

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

***CHIRURGIA DE URGENTĂ A
CANCERULUI COLO-RECTAL***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. CONSTANTINOIU SILVIU

Student-doctorand:

CONSTANTIN GEORGIANA BIANCA

2020

CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate publicate în perioada studiilor doctorale.....	6
Lista abrevieri și simboluri.....	8
Introducere.....	10
I. PARTEA GENERALĂ	14
1. Anatomia chirurgicală a colonului și rectului.....	14
1.1. Caractere generale ale intestinului gros	14
1.2. Date de embriologie	14
1.3. Porțiunile intestinului gros.....	15
1.3.1. Apendicele și cecul.....	15
1.3.2. Colonul ascendent	16
1.3.3. Colonul transvers.....	16
1.3.4. Colonul descendent	17
1.3.5. Colonul sigmoid	17
1.3.6. Rectul.....	18
2. Cancerul colo-rectal.....	21
2.1. Epidemiologie	21
2.2. Etiopatogenia cancerelor colo-rectale	23
2.3. Date de biologie moleculară	24
2.4. Morfopatologie	24
2.5. Stadializarea	26
2.6. Diagnostic	27
2.6.1. Tablou clinic.....	27
2.6.2. Istorie naturală. Complicații	29
2.6.3. Explorări diagnostice – markeri serologici, genetici și biochimici	30
2.6.4. Diagnostic imagistic	32
2.7. Prognostic	34
2.8. Tratamentul cancerelor colo-rectale	36
2.8.1. Tratamentul endoscopic.....	36
2.8.2. Tratamentul chirurgical	37
2.8.3. Chimioterapia adjuvantă în cancerul de colon	47
2.8.4. Radioterapia în cancerul rectal	48

II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	49
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	49
4. Metodologia generală a cercetării	50
5. Studiul 1. Corelații clinico-paraclinice și de tratament la pacienții cu cancer colorectal operați în urgență.....	51
5.1. Introducere	51
5.2. Pacienți și metode.....	52
5.3. Rezultate	54
5.4. Discuții	74
5.5. Concluzii	77
6. Studiul 2. Evaluarea rezultatelor imediate ale tratamentului chirurgical la pacienții cu cancer colorectal operați în regim de urgență.....	78
6.1. Introducere	78
6.2. Pacienți și metode.....	79
6.3. Rezultate	80
6.4. Discuții	92
6.5. Concluzii	94
7. Studiul 3. Identificarea factorilor de prognostic pentru bolnavii cu cancer colorectal, operați în urgență.....	95
7.1. Introducere	95
7.2. Pacienți și metode.....	96
7.3. Rezultate	97
7.4. Discuții	148
7.5. Concluzii	151
8. Studiul 4. Importanța markerilor de inflamație sistemică în supraviețuirea pacienților cu cancer colorectal, operați în urgență.....	152
8.1. Introducere	152
8.2. Pacienți și metode.....	154
8.3. Rezultate	156
8.4. Discuții	170
8.5. Concluzii	173
9. Concluzii și contribuții personale	174
BIBLIOGRAFIE	180
ANEXE	206

INTRODUCERE

În România, conform estimărilor GLOBOCAN 2012, cancerul colo-rectal s-a situat pe locul al doilea [1]. Există o tendință anuală de creștere a numărului de cazuri noi, ambele sexe fiind afectate în proporții aproximativ egale. Decadele de vârstă a șasea și a șaptea sunt cele mai afectate [1].

Analiza recentă GLOBOCAN 2018, care însumează datele din 185 de țări, situează cancerul colo-rectal pe locul al 3-lea ca incidență (după cel pulmonar și cel mamar) și pe locul al 2-lea ca mortalitate prin cancer (după cel pulmonar) [2].

Cu toate că s-au făcut progrese remarcabile în ceea ce privește mijloacele de diagnostic, înțelegerea carcinogenezei și a istoriei naturale a cancerului colonic, pacienții care se prezintă în stadii avansate ale bolii, constituie încă un procent îngrijorător (8-33% conform diferitelor raportări) [3].

