim 35, maxim 86).

Distanța medie față de linia anorectală a tumorilor din lotul 1 a fost de 5 cm (minim 1 cm, maxim 9 cm). Cele mai frecvente localizări au fost la 3 cm de linia anorectală (22,2%). Distanța față de linia anorectală a tumorilor din lotul 2 a fost de 3 cm (minim 1 cm, maxim 9 cm). Localizarea tumorii în treimea medie a rectului a beneficiat de o rată mai crescută de intervenții chirurgicale de prezervare a sfîncterului anal (51,9% comparativ cu 48,1% rect inferior). În schimb, pentru lotul 2, două treimi dintre pacienți (79,5%) au prezentat tumori la nivelul rectului inferior (Grafic 2). Majoritatea acestora a fost abordată prin rezechii radicale mutilante (29 de cazuri, 65,9% APR și 1 caz, 2,3% rezechție Hartmann) și unui număr de 5 pacienți i s-a efectuat AIS, $p=0,02$. Datele obținute sugerează ideea întâlnită în literatura de specialitate cum că indicația de prezervare a sfîncterului anal crește odată cu distanța față de linia anocutanată.



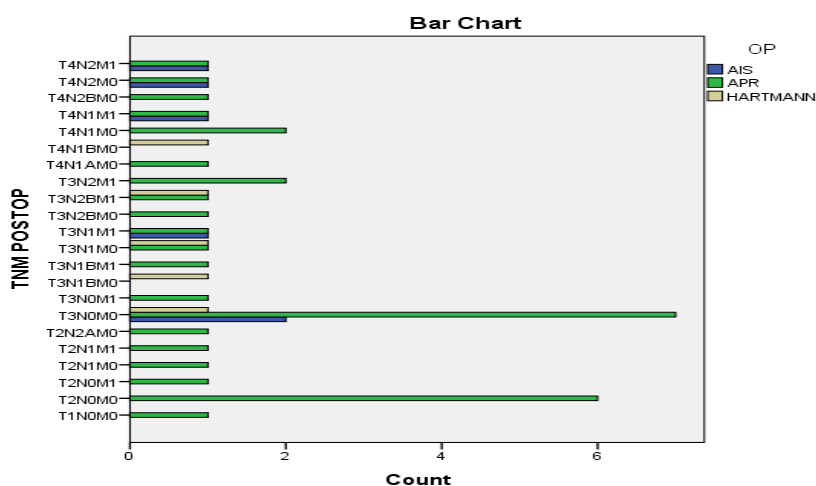
Grafic 2: Distribuția cazurilor pe loturi de studiu în funcție de localizarea tumorii

Stadializarea completă TNM este cuprinsă în următoarele grafice care arată că, pentru lotul 1, indicația cea mai frecventă de LAR s-a pus în cazul stadiului local avansat T3N0M0 (20,4%), urmat de stadiul precoce T2N0M0 (18,5%). ULAR a fost efectuată în aceeași pondere pentru stadiile T2N0M0 și T3N0M0 (5,6%). Rezeecția transanală s-a realizat cu precădere pentru stadiul T2N0M0 (7,4%) (Grafic 3).



Grafic 3: Distribuția cazurilor din lotul 1 în funcție de stadiul TNM

Pentru pacienții din lotul 2, APR a fost efectuată la pacienți în vârstă, cu multiple tare, în stadiul T3N0M0 (15,9%). Operațiile tip Hartmann și anus iliac staâng au fost efectuate pentru tumori extinse loco-regional și la distanță. (Grafic 4).



Grafic 4: Distribuția cazurilor din lotul 2 în funcție de stadiul TNM

În cazul pacienților care au beneficiat de chirurgie radicală cu păstrarea funcției sfincteriene, simptomatologia a fost dominată de apariția rectoragiilor (în 96,3% din

cazuri). Acesta a fost primul semn pentru care pacienții s-au prezentat rapid la medic. Astfel, unele tumori au fost diagnosticate precoce, permițând astfel un tratament radical cu prezervarea sfincterului anal. De asemenea, rectoragii de lungă durată, de intensitate scăzută, care au condus la un grad de anemie, date de tumori avansate loco-regional, au reprezentat un motiv principal pentru prezentarea la medic. În cazul acestor pacienți însă, intervenția chirurgicală s-a limitat la opțiuni chirurgicale la care nu a fost posibilă prezervarea sfincterului anal. În schimb, tulburările de tranzit, ca unic simptom, s-au asociat cu tumori crescute în dimensiuni, cu grade diferite de stenoză a lumenului rectal și cu infiltrare loco-regională importantă. În proporție de 93.2% (valoare semnificativ statistică $p=0.0035$) aceste cazuri au fost candidate pentru operații tip Hartmann, anus iliac stâng sau amputație abdomino-perineală tip Miles.

Din datele studiate, am obținut o asocieră între rata de prezervare a sfincterului anal și rata investigațiilor RMN efectuate (85.2%) care au furnizat informații precise asupra stadializării preoperatorii. În cazul lotului 2, stadiul avansat al tumorii s-a identificat încă de la efectuarea computer-tomografiei (CT) (97,7%), astfel încât nu s-a mai impus efectuarea RMN, aceasta efectuându-se doar la jumătate dintre acești pacienți (52.3%).

Bolile cardio-vasculare asociate au fost distribuite în mod egal pentru cele 2 loturi: 70,4% HTA în lotul cu prezervare, 70,5% HTA în lotul fără prezervare, 60,4% BCI pentru lotul 1, 65,9% pentru lotul 2. Diabetul zaharat de tip II și dislipidemia a fost mai frecventă în lotul cu prezervarea sfincterului anal. Adenomul de prostată, deși mai frecvent în lotul 1 (13%), nu a constituit o contraindicație pentru prezervarea sfincteriană, dar au existat dificultăți tehnice intraoperatorii legate de accesul la câmpul operator. Intervențiile chirurgicale abdominale în antecedentele personale patologice au fost egal distribuite pentru ambele loturi (37% în lotul 1, 36,4% în lotul 2). BMI mai mare de 29 nu a constituit o contraindicație pentru intervenția de prezervare a sfincterului anal (9,1%), dar intervenția chirurgicală a avut un grad de dificultate tehnică crescut. Antecedentele personale neoplazice au fost prezente în cazul a 3 pacienți din lotul 1 și la 2 pacienți din lotul 2.

Pentru pacienții studiați am remarcat o creștere a valorii CEA în lotul 2 (43,2%), fiind asociat cu tumori avansate loco-regional. De asemenea, markerul CA 19-9 este mai puțin crescut în lotul 1 (57,4%) și mai elevat (61,%) în lotul cu tumori avansate care beneficiază de amputație sfincteriană.

În studiul analizat, o pondere mai ridicată a anemiei preoperatorii au avut-o pacienții care au beneficiat de intervenții fără preservarea sfincterului anal (34,1% comparativ cu 24,1% pacienții din lotul 1). Intervențiile de mare amploare, mutilante, cu pierderi sanguine crescute, din lotul 2 s-au asociat cu o rată de 77,3% de anemie postoperatorie ($p=0,025$), iar intervențiile de preservare a sfincterului anal, pentru tumori ulcerate, cu anemie perioperatorie, s-au asociat cu o rată de 55,6% de anemie postoperatorie. În lotul 1, anemia postoperatorie a fost asociată în proporție de 35,2% cu stadiul T3 și 16,7% cu stadiul T2 ($p=0,076$) și a fost considerat factor de risc de fistulă anastomotică în proporție de 100%. Pentru lotul 2, anemia postoperatorie s-a asociat cu stadiul T3 în proporție de 40,9%, mai crescut decât în lotul 1, iar cu stadiul T4 în procent de 20,5%. Doar 11,4% din cazurile cu anemie postoperatorie au dezvoltat recidivă locală, existând studii care arată o asociere între anemia perioperatorie și riscul crescut de recurență locală.

Prin efectul de "downstaging" sau "downsizing" tumoral pe care îl poate produce, permite efectuarea intervenției chirurgicale de preservare a sfincterului anal și în cazuri inițial local avante. Pentru pacienții studiați, a existat o pondere mai ridicată a pacienților care au beneficiat de radioterapie preoperatorie în lotul 2 (79.5%) comparativ cu lotul 1 (75.9%). În lotul 1, radioterapia neoadjuvantă a fost indicată în 22 (40,7%) de cazuri în stadiul pT3, 20 (37,0%) cazuri în stadiul pT2 și 3 (5,5%) cazuri în stadiul pT1. În lotul 2, radioterapia neoadjuvantă a fost efectuată la 18 (40,1%) pacienți în stadiul pT3, 9 (20,4%) pacienți în stadiul pT4, 7 (15,9%) pacienți în stadiul pT2 și 1 (2,3%) pacient în stadiul pT1 (Grafic 13, 14). Datele obținute întăresc ideea că, în condițiile prezentării în stadii avansate, eficiența radioterapiei este limitată, motiv pentru care, în continuare, un număr crescut de cazuri sunt supuse intervențiilor chirurgicale radicale mutilante cu stomă definitivă (65,9% APR, $p=0,010$). Chimioterapia a fost asociată radioterapiei neoadjuvante în mod similar pentru cele 2 loturi (45.3% în lotul 1 comparativ cu 47.7% în lotul 2).

Caracteristicile histopatologice reprezintă unul dintre factorii esențiali în stabilirea prognosticului și supraviețuirii pacienților cu neoplasm rectal mediu și inferior. Poate mai mult decât terapia neoadjuvantă și intervenția chirurgicală aplicată, genetica și histologia tumorală stabilesc cursul evoluției bolii acestor pacienți. Tumorile agresive se asociază cu ritm de creștere crescut, cu invazie loco-regională ridicată, cu rată de recidivă locală și diseminare la distanță crescute. Tumorile stenozante sunt semnificativ crescute în lotul 2,

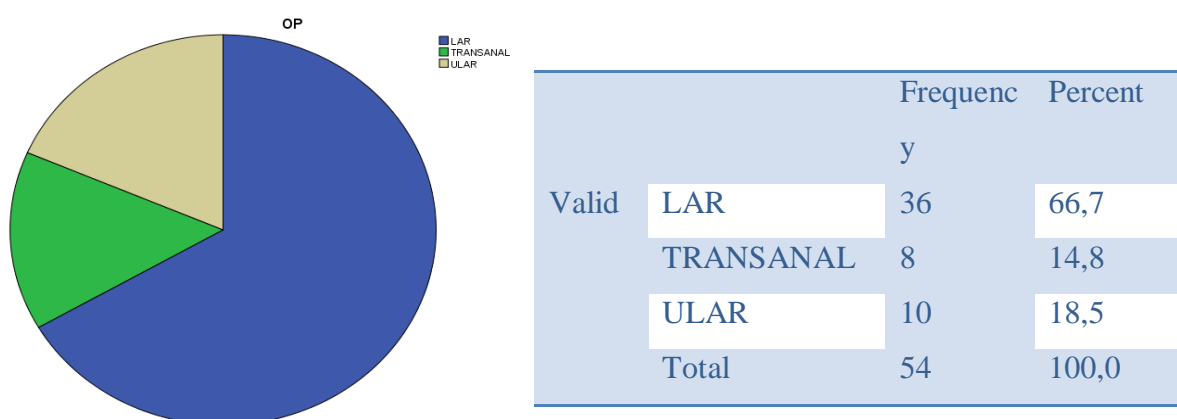
fără prezervare sfincteriană (65.9%, comparativ cu 29.6% în lotul 1). În schimb, formele vegetante au avut proporție relativ asemănătoare (53,7% lotul 1, respectiv 65,9% lotul 2). Aceeași proporție se păstrează pentru forma macroscopică ulcerată (20,4% pentru lotul 1, respectiv 34,1% pentru lotul 2), forma infiltrativă (53,7% pentru lotul 1, respectiv 47,7% pentru lotul 2). Tumorile ulcerate, însoțite se rectoragii și anemie, invazive locoregional au beneficiat de colostomă permanentă în proporție de 30,2%, comparativ cu 16,7% care au beneficiat de prezervarea sfincterului anal.

În studiul analizat, am obținut date semnificative statistic ($p=0.022$, Pearson Chi-square 9.649) ce asociază intervențiile chirurgicale de prezervare sfincteriană cu adenocarcinoamele bine diferențiate G1 (64.8%) și mediu diferențiate G2 (29.6%). Tumorile avansate, propuse pentru intervenții fără prezervare sfincteriană sunt asociate cu rată crescută de infiltrare a marginii circumferențiale (25%). Datele sunt semnificative statistic ($p=0.002$) și pot fi baza unei explicații legate de evoluția postoperatorie grevată de complicații locale în aceste cazuri. Infiltrarea tumorală în seroasă este asociată semnificativ cu tumori rectale avansate care au fost supuse intervențiilor chirurgicale fără prezervarea sfincterului anal (68,2%), $p=0,07$, comparativ cu operația de prezervare a sfincterului anal (40,7%). Infiltrarea în mucoasă a fost asociată în proporție de 51,9% cu intervențiile chirurgicale de prezervare a sfincterului anal, comparativ cu 34,1% asociere cu intervențiile fără prezervare. Datele obținute au evidențiat o asociere între caracterul mai puțin invaziv al tumorii (invazia în mucoasă) cu intervenția curativă cu anastomoză colo-rectală (25,9%, $p=0,026$). Invazia perineurală și limfovasculară au avut valori ne semnificative ce nu au evidențiat o asociere legată de indicația chirurgicală: invazie perineurală 3,7% în lotul 1, comparativ cu comparativ cu 6,8% în lotul 2, invazie limfovasculară 1,9% în lotul 1, 9,1% în lotul 2. Din analizele histopatologice studiate, am obținut o asociere semnificativ statistică de 25,0% ($p=0,02$) între invazia marginii circumferențiale și tipul de intervenție chirurgicală. Astfel, invazia marginii radiale a fost preponderent prezentă în lotul 2, fiind asociat cu tumorile agresive locoregional ce au impus intervenții chirurgicale mutilante, radicale sau doar paleative.

Pentru lotul 1 au fost examinați un număr mediu de 12,06 ganglioni (minim 1 ganglion, maxim 50). Numărul mediu de ganglioni invadați tumoral a fost de 2,52 ganglioni (minim 0 ganglioni, maxim 46 de ganglioni). Pentru lotul 2 au fost excizați un număr mediu de 11,97 ganglioni (minim 2 ganglioni, maxim 42 de ganglioni) mezorectali

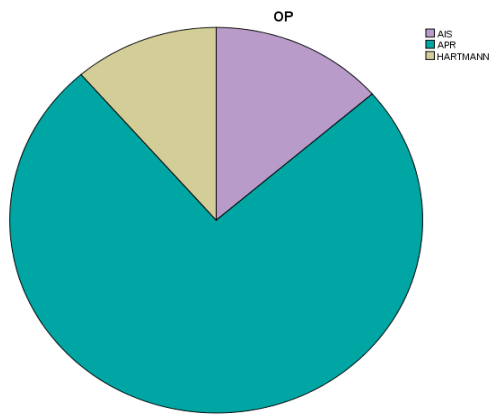
și au fost invadați tumoral un număr mediu de 3,89 ganglioni (minim 0, maxim 41 de limfoganglioni). Este de remarcat faptul că au fost respectate recomandările ghidurilor internaționale în ceea ce privește excizia unui număr minim de 12 ganglioni mezorectali. Stadiile avansate loco-regional s-au însoțit de un număr mai crescut de ganglioni invadați, motiv pentru care decizia de intervenție chirurgicală radicală cu amputație de rect a fost optim aleasă.

Intervenții mutilante, radicale sau paleative de tipul amputației abdomino-perineale, celiotomiei exploratorii cu anus iliac stâng definitiv sau operația tip Hartmann au fost realizate preponderent pentru cazurile în stadii avansate (84.1%, p=0,004). O explicație ar putea fi gradul de educație medicală deficitară, iar în lipsa programelor de screening pacientul se prezintă tardiv, la momentul apariției simptomelor de tipul rectoragiilor, tulburărilor de tranzit sau scăderii ponderale. În lotul 1, cea mai frecventă intervenție de preservare a sfincterului anal a fost rezechția rectală anterioară joasă cu anastomoză colo-rectală mecanică (66,7%) alături de rezechția rectală anterioară ultrajoasă cu anastomoză colo-anală (18,5%). Rezechția tumorală transanală a fost o opțiune pentru cazuri selecționate (14,8%) (Tabel 1, Grafic 5).



Tabel 1, Grafic 5 : Distribuția tipurilor de intervenții chirurgicale în lotul 1

În lotul 2, tumorile avansate loco-regional au beneficiat de amputație abdomino-perineală tip Miles în proporție de 75%. Cazurile depășite au fost tratate paleativ cu colostomă terminală în 13,6% din cazuri și, respectiv radical prin operație tip Hartmann în 11,4% din cazuri (Tabel 2, Grafic 6).



		Frequency	Percent
Valid	AIS	6	13,6
	APR	33	75,0
	HARTMAN	5	11,4
N			
Total		44	100,0

Tabel 2, Grafic 6: Distribuția tipurilor de intervenții chirurgicale în lotul 2

În lotul 1, cele mai multe rezecții rectale anterioare s-au efectuat pentru tumori în stadiul pT3 (42,6%, $p=0,005$), existând astfel o asociere statistică între tipul intervenției chirurgicale și stadiul tumoral.

Rezecția transanală a fost efectuată în cazul a 5 femei (5,1%) și 3 bărbați (3,1%) cu neoplasm rectal inferior. Simptomatologia a fost predominantă de apariția tulburărilor de tranzit și a rectoragiilor. Pacienți supuși abordului local transanal au fost atent selecționați, aceștia încadrându-se în categoria de vârstă 69-85 de ani, cu multiple tare majore (boli cardio-vasculare, boli renale cronice, boli imunodeprimante). Stadiul tumoral abordat a fost stadiul Tis în 1 caz (1,0%), stadiul T1 în 2 cazuri (2,0%), stadiul T2 în 5 cazuri (5,1%). Jumătate din pacienți au beneficiat de radioterapie neoadjuvantă, cealaltă jumătate fiind abordate chirurgical ca prima intenție terapeutică ($p=0,003$). Analiza histopatologică a evidențiat adenocarcinom bine diferențiat în 5 cazuri (5,1%), mediu diferențiat în 1 caz (1,0%) și adenocarcinom "in situ" în 1 caz (1,0%). Au existat 3 recidive locale după rezecția transanală.

Rezecția rectală anterioară joasă cu anastomoză colo-rectală mecanică a fost, în lotul 1, intervenția chirurgicală de elecție pentru prezervarea sfincterului anal (66,7%, 36 cazuri). S-a efectuat preponderent pentru tumori T3 (42, 6%) și T2 (22,2%), precum și 1 caz în stadiul T1 (1,9%). Localizarea tumorilor a fost predominantă în treimea medie a rectului (50%, 27 de cazuri), ce au beneficiat de radioterapie neoadjuvantă în 31 de cazuri, 57,4%, asociată cu chimioterapie în 20 de cazuri, 37%. Rezecția rectală anterioară joasă a fost precedată de realizarea colostomei temporare în 5,6% (3 cazuri). Abordul laparoscopic a fost inițiat la 2 pacienți (3,7%). Ileostomia de protecție s-a realizat mai mult de jumătate din pacienții cu LAR (16 cazuri). Rata de recidivă locală tumorală după LAR a fost de

13,9% (5 cazuri) pentru care s-a efectuat amputație abdomino-perineală. Toate fistulele anastomotice din lotul studiat au apărut după rezecție rectală anterioară joasă.

Lotul studiat a inclus 10 (18,5%) pacienți care au beneficiat de **rezecție rectală anterioară ultrajoasă cu anastomoză colo-anală**, 6 bărbați și 4 femei, pentru 5 tumori T2, 2 tumori T1 și 3 tumori T3. Vârsta pacienților care au beneficiat de ULAR a fost cuprinsă între 46 și 65 de ani. Localizarea la nivelul rectului inferior a fost predominantă (9 pacienți). Stadializarea preoperatorie a fost realizată prin investigația RMN pelvin și CT abdominal la toți pacienții. Toți pacienții au beneficiat de radioterapie neoadjuvantă. Anastomoza colo-anală termino-terminală a fost protejată de ileostomie în cele 10 cazuri. Intervenția chirurgicală a fost prin abord laparoscopic în 3 cazuri. Complicațiile au constat în fistulă rectovaginală (1 caz), dermatită peristomală (1 caz), stenoză anastomotică (1 caz), ocluzie intestinală precoce prin volvulus intestinal (1 caz), ocluzie intestinală tardivă prin aderențe peritoneale (1 caz). Au existat 2 cazuri de recidivă locală tumorală la care a necesitat amputație abdomino-perineală. Din punct de vedere histopatologic, tumorile au fost de tipul adenocarcinomului bine diferențiat G1. Tratamentul chimioterapic adjuvant a fost aplicat în 6 cazuri.

Excizia totală de mezorect (ETM) a fost efectuată 43 (79,6%) de cazuri în lotul 1: în toate cazurile de ULAR (10 cazuri) și 33 de cazuri de LAR. În lotul 2 au fost efectuate 30 (68,2%) de cazuri de ETM. de APR. Excizia parțială de mezorect (EPM) a fost realizată, din cauza fibrozei stranse postradice și a extensiei tumorale, în 3 cazuri în lotul 1 (3 cazuri LAR) și 6 cazuri în lotul 2 (3 cazuri APR și 3 cazuri operație Hartmann).

Respectând planul avascular embriologic, rectul și mezorectul se excizează "en-bloc", sub forma unui specimen cilindric, cu foița mezorectală intactă, cu mezorect ce conține toate lanțurile limfovaskulare nelezate.

Din totalul cazurilor, 5 (5,1%) intervenții de preservare a sfincterului anal au fost abordate laparoscopic (2 femei cu LAR, 2 femei cu ULAR și 1 bărbat cu ULAR).

Ileostomia de protecție a fost practică în cazuri selecționate, pe baza criteriilor atât obiective (cu cât anastomoza este mai joasă, cu atât ileostomia este mai prezentă, radioterapie preoperatorie, pacienți fără comorbidități majore), cât și subiective (dorința expresă a unor pacienți pentru lipsa stomiei).

Pentru lotul cu prezervare sfincteriană, a existat o proporție relativ egală pentru preferința pentru ileostomie de protecție (26 de cazuri, 48,1%), comparativ cu cazurile fără ileostomie temporară (28 de cazuri, 51,9%). Opțiunea pentru ileostomă temporară a fost bazată pe numeroși factori ce țin de vârstă, sex, comorbidități, echilibru hemodinamic, gradul de invazie tumorală, tratamentul neoadjuvant aplicat, tipul de intervenție chirurgicală și acordul pacientului. Refuzul categoric al pacientului, împotriva recomandărilor insistente ale medicului curant, în condițiile asumării riscurilor postoperatorii a constituit un argument important în strategia terapeutică.

Dintre cazurile cu ileostomie de protecție, ponderea sexului masculin a fost mai ridicată (17 cazuri, 31,5%) față de sexul feminin (9 cazuri, 16,7%). Cel mai frecvent, stoma temporară a fost montată în stadiul T3 (24,1%) și stadiul T2 (18,5%), toate cazurile fiind iradiate preoperator (48,1%, $p=0,002$). În funcție de localizarea tumorii, ileostomia de protecție a fost mai des aplicată pentru tumorile de rect inferior (25,9%) comparativ cu intervențiile pentru tumori rectale mijlocii (22,2%). Toate rezecțiile rectale ultrajoase au fost însoțite de stoma temporară și aproximativ jumătate dintre rezecțiile rectale joase cu anastomoză colo-rectală au fost completate cu ileostoma de protecție (16 cazuri).

În cadrul lotului de pacienți care au beneficiat de tehnici de prezervare a sfincterului anal s-au identificat 10 cazuri (18,5%) cu recidivă locală: 5 cazuri (9,3%) după rezecții rectale anterioare cu anastomoză colo-rectală, 2 cazuri (3,7%) au apărut pe locul anastomozei colo-anale după rezecția rectală ultrajoasă, iar 3 cazuri (5,6%) de recurență locală au fost identificate după rezecția locală transanală. Dintre pacienții lotului 2 au existat 5 cazuri (11,4%) de recidivă locală: 3 cazuri (6,8%) după APR și 2 cazuri (4,6%) după rezecție Hartmann.

Recidiva locală a fost asociată în lotul 1 în proporție de 13,0% cu stadiul tumoral pT3 și în 5,6% cu stadiul pT2. Jumătate dintre cazurile de recidivă locală s-au dezvoltat după rezecții rectale anterioare joase (9,3%, 5 cazuri) care au beneficiat de radioterapie neoadjuvantă (14,8%, 8 cazuri), dar fără asociere de chimioterapie preoperatorie (7,4%, 4 cazuri). Nivelul markerului tumoral CA 19-9 a fost crescut inițial la 13,0% dintre pacienții care au dezvoltat recidivă locală tumorală. Dintre comorbidități, boala cardio-vasculară a fost considerată un factor de risc în proporție de 13,2% pentru apariția recidivei tumorale

în lotul 1. Caracteristicile histo-patologice nu au fost asociate semnificativ cu riscul de recidivă locală după chirurgia de prezervarea a sfincterului anal.

Pentru lotul 2, recidiva locală tumorală s-a dezvoltat cu precădere după tumori în stadiul pT3 (6,8%, 3 cazuri) care au beneficiat de amputație abdomino-perineală în 6,8%, în ciuda radioterapiei neoadjuvante efectuate în 9,1% din cazuri și a chimioterapiei în 6,8% din cazuri. Nivelul markerilor tumoral CEA și CA 19-9 au fost crescuți în proporție de 9,1% (4 cazuri, $p=0,077$). Bolile cardiovasculare, antecedentele chirurgicale abdominale însoțite de aderențe multiple și dificultăți de disecție s-au însoțit de o rată de 6,8% de recidivă locală tumorală. Tumorile invazive locoregional au avut o rată crescută de recurență locală (6,8% margini radiale invadate, 11,4% invazie în seroasă).

În lotul pacienților care au beneficiat de tehnici de prezervare sfincteriană, au existat 4 cazuri (7,4%) de fistulă anastomotică cu debit redus. Dintre aceștia, raportul sex masculin:sex feminin a fost de 3:1. Toate cazurile de fistulă anastomotică au apărut după tumori avansate loco-regional (2 cazuri stadiul pT3N0M0, 1 caz stadiul pT3N1M, 1 caz stadiul pT3N2M0) care au beneficiat de rezecție rectală anterioară cu anstomoză colo-rectală mecanică. Localizarea inițială a tumorii a fost la nivelul rectului inferior pentru 1 caz și la nivelul rectului mijlociu pentru celelalte 3 cazuri.

Depresia hematologică dată de prezența anemiei a fost întâlnită la jumătate din pacienții cu fistulă anastomotică. Singurul marker acceptat în urmărirea prognosticului, CEA, a fost crescut într-un singur caz de FA. În schimb, markerul nespecific CA 19-9 a fost crescut în cazul a 3 pacienți. Din punct de vedere histopatologic, majoritatea tumorilor au fost invadante în seroasă (3 cazuri), dar fără invazie perineurală sau limfovaculară. Majoritatea fisulelor anastomotice (3 cazuri) au apărut după rezecții rectale fără ileostomă de protecție.

Jumătate dintre pacienții cu prezervare sfincteriană (51.9%) au continuat tratamentul cu polichimioterapie adjuvantă și doar 4 pacienți (7.4%) au urmat radioterapie locală, mai ales după apariția recidivelor anastomotice. În mod similar, 43.2% dintre pacienții din lotul non-prezervare de sfincter anal au beneficiat de chimioterapie adjuvantă. Un număr de 4 pacienți (9.1%) care au dezvoltat recidivă pelvină după amputație abdomino-perineală (3 pacienți) și rezecție Hartmann (1 pacient) au urmat radioterapie ca tratament al recurenței locale.

Pacienții din lotul 1 au fost urmăriți pe o perioadă medie 17,5 luni (minim 1 lună, maxim 46 luni). Pacienții din lotul 2 au avut o urmărire postoperatorie medie de 12,9 luni (minim 0,5 luni, maxim 45 luni). Perioada de urmărire postoperatorie a fost mai mare la pacienții din lotul 1 comparativ cu pacienții din lotul 2 ($p=0,054$), posibil prin supraviețuirea mai îndelungată a pacienților cu intervenții chirurgicale de preservare a sfincterului anal. În cazul unor pacienți selecționați (cel mai probabil pe criterii de disponibilitate economică) au fost efectuate testări genetice pentru genele specifice cancerului colorectal KRAS, NRAS, identificându-se testări pozitive în cazul a 3 pacienți.

Pentru pacienții din lotul studiat, 4 (9,1%) pacienți cu anus iliac stâng terminal și 1 pacient (1,0%) din lotul 1 au decedat în perioada imediat postoperatorie. Cauzele au fost multiple: pacient tarat, vârsta înaintată, tumori avansate loco-regional, ocluzie intestinală mecanică sau dinamică, insuficiența multiplă de organe. Din punct de vedere al supraviețuirii, nu s-au înregistrat diferențe semnificative pe toată perioada de urmărire pentru cele 2 loturi.

Capitol 3. Analiza statistică a chestionarelor de calitatea vieții a pacienților cu neoplasm rectal mediu și inferior situat

Scopul acestui studiu este de a evalua calitatea vieții pacienților cu neoplasm rectal mediu și inferior, în funcție de strategia chirurgicală abordată.

Obiectivele studiului sunt:

1. Evaluarea calității vieții pacienților supuși intervențiilor chirurgicale de preservarea a sfincterului anal comparativ cu pacienții supuși intervențiilor chirurgicale fără preservare a sfincterului anal
2. Evidențierea avantajelor preservării sfincterului anal în neoplasmul rectal distal.

Motivația studiului

În ciuda faptului că incidența cancerului rectal este în continuă creștere, nu este încă conturat un tablou complet asupra calității vieții acestor pacienți și a efectelor tratamentului multidisciplinar la care sunt supuși.

Într-un studiu extins, publicat în 2005, al Cochrane Colorectal Cancer nu s-a putut confirma cu tărie superioritatea rezecției rectale anterioare față de amputația abdomino-perineală din punct de vedere a calității vieții (47).

Pornind de la această idee, obiectivul acestui studiu este de a stabili dacă, pentru lotul analizat, calitatea vieții pacienților care au beneficiat de preservare a aparatului sfincțierian este superioară calității vieții pacienților cu colostomă definitivă.

Material și metodă:

”European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) a inițiat în 1986 un program de cercetare pentru a evalua calitatea vieții pacienților cu neoplasm implicați în diferite trialuri internaționale (43,45). Formularele omologate pentru studiul calității vieții în cazul pacienților cu neoplasm rectal sunt chestionarele QLQ-C30 și QLQ-CR29, iar chestionarele împreună cu manualul de calcul al scorurilor și valorile de referință sunt disponibile și au fost disponibile ”for academic use” și au fost descărcate de pe site-ul www.eortc.be.

Chestionarul QLQ-C30 (191) conține 30 de întrebări care evaluează pe rând următoarele aspecte legate de evaluarea calității vieții:

Statusul funcțional: fizic (întrebările 1-5), ocupațional (întrebările 6, 7), emoțional (întrebările 21-24), cognitiv (întrebările 20,25), social (întrebările 26, 27).

Statusul simptomelor: dispneea (întrebarea 8), durerea (întrebările 9, 19), fatigabilitate (întrebările 10, 12, 18), insomnia (întrebarea 11), starea apetitului alimentar (întrebarea 13), greața și vărsături (întrebările 14, 15), constipația (întrebarea 16), diareea (întrebarea 17), dificultăți financiare (întrebarea 28).

Statusul global al calității vieții (QoL) (întrebările 29, 30).

Chestionarul QLQ-CR29 (190) conține 35 de întrebări care evaluează 2 categorii de status: statusul funcțional și statusul simptomelor.

Statusul funcțional include următoarele subcategorii: anxietate (întrebarea 43), greutate (întrebarea 44), imagine corporală (întrebările 45-47), funcția sexuală în cazul bărbaților (întrebarea 56), funcția sexuală în cazul femeilor (întrebarea 58).

Statusul simptomelor include următoarele subcategorii: frecvența urinară (întrebările 31, 32), incontinența urinară (întrebarea 33), disuria (întrebarea 34), dureri abdominale (întrebarea 35), dureri perinanale (întrebarea 36), balonări (întrebarea 37), rectoragii și scaun cu mucus (întrebările 38, 39), gura uscată (întrebarea 40), pierderi podoabă capilară (întrebarea 41), modificări de gust (întrebarea 42), flatulența (întrebarea 49), incontinența anală (întrebarea 50), piele iritată (întrebarea 51), frecvența scaunelor (întrebările 52, 53), jenă (întrebarea 54), probleme legate de prezența stomei (întrebarea 55), impotența (întrebarea 57), dispareunie (întrebarea 59).

Evaluarea întrebărilor a fost făcută în funcție de scala tip Likert de la 1 la 4 în acest mod: 1-deloc, 2-puțin, 3-destul de mult, 4- foarte mult. Scorurile ridicate indică o creștere a statusului sănătății globale și a statusului funcțional. În același mod, valorile ridicate ale scalei simptomelor sunt direct proporționale cu intensitatea problemelor de sănătate (191).

Rezultate

Analiza a urmărit studiul comparativ pentru cele 2 loturi (lotul 1- pacienți cu prezervarea sfincterului anal, lotul 2- pacienți fără prezervarea sfincterului anal) din punct de vedere al calității vieții în perioada postoperatorie imediată. Din totalul de 98 de pacienți cu neoplasm rectal mediu și inferior operați în perioada studiată, au fost incluși în studiul calității vieții 93 de pacienți: 53 de pacienți în lotul 1 și 40 de pacienți în lotul 2. Restul de 5 pacienți au decedat în prima lună postoperator. Rezultatele finale au fost împărțite în următoarele categorii:

1. Statusul global al calitatii vietii (QoL)

2. Statusul funcțional

3. Statusul simptomelor

Chestionarul QLQ-C30 a evaluat:

A. Statusul global al calității vieții

Statusul global al calității vieții a fost în medie de 3.2 mai ridicat în cazul pacienților cu prezervare a sfincterului anal (4,88 în lotul 1 comparativ cu 3,80 în lotul 2, $p=0,002$) (Tabel 5).

Group Statistics						
	Lot	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
status_global	Lot 1	53	4.8868	1.25054	.17178	
	Lot 2	40	3.8000	1.95724	.30947	
Independent Samples Test						
t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
						Lower Upper
Status global	3.259	91	.002	1.08679	.33350	.42434 1.74925

Tabel 5: Analiza statistică a statusului global al calității vieții

Starea generală de sănătate în cursul săptămânii trecute a fost apreciată la valoarea de 5 și 6 de către majoritatea pacienților din lotul 1 (36 de pacienți în lotul 1 comparativ cu 12 pacienți în lotul 2).

Cei mai mulți pacienți din lotul 1 au evaluat calitatea vieții în cursul săptămânii trecute la valoare 6 și 7 (23 de pacienți în lotul 1, comparativ cu 10 pacienți în lotul 2) (pe o scală de la 1 la 7, 1 fiind ”foarte proastă” și 7 fiind ”excelentă”).

B. Statusul funcțional

1. Statusul fizic. Statusul fizic este semnificativ statistic mai afectat în lotul cu stoma permanentă comparativ cu lotul cu preservare (1,84 în lotul 1 versus 2,16 în lotul 2, $p=0,002$).

Pacienții purtători de stomă permanentă au avut probleme legate de efortul depus pentru activitățile dificile, cum ar fi căratul unei sacoșe grele sau al unei valize (1,98 în lotul 1 versus 2,52 în lotul 2, $p=0,004$), precum și în timpul unei plimbări lungi (1,90 în lotul 1 versus 2,42 în lotul 2, $p=0,001$). În cadrul lotului cu preservare, vârsta se corelează indirect

slab cu scorul pentru odihnă ($rs=-0.217$ $p=0.05$) și cu scorul pentru activități fizice ($rs=-0.314$, $p=0.022$).

2. Statusul ocupațional. Datele obținute au evidențiat o afectare semnificativ statistică de 1,7 ori mai mare a statusului ocupațional (capacitatea de a realiza activități profesionale, activități zilnice sau pasiuni) pentru pacienții fără prezervarea sfîcterului anal (2,37 în lotul 2 versus 1,97 în lotul 1, $p=0,082$).

3. Statusul emoțional. Nu am observat diferențe semnificative în ceea ce privește statusul emoțional, toți pacienții cu neoplasm rectal distal au fost afectați în egală măsură de prezența bolii și de efectele tratamentului (2,08 în lotul 1 versus 1,98 în lotul 2).

4. Statusul cognitiv. Statusul cognitiv a fost același pentru pacienții celor 2 loturi, fără diferențe semnificativ statistice (1,40 în lotul 1 versus 1,40 în lotul 2).

5. Statusul social. Afectarea vieții sociale s-a realizat în aceeași măsură pentru toți pacienții (1,73 în lotul 1 versus 1,71 în lotul 2), fără diferențe semnificativ statistice. Pentru pacienții din lotul 1, vârsta se corelează moderat cu scorul pentru gradul de impact asupra vieții de familie ($rs=0.276$ $p=0.45$).

C. Scala simptomelor

În cadrul lotului cu prezervare sfîcteriană, vârsta se corelează indirect slab cu gradul durerii ($rs=-0.338$ $p=0.013$) și cu scorul pentru oboseală ($rs=-0.289$, $p=0.036$), pentru că mulți pacienți din lotul 1 sunt activi social și profesional, iar efectele bolii, tratamentul neoadjuvant și tratamentul chirurgical sunt resimțite mai intens.

1. Oboseala. Pacienții celor 2 loturi, indiferent de tipul de intervenție chirurgicală au resimțit în mod egal oboseală, slăbiciune și nevoia de odihnă. (2,27 în lotul 1 versus 2,30 în lotul 2).

2. Greță, vărsături. Sindromul dispeptic (greță, vărsături) a fost mai intens resimțit (semnificativ statistic) la pacienții care au suferit intervenții cu prezervarea a sfîcterului anal (1,42 în lotul 1 versus 1,23 în lotul 2, $p=0,008$). Greța (1,73 în lotul 1 versus 1,32 în lotul 2, $p=0,000$) și pierderea poftei de mâncare (1,94 în lotul 1 versus 1,62 în lotul 2, $p=0,004$) sunt semnificativ statistic modificate în lotul cu prezervarea sfîcteriană. Vărsăturile au avut aceeași medie pentru cele 2 loturi (1,13 în lotul 1 versus 1,15 în lotul 2).

3. Durere. Media valorilor pentru aprecierea durerii și a interferării cu activitățile zilnice a fost asemănătoare pentru cele 2 loturi (2,00 în lotul 1 versus 1,98 în lotul 2).

4. Dispnee. Nu s-au evidențiat diferențe majore semnificativ statistice în ceea ce privește dispneea (1,7 în lotul 1 versus 1,6 în lotul 2).

5. Insomnie. Problemele cu somnul au fost semnalate în mod egal pentru cele 2 loturi (2,0 în lotul 1 versus 2,1 în lotul 2).

6. Inapetență. Datele analizate au arătat o creștere semnificativ statistică a intensității simptomelor în ceea ce privește inapetența (1,9 în lotul 1 versus 1,6 în lotul 2, $p=0,004$) în lotul fără colostomă.

7. Constipație . În cazul constipației, acesta a fost predominant ”deloc ” prezentă în cadrul ambelor loturi (1,9 în lotul 2 și 1,2 în lotul 1).

8. Diaree . Tranzit intestinal accelerat a fost remarcat mai des la pacienții cu colostomă (1,26 în lotul 1 versus 1,57 în lotul 2, $p=0,44$).

9. Dificultăți financiare. Din punct de vedere financiar, starea fizică sau tratamentul medical urmat au creat dificultăți financiare în ambele loturi, cu o tendință mai crescută pentru pacienții cu prezervare sfincteriană (2,73 versus 2,40).

Chestionarul QLQ-CR29 a evaluat:

A. Statusul funcțional:

1. Imaginea corporală. Imaginea corporală a fost afectată la pacienții cu colostomă definitivă de circa 2,5 ori mai mult comparativ cu pacienții cu prezervarea sfincterului anal, cu diferența semnificativ statistică $p=0,013$ (1,84 în lotul 2 versus 1,41 în lotul 1). Pacienții cu stomă au avut probleme de acomodare cu existența pungii colectoare , având sentimentul de degradare a imaginii corporale Pacienții cu colostomă permanentă s-au simțit mai puțin atractivi fizic (1,77 în lotul 2 comparativ cu 1,48 în lotul 1) și mai puțin feminină/masculin ca urmare a tratamentului (1,92 în lotul 2 comparativ cu 1,34 în lotul 1, $p=0,003$).

2. Anxietatea. Există o mai mare anxietate în lotul cu prezervare legată de starea de sănătate din viitor (2,86 în lotul 1 versus 2,57 în lotul 2), însă fără semnificație statistică.

3. Greutatea. Pacienții relatează o stare de îngrijorare mai ridicată pentru greutatea corpului în perioada perioperatorie în lotul cu colostomă permanentă (2,37 versus 2,26), 11 pacienți fiind afectați ”foarte mult” în lotul 2, comparativ cu 4 pacienți în lotul 1.

4. Funcția sexuală (în cazul bărbaților). Pacienții de sex masculin sunt în mod egal interesați de sex, indiferent de prezența sau nu a stomei (2,42 în lotul 1 versus 2,45 în lotul 2), însă există diferențe semnificative ($p=0,028$) în ceea ce privește dificultățile de a menține erecția în lotul cu stoma permanentă (mediană a punctajului de 1,41 în lotul 2 comparativ cu 1,81 în lotul 1, cu o diferență de 0,397). Există o corelație directă slabă între vârsta bărbaților și interesul pentru sex ($r_s=-0.425$ $p=0.15$).

5. Funcția sexuală (în cazul femeilor). Nu se observă diferențe semnificative la pacienții de sex feminin în ceea ce privește activitatea sexuală, dar putem avea în vedere caracterul subiectiv și personal al răspunsurilor care poate sugera o jenă în deschiderea subiectelor de acest gen, mai ales în rândul femeilor. Putem remarca totuși un interes mai scăzut pentru sex (mediana punctajului de 1,08 în lotul 2 versus 1,20 în lotul 1) și un discomfort mai ridicat în timpul activității sexuale (mediana punctajului 1,33 în lotul 2 comparativ cu 1,15 în lotul 1) pentru lotul cu stoma permanentă.

B. Statusul simptomelor include următoarele subcategorii:

1. Frecvența urinară. Urinările frecvente au fost mai des întâlnite în lotul cu stomă, de 2,7 ori mai frecvente comparativ cu lotul cu prezervare sfincteriană (4,60 în lotul 2 versus 3,84 în lotul 1, $p=0,008$), atât în ceea ce privește frecvența urinărilor diurne (1,88 în lotul 1 versus 2,27 în lotul 2, $p=0,007$), cât și frecvența urinărilor nocturne (1,96 în lotul 1 versus 2,32 în lotul 2, $p=0,61$). În cazul pacienților cu conservarea sfincterului anal, media scorului la nicturie este semnificativ statistic mai mare în cazul sexului masculin față de sexul feminin ($f=14,751$, $p=0,0001$).

2. Incontinența urinară. Din datele studiate, nu s-au evidențiat diferențe semnificativ statistice în ceea ce privește incontinența urinară (1,59 în lotul 1 versus 1,62 în lotul 2). În cadrul lotului cu prezervare, vârsta se corelează indirect slab cu scorul tulburărilor urinare precum incontinența urinară ($r_s=0.286$ $p=0.39$) și cu scorul pentru disurie ($r_s=0.406$, $p=0.003$). Date semnificativ statistice au fost obținute în ceea ce privește corelația cu vârsta a incontinenței urinare la pacienții cu prezervare sfincteriană, simptomatologia fiind pregnantă la pacienții de sex masculin comparativ cu pacienții de sex feminin ($f=16,823$, $p=0,0001$).

3. Disuria. Disuria a constituit un simptom cu frecvență ”deloc” sau ”puțin” resimțită de pacienții ambelor loturi (1,78 în lotul 1 versus 1,57 în lotul 2).

4. Dureri abdominale. Datele au evidențiat intensitatea redusă a durerilor abdominale postoperatorii în ambele loturi (1,82 în lotul 1 versus 1,80 în lotul 2), dar o corelare directă slabă între vârsta pacienților din lotul 2 cu durerile abdominale ($rs=0.333$ $p=0.036$).

5. Dureri perinanele. Dureri perineale au fost mai reduse în lotul cu preservare (1,71 în lotul 1 versus 2,22 în lotul 2, $p=0,005$), datorită detaliilor tehnice ale intervenției chirurgicale.

6. Balonări. Meteorismul abdominal a fost resimțit în mică sau moderată măsură în mod egal, indiferent de tipul intervenției chirurgicale (1,94 în lotul 1 versus 1,92 în lotul 2).

7. Rectoragii și scaun cu mucus. Cumulat, scaun cu sânge și cu mucus a fost obiectivat în mod egal în cele 2 loturi (1,65 în lotul 1 versus 1,66 în lotul 2).

8. Gura uscată. Efectele secundare la radiochimioterapia neoadjuvantă, senzația de gură uscată a fost corelată cu vârsta pacienților din lotul 1 ($rs=0.321$ $p=0.020$).

9. Pierderi podoabă capilară. Pierdera podoabei capilare (1,21 în lotul 1 versus 1,17 în lotul 2) s-a întâlnit ”deloc” sau ”puțin” în ambele loturi.

10. Modificări de gust. Tulburările de gust (1,61 în lotul 1 versus 1,37 în lotul 2) au fost resimțite mai intens la pacienții din lotul cu preservarea a sfincterului anal.

Probleme legate de prezența/nu stomei:

11. Flatulența. Majoritatea pacienților cu stomă au fost afectați de emisiilor spontane neintenționate de gaze/flatulență în pungă de anus.

12. Incontinența anală. Am constatat o corelație directă slabă între vârsta pacienților și gradul de îngrijire a stomei, obiectivată prin scurgeri din pungă de anus ($rs=0.455$ $p=0.03$).

13. Piele iritată. Prezența colostomei a provocat iritații ale pielii ”destul de mult” și ”foarte mult” la majoritatea pacienților (15 pacienți, respectiv 2 pacienți).

14. Frecvența scaunelor. Necesitatea schimbărilor pungilor de colostomă pe timp de zi a fost ușor mai crescută comparabil cu perioada nopții.

15. Jenă. Pacienții cu stomă se simt jenați de prezența pungii de colectare în mare (11 pacienți, 27,5%) și foarte mare (10 pacienți, 25%) măsură.

16. Probleme legate de prezența stomei. Probleme legate de purtarea pungii de colostomă au fost resimțite ”puțin” în 15 cazuri, 37,5% și ”destul de mult” în 10 cazuri, 25%.

Pentru pacienții **fără colostomă**, simptomatologia legată de tranzitul intestinal și peristaltica intestinală a evidențiat emisii spontane neintenționate de gaze/flatulență pe anus ”deloc” sau ”foarte puțin”, fără iritarea anusului sau peristaltism accelerat și deranjant în timpul zilei și al nopții la majoritatea pacienților, cu ușoară/sau deloc jenă legată de mișcările intestinale resimțite.

17. Impotența. Interesul pentru sex este prezent în mod egal pentru cele 2 loturi, însă dificultățile de a menține erecția sunt semnificativ statistic modificate ($p=0,028$) de prezența stomei permanentă (mediană a punctajului de 1,41 în lotul 2 comparativ cu 1,81 în lotul 1, cu o diferență de 0,397).

18. Dispareunie. În cazul femeilor a fost apreciat un interes mai scăzut pentru activitatea sexuală (mediana punctajului de 1,08 în lotul 2 versus 1,20 în lotul 1) și un grad mai ridicat de dispareunie pentru lotul cu stoma permanentă (mediana punctajului 1,33 în lotul 2 comparativ cu 1,15 în lotul 1).

Concluzii ale studiului calității vieții:

Statusul global al calității vieții este crescut de 3,2 ori pentru lotul cu preservare a sfîcterului anal față de lotul cu stomă permanentă ($p=0,002$).

Evaluarea funcțională a evidențiat un **status fizic, status ocupațional și imaginea corporală** semnificativ mai bune pentru lotul 1.

Statusul emoțional (încordare, irascibilitate, depresie), cognitiv (concentrare, amintire) și social (viața de familie, viața sociale) în mod egal ”deloc” și ”puțin” afectat pentru cele două loturi; pacienții se simt la fel se puțin atractivi fizic. Există o corelație între vârstă și gradul de impact asupra vieții de familie pentru pacienții din lotul 1, mulți dintre acești pacienți fiind tineri, activi social și profesional.

Pacienții cu preservare sunt mai **anxioși și își fac probleme legate de viitor** mai des. Probleme legate de **scăderea ponderală** o au pacienții cu stomă. **Dificultățile**

financiare rezultate de prezența bolii și a tratamentului sunt în mod egal prezente în viața pacienților.

Interesul sexual al bărbaților este constant, însă au mai multe probleme legate de erecție, existând corelații directe între vârsta bărbaților din lotul cu prezervare sfincteriană și sex.

Interesul femeilor pentru activitatea sexuală este ușor mai scăzut în lotul cu stomă, cu discomfort mai crescut în timpul actului sexual.

Evaluarea simptomelor a evidențiat:

Tulburări gastrointestinale și respiratorii: Dureri abdominale reduse, meteorism scăzut sau moderat, scaun cu sânge și mucus sunt simptome în mod egală măsură resimțite de către pacienții ambelor loturi. Greața, vărsăturile și inapetența sunt semnificativ statistic modificate în lotul cu prezervare. Modificările de tranzit intestinal sunt mai intense în lotul cu stomă, simptome legate de toxicitatea post-terapie neoadjuvantă. Majoritatea pacienților din ambele loturi nu au avut ”deloc” probleme cu respirația. **Durerile abdominale** au fost corelate cu vârsta la pacienții cu colostomă. **Durerile perianale/perineale** sunt reduse la pacienții cu prezervare sfincteriană.

Tulburările urinare: urinări frecvente diurne și nocturne au fost predominante în lotul pacienților cu stomă. Nu au existat diferențe în ceea ce privește incontinența urinară și disuria. Există o corelare între vârstă și incontinența urinară și nicturia la bărbații cu colostomă definitivă, și o corelare cu incontinența urinară și disuria la pacienții din lotul 1. Nicturia și incontinența urinară sunt semnificativ mai accentuată la bărbații din lotul 1 comparativ cu femeile.

Efectele secundare la radiochimioterapia neoadjuvantă: pacienții cu stomă au resimțit mai mult gura uscată, dar nu și pierderea podoabei capilare sau tulburările de gust.

Alte tulburări: Nevoia de odihnă, starea de oboseală și slăbiciune, problemele cu somnul au fost resimțite în mod egal pentru toți pacienții, însă există o corelație între vârstă și necesitatea de odihnă, gradul durerii și gradul de oboseală pentru pacienții cu prezervarea sfincterului.

Probleme legate de prezența stomei: au fost resimțite emisiile spontane, neintenționate de gaze în pungă colectoare, cu iritație intensă a pielii din jurul stomei, ce au necesitat schimbarea pungii mai des pe timpul zilei, acești pacienți în perioada de acomodare cu prezența pungii colectoare au fost jenați de prezența acesteia.

Pacienții **fără colostomă** nu au avut probleme, sau au avut probleme de intensitate redusă legate de mișcările intestinale, frecvența scaunelor, iritația perinală sau flatulența neintenționată.

Pornind de la aceste date, consider utilă necesitatea integrării terapiei psihologice în strategia terapeutică a cancerului rectal jos situat. Prezența și consilierea de către un terapeut specializat în dispozitivele de stomă sunt utile și necesare pentru acești pacienți.

Acest tip de studii ce apreciază calitatea vieții unui pacient neoplazic în funcție de strategia terapeutică aleasă sunt extrem de utile pentru aprecierea eficienței terapeutice, a îmbunătățirii tehnicilor și schemelor de tratament, cu scopul final de a scădea morbiditatea și mortalitatea globală.

În urma analizei pacienților incluși în studiu, am elaborat câte un profil al pacientului cu neoplasm rectal mediu și inferior care a fost tratat chirurgical cu prezervarea sfîcterului anal în Clinica Chirurgie a Spitalului Clinic Colțea în perioada 2012-2016, precum și un profil ideal al pacientului care să beneficieze de chirurgie de prezervare a sfîcterului anal.

Profil al pacientului care a beneficiat de tratament chirurgical cu prezervarea sfîcterului anal - în lotul studiat întrunește următoarele aspecte:	Profilul optim al pacientului care poate beneficia de tratament chirurgical cu prezervarea sfîcterului anal- întrunește următoarele condiții:
- Clinica de Chirurgie Colțea are în componență chirurși cu specializare în chirurgie colo-rectală oncologică	- centru specializat de chirurgie colo-rectală
- strategia terapeutică este stabilită de o echipă multidisciplinară (comisia oncologică)	- strategia terapeutică stabilită de către o echipă multidisciplinară

- neoplasm rectal mediu în stadiul local avansat T3	- pacient cu neoplasm rectal inferior sau mediu în stadiu precoce T1-T2
- stadializare preoperatorie pe baza tușeului rectal, CT abdominal și, în anumite cazuri, RMN pelvis	- stadializare preoperatorie precisă și completă, realizată pe baza datelor clinice (simptome și semne) și paraclinice (tușeu rectal, ecografie transrectală, RMN pelvis, CT abdomen, torace, cerebral, manometrie ano-rectală)
- recunoașterea și compensarea factorilor de risc pentru apariția complicațiilor, recunoașterea pacienților cu risc	- recunoașterea și compensarea factorilor de risc pentru apariția complicațiilor, recunoașterea pacienților cu risc
- a beneficiat de terapie neoadjuvantă	- beneficiază de radio-chimioterapie neoadjuvantă
- tratamentul chirurgical de preservare a sfincterului anal: rezeecție rectală anterioară joasă cu anastomoză colo-rectală prin sutură mecanică, rezeecție rectală anterioară ultrajoasă cu anastomoză colo-anală, rezeecție tumorală locală transanală, respectând principiile oncologice	- tratamentul chirurgical oncologic optim, disponibilitatea dispozitivelor de sutură mecanică, instrumente pentru chirurgie clasică și laparoscopică
- beneficiază de avantajele chirurgiei minim-invazive laparoscopice	- chirurgie laparoscopică/robotică
- beneficiază de terapie adjuvantă	- beneficiază de terapie adjuvantă
- monitorizare oncologică postoperatorie	- monitorizare oncologică postoperatorie intensivă
	- este diagnosticat prin programe naționale de screening
	- calitatea vieții- chestionare standardizate
	- testarea genetică este standardizată

Avantajele intervențiilor chirurgicale de preservare a sfincterului anal:

- intervenție radicală, în limite oncologice
- rată de morbiditate, mortalitate scăzută
- recuperare mai rapidă
- reintegrare socială mai rapidă
- continența anală păstrată
- sutura mecanică este o metodă sigură, ce asigură o capsare uniformă, completă, fără afectarea vascularizației, cu consum de timp redus intraoperator, ce asigură o anastomoză "tension-free", necesită instrumente și pregătire chirurgicală specifice
- excizia totală de mezorect asigură principiul oncologic al intervenției chirurgicale, ceea ce reprezintă "gold-standard"-ul în chirurgia rectală
- supraviețuirea, prognosticul și calitatea vieții crescute

Factorii ce determină strategia terapeutică în neoplasmul rectal mediu și inferior situat pot fi clasificați în 3 categorii:

1. Factori legați de tumoră:

- localizarea tumorii față de linia anorectală
- stadiul tumoral
- caracteristicile histo-patologice: gradul de diferențiere tumorală, invazia marginii circumferențial, invazia extramurală, invazia perineurală și limfovaculară, aspectul macroscopic al tumorii
- diagnosticul tumorii prin examen clinic, tușeu rectal, colonoscopie flexibilă și/sau rectoscopie rigidă cu biopsie tumorală și examen histo-patologic, ultrasonografie endoscopică

- RMN pelvin cu substanță de contrast pentru aprecierea tumorii și relației acesteia cu structurile adiacente, CT abdominal, toracic, cerebral pentru stadializare

2. Factori legați de pacient:

- BMI, comorbidități

- sexul, vârsta

- anumite condiții ce pot împiedica capacitatea de îngrijire a stomei (pacienți singuri, fără familie, tulburări psihiatrice grave, boli articulare mutilante, cecitate, pacienți fără locuință permanentă)

3. Factori legați de tratament

- centre specializate în chirurgia rectală

- existența echipei multidisciplinare ce realizează stadializarea corectă și completă și stabilește strategia terapeutică

- disponibilitatea tehnologiilor de sutură mecanică și a instrumentelor de sigilare și secționare performante

- tipul intervenției chirurgicale

- terapia neoadjuvantă

- asistență specializată în terapia stomei

- terapia adjuvantă

- existența programelor naționale de screening

CONCLUZII

1. Strategia terapeutică în neoplasmul rectal mediu și inferior este complex și multimodal, reprezentând o preocupare și o provocare continuă, cu scopul de a îmbunătăți prognosticul, supraviețuirea și calitatea vieții
2. Radio-chimioterapia neoadjuvantă, excizia totală de mezorect și intervențiile chirurgicale cu preservarea sfîcterului anal reprezintă ”gold-standard”-ul în chirurgia rectală distală, cu condiția ca tumora să nu invadeze sfîcterul anal
3. Studiul prospectiv a inclus 98 de pacienți cu neoplasm rectal mediu și inferior situat, pentru care s-a efectuat o analiză comparativă a lotului de pacienți care au beneficiat de intervenții chirurgicale de preservare a sfîcterului anal și lotului de pacienți la care nu a fost posibilă conservarea sfîcteriană
4. Stadializarea TNM a inclus stadiul local avansat IIA (T3N0M0) (24,5%) și stadiul I (T2N0M0) (23,5%), stadii care au beneficiat de chirurgie cu viză curativă. Pentru lotul care a beneficiat de colostomă definitivă, amputația abdomino-perineală a fost indicată în 15,9%, operațiile paleative cu anus iliac stâng și operațiile tip Hartmann au fost indicate în cazuri extinse loco-regional și la distanță..
5. În lotul general, cele mai multe tumori s-au încadrat în stadiul T3 (49,0%), urmate de stadiul T2 (32,7%), T4 (11,2%), T1 (6,1%), Tis (1,0%).
6. Pentru pacienții din lotul 2, amputația abdomino-perineală a fost efectuată la pacienți în vârstă, cu multiple tare, în stadiul T3N0M0 (15,9%) și T2NM0 (13,6%). Operațiile tip Hartmann și anus iliac stâng au fost efectuate pentru tumori extinse loco-regional
7. Indicația de ”sphincter-saving surgery” a crescut odată cu creșterea distanței tumorii față de linia anorectală, distanța medie a tumorilor rectale cu preservarea sfîcterului anal fiind de 5 cm față de marginea superioară a canalului anal, iar a tumorilor rectale care au beneficiat de colostomă permanentă fiind de 3 cm.
8. Intervențiile chirurgicale de preservare a sfîcterului anal au fost predominante pentru lotul studiat, cu rezultate similare literaturii de specialitate. Rezecția rectală anterioară joasă a fost indicată în procent ridicat pentru stadiile T2 și T3, rezecția

rectală anterioară ultrajoasă pentru stadiul T2 și rezecția transanală pentru stadiul T2. Amputația abdomino-pelvină a fost rezervată preponderent tumorilor T3 și T4. Operația tip Hartmann s-a realizat pentru tumori extinse T3 iar intervenția paleativă cu anus iliac stâng a fost rezervată doar pentru tumori avansate loco-regional și diseminare la distanță în stadiul T3 și T4.

9. Atât în lotul general, cât și în lotul cu preservare sfincteriană, au fost preponderenți pacienții de sex masculin cu vârsta medie peste 65 de ani; simptomatologia dominantă în lotul I a fost reprezentată de apariția rectoragiilor; în schimb, tumorile avansate local cu tulburări de tranzit au fost candidate la amputație rectală și stomă permanentă.
10. Investigațiile imagistice de mare finețe utile pentru stadializarea preoperatorie au fost reprezentate de tomografia computerizată în aproape toate cazurile și mai puțin accesibilă, din rațiuni economice, de rezonanța magnetică nucleară, considerată la ora actuală, în studiile de specialitate, cea mai fidelă investigație pe segmentul rectal.
11. Anemia perioperatorie s-a asociat cu stadii tumorale avansate și cu risc crescut de complicații, iar markerii tumorali CEA și CA 19-9 s-au asociat semnificativ cu stadiul tumoral, fiind mai crescuți în lotul care nu a beneficiat de preservarea sfincterului anal.
12. Din punct de vedere anatomo-patologic adenocarcinomul bine diferențiat a fost predominant. Forma macroscopică stenoizantă și infiltrarea marginii circumferențiale s-au regăsit preponderent în lotul cu colostomă definitivă, fiind asociate cu stadiul tumoral agresiv loco-regional.
13. Datorită realizării exciziei totale de mezorect au fost respectate recomandările internaționale de excizie a unui număr minim de 12 ganglioni pe piesa de rezecție.
14. Din cauza ratei crescute de tumori agresive loco-regional, radioterapia a fost efectuată predominant în lotul cu colostomă definitivă.
15. Din cauza stadiului avansat al tumorilor cu care se prezintă acești pacienți, rata de recidivă locală de 15,3%, fiind corelată cu rata de stadii tumorale avansate

16. Fistula anastomotică a apărut ca o complicație după rezecția rectală anterioară joasă cu anastomoză colo-rectală mecanică, la pacienți cu multiple comorbidități cu tumori în stadiul T3.
17. Ileostomia temporară a fost efectuată în caz de rezecții rectale anterioare, fiind un factor posibil de protecție pentru apariția fistulei anastomotice.
18. În lotul studiat, pacienții care au beneficiat de tehnici chirurgicale de preservare a sfincterului anal au avut o supraviețuire și o urmărire postoperatorie mai ridicată.
19. Analiza comparativă a calității vieții, efectuate cu chestionare standardizate, a evidențiat faptul că statusul global al calității vieții a crescut de 3,2 ori pentru lotul cu preservare a sfincterului anal față de lotul cu stomă permanentă. Evaluarea funcțională a evidențiat un status fizic, status ocupațional și imaginea corporală semnificativ mai bune pentru lotul 1.
20. Prezența stomei a fost resimțită ca un factor de afectare negativă a calității vieții, iar pacienții fără colostomă nu au avut probleme, sau au avut probleme de intensitate redusă legate de mișcările intestinale, frecvența scaunelor, iritația perinală sau flatulența neintenționată.
21. Am observat corelații cu vârsta a tulburărilor urinare (incontinența urinară, nicturie) la pacienții cu stomă definitivă, fiind mai pregnante la sexul masculin; de asemenea, tulburările sexuale au fost mai frecvente în rândul bărbaților din lotul cu colostomă definitivă, deși interesul pentru sex a fost constant.
22. Efectele chimioterapiei, nevoia de odihnă, oboseala și gradul de durere au fost mai crescute în cazul pacienților cu preservarea sfincterului anal
23. Strategia terapeutică este personalizată și depinde de numeroși factori, ceea ce explică adaptarea optimă a atitudinii chirurgicale pentru fiecare pacient în parte
24. Depistarea precoce, o terapie neoadjuvantă mai intensă în cazurile cu risc, disponibilitatea instrumentelor de sutură mecanică, experiența în chirurgia rectală, centrele specializate multidisciplinare de chirurgie colo-rectală, testările genetice și terapia adjuvantă personalizată permit efectuarea intervențiilor de preservare a sfincterului anal în condiții oncologice optime, cu rezultate favorabile în ceea ce

privește recidiva locală, complicațiile postoperatorii, prognosticul și supraviețuirea pacienților cu neoplasm rectal jos situat.

25. Calitatea vieții ridicată a pacienților cu neoplasm rectal distal este un deziderat extrem de important în strategia terapeutică, atât pentru pacient cât și pentru chirurghi, prin îmbunătățirea curbei de învățare și dezvoltarea centrelor specializate în chirurgia rectală.

26. Introducerea programelor de screening permit depistarea în stadii precoce, aplicarea terapiilor neoadjuvante și realizarea intervențiilor chirurgicale cu prezervarea sfincterului anal conduc la creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu neoplasm rectal mediu și inferior situat.

FINANȚARE

1. Doctorand bursier al UMF ”Carol Davila” București.

2. Această lucrare a beneficiat de suport financiar prin proiectul “ CERO – PROFIL DE CARIERĂ: CERCETĂTOR ROMÂN”, contract nr. POSDRU/159/1.5/S/135760, proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. V. Papilian. Anatomia omului, ed. V, vol. II, Editura Didactică și Pedagogică, 1979, p127-137.
2. V. Ranga. Anatomia, vol. II, ed. 1980, p113-126.
3. Jonnesco T. Appareil digestif. In: Poirier P, Charpy A, eds. Traite' d'anatomie humaine. Volume IV. 2nd ed. Paris: Masson et Cie, 1901:372-3.).
4. Mandache Fl. Chirurgia rectului. Ed. Medicală, București 1971, p. 304-325.
5. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? Br J Surg. 1982;69:613–616.
6. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet. 1986;11479- 1482.
7. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal Cancer The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978-1997. Arch Surg. 1998;133(8):894-898. doi:10.1001/archsurg.133.8.894.
8. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet. 1993;341:457–460.
9. BJ Moran, RJ Heald. Manual of TME. CRC Press, 2013, 13:978-1-4441-1716-5.
10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027 <http://eco.iarc.fr/eucan/>.
11. Office for National Statistics, Statistical Bulletin, Cancer Survival in England: adults diagnosed in 2009 to 2013, followed up to 2014, 2015, accessed 2016, <http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/2015-07-10>, accessed 2016.
12. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D. and Bray, F. (2015), Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer, 136: E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210.
13. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
14. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
15. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2013., American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta: American Cancer Society, 2014.

16. Institutul Național de Sănătate Publică, Centrul Național de Statistică și Informatică în Sănătate Publică, http://www.ccss.ro/public_html/sites/default/files/Buletin%20informativ%20Principali%20Indicatori%20Sem%202016.pdf, accesat 2016.
17. Shihab OC, Taylor F, Salerno G, Heald RJ, Quirke P, Moran BJ, Brown G. MRI predictive factors for long-term outcomes of low rectal tumours. *Ann Surg Oncol.* 2011 Nov; 18(12):3278-84.
18. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, Brown G, McLeod R, Kennedy E. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jul; 19(7):2212-23.
19. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, Sebag-Montefiore DJ, Tekkis P, Brown G, MERCURY study group. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011 Apr; 253(4):711-9.
20. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ: British Medical Journal.* 2006;333(7572):779. doi:10.1136/bmj.38937.646400.55.
21. MERCURY Study Group. Radiology. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. 2007 Apr; 243(1):132-9.
22. Ankit Agarwal, Charles Marcus, Jennifer Xiao, Prachi Nene, Lisa A. Kachnic, and Rathan M. Subramaniam, FDG PET/CT in the Management of Colorectal and Anal Cancers, *American Journal of Roentgenology* 2014 203:5, 1109-1119.
23. Edelman BR, Weiser MR. Endorectal Ultrasound: Its Role in the Diagnosis and Treatment of Rectal Cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2008;21(3):167-177. doi:10.1055/s-2008-1080996.
24. Giovannini M, Bories E, Pesenti C, Moutardier V, Lelong B, Delpéro JR, Three-dimensional endorectal ultrasound using a new freehand software program: results in 35 patients with rectal cancer. *Endoscopy.* 2006 APR; 38(4):339-43.
25. Kim JC, Kim HC, Yu CS, Han KR, Kim JR, Lee KH, Jang SJ, Lee SS, Ha HK, Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg.* 2006 Jul; 192(1):89-97.
26. Rieger N, Tjandra J, Solomon M, Endoanal and endorectal ultrasound: applications in colorectal surgery. *ANZ J Surg.* 2004 Aug; 74(8):671-5.
27. Akasu T, Kondo H, Moriya Y, Sugihara K, Gotoda T, Fujita S, Muto T, Kakizoe T, Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. *World J Surg.* 2000 Sep; 24(9):1061-8.
28. Ptok H, Marusch F, Meyer F, Wendling P, Wenisch HJ, Sendt W, Manger T, Lippert H, Gastinger I, Feasibility and accuracy of TRUS in the pre-treatment

- staging for rectal carcinoma in general practice. *Eur J Surg Oncol.* 2006 May; 32(4):420-5.
29. Kim J-H. How to Interpret Conventional Anorectal Manometry. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2010;16(4):437-439. doi:10.5056/jnm.2010.16.4.437., Sun WM, Rao SS. Manometric assessment of anorectal function. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:15-32.
 30. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th edition. New York: Springer, 2010:173-206.
 31. <http://www.myvmc.com/diseases/rectal-cancer-adenocarcinoma-of-the-rectum>.
 32. Wu JS. Rectal Cancer Staging. *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2007;20(3):148-157. doi:10.1055/s-2007-984859.
 33. UICC International Union Against Cancer In: Sobin LH, Wittekind Ch, editor. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 6 ed. New York, NY: Wiley-Liss, New York; 2002. pp. 72–76.
 34. Astler VB, Coller FA. The Prognostic Significance of Direct Extension of Carcinoma of the Colon and Rectum . *Annals of Surgery.* 1954;139(6):846-851.
 35. Greene F L, Page D L, Fleming I D, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002. pp. 113–123.
 36. CAP Cancer Protocols and Checklists. Available online: <http://www.cap.org/apps/cap.portal>.
 37. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. Lyon: IARC Press, 2010:134-46.
 38. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of Gastrointestinal Oncology.* 2012;3(3):153-173. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030.
 39. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P, Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2002 APR; 235(4):449-57.
 40. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, Williams GT. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology.* 2003 May; 227(2):371-7.
 41. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR, Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Dec; 7(12):1272-8.
 42. Itzkowitz SH, Present DH, Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group., Inflamm Bowel Dis.* 2005 Mar; 11(3):314-21.

43. Giovannucci E, Wu K. Cancers of the colon and rectum. Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer. Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. Oxford University Press; 2006., American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. American Cancer Society.
Available at <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>. Accessed: March 2016.
44. Glynne-Jones R, Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. *EJC Supplements*. 2013;11(2):45-59. doi:10.1016/j.ejcsup.2013.07.032
45. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
46. Brueheim K, Guren MG, Dahl AA, et al. Sexual function in males after radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:1012–1017.
47. Pachler J, Wille-Jørgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18; (2):CD004323.
48. N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N. J. Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, S. B. Fleishman, J. C. de Haes, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3; 85(5): 365–376.
49. Herman JM, Narang AK, Griffith KA, et al. The Quality-of-Life Effects of Neoadjuvant Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(1):e15-e19. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.006.
50. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-376.
51. Driss Ait Ouakrim,¹ Cécile Pizot,² Magali Boniol,² Matteo Malvezzi,³ Mathieu Boniol,^{2,4} Eva Negri,⁵ Maria Bota,^{2,4} Mark A Jenkins,¹ Harry Bleiberg,⁶ Philippe Autier^{4,7} Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality *BMJ* 2015;351:h4970.
52. Hermann Brenner, Matthias Kloor, Christian Peter Pox. Colorectal cancer. *Lancet*. Published online 2013 Nov 11. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
53. Gerda Engholm, Jacques Ferlay, Niels Christensen, Freddie Bray, Marianne L. Gjerstorff, Åsa Klint, Jóanis E. Köt lum, Elínborg Ólafsdóttir, Eero Pukkala & Hans H. Storm (2010) *NORDCAN – a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research*, *Acta Oncologica*, 49:5, 725-736, DOI: 10.3109/02841861003782017.

54. Brian D. Nicholson, Bethany Shinkins, Indika Pathiraja, Nia W. Roberts, Tim J. James, Susan Mallett, Rafael Perera, John N. Primrose, David Mant. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (12): CD011134. Published online 2015 Dec 10. doi: 10.1002/14651858.CD011134.pub2.
55. Carpelan-Holmström M, Haglund C, Kuusela P, Järvinen H, Roberts PJ. Preoperative serum levels of CEA and CA 242 in colorectal cancer. *British Journal of Cancer.* 1995;71(4):868-872.
56. In Ja Park, Gyu-Seog Choi, Soo Han Jun. Prognostic value of serum tumor antigen CA19-9 after curative resection of colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2009 Oct; 29(10): 4303–4308.
57. Normalization of preoperative hemoglobin levels is a World Health Organization recommendation (WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)(<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accessed 2016).
58. Hamilton W, Lancashire R, Sharp D, Peters TJ, Cheng KK, Marshall T. The importance of anaemia in diagnosing colorectal cancer: a case–control study using electronic primary care records. *British Journal of Cancer.* 2008;98(2):323-327. doi:10.1038/sj.bjc.6604165.

Teza de doctorat cuprinde 198 de pagini structurate astfel:

- partea generală organizată în 15 capitole- 48 de pagini
- partea specială- contribuție personală organizată în 3 capitole- 130 de pagini
- 35 tabele
- 21 grafice
- 68 figuri
- 264 referințe bibliografice
- 3 articole științifice cotate B+