Lipsa de implementare a unor programe eficiente de screening a cancerului colo-rectal, precum și simptomatologia săracă în stadiile incipiente, duc la acest procent mare al pacienților care se prezintă în urgență cu tumori în stadii avansate, complicate, impunând de multe ori intervenții chirurgicale fără viză curativă.

Netratat, cancerul colorectal se poate complica cu ocluzie, hemoragie, perforație, invazie în organe vecine, metastaze la distanță. Cea mai frecventă complicație este ocluzia intestinală, în special pentru tumorile situate pe colonul stâng și rectale, unde predomină formele stenozante ale tumorilor, având în vedere diametrul mai mic al lumenului pe aceste porțiuni [4].

Alegerea tipului de operație în regim de urgență, pentru cancerule colorectale complicate, depinde de o multitudine de factori, printre care: statusul biologic al bolnavului, prezența tarelor asociate, localizarea tumorii, vechimea complicației, aspectul intraoperator. Se poate opta pentru o derivație externă, menită să rezolve doar complicația, fără intenție curativă, o intervenție Hartmann/à la Hartmann, o derivație internă sau o rezecție cu anastomoză, acestea din urmă fiind grevate de riscul fistulelor anastomotice [5].

Nu există consens în privința factorilor de care depind rezultatele diverselor tipuri de operații practicate în urgență pentru cancer colorectal complicat, în special managementul chirurgical al obstrucțiilor colonului stâng rămâne controversat. În iulie 2016, comitetul științific al Societății Mondiale de Chirurgie de Urgență (World Society of Emergency Surgery WSES) a propus spre discuție în cadrul celui de-al 4-lea congres al WSES (la

Campinas, Brazilia, 18 mai 2017) un protocol pentru tratamentul în urgență al tumorilor colorectale, în special al celor ocluzive și perforate [6].

Progresele tehnice cu aplicații în chirurgie pot conduce la diminuarea timpului operator și a complicațiilor postoperatorii locale și generale [7]. În cazul intervențiilor chirurgicale de urgență, însă, o mare parte dintre operațiile practicate nu pot avea intenție de radicalitate, având în vedere invazia locală a tumorilor sau diseminările secundare. În astfel de situații, se impune ca prim timp o intervenție menită doar să salveze viața bolnavului, rezolvând numai complicația.

Am ales chirurgia de urgență a cancerului colorectal ca temă de cercetare ținând cont de actualitatea ei, de numărul foarte mare de cazuri, de constanta preocupare pe care o constituie în literatura de specialitate din lumea întreagă, dar și de faptul că nu există protocoale clar stabilite în acest sens. Datele din majoritatea ghidurilor concordă în privința intervențiilor practicate la bolnavii cu cancer colorectal operați în regim programat, dar nu și pentru cei operați în urgență pentru tumori complicate.

Teza de doctorat cuprinde o parte generală și una dedicată contribuțiilor personale. În partea generală sunt subliniate aspecte ținând de anatomia chirurgicală colorectală, diagnosticul și tratamentul cancerului colorectal, iar în partea personală am prezentat rezultatele studiilor efectuate asupra tratamentului chirurgical în urgență al cancerului colorectal complicat. Toate imaginile utilizate în teză, reprezentând aspecte intraoperatorii și histopatologice aparțin colecției clinicii Chirurgie II a Spitalului Clinic Județean de Urgență “Sf. Ap. Andrei” din Galați.

PARTEA GENERALĂ

În primul capitol am realizat o scurtă prezentare a unor noțiuni de anatomie chirurgicală a colonului și rectului, iar **capitolul al doilea** este dedicat diagnosticului și tratamentului cancerului colorectal complicat.

CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteza de lucru

Intervențiile chirurgicale efectuate în regim de urgență pentru cancere colorectale complicate implică o rată mare a morbidității și mortalității. Operațiile fără intenție de radicalitate în urgență, care presupun rezolvarea complicației și pot fi urmate de intervenții seriate, sunt însoțite de o rată mai mică a complicațiilor postoperatorii și de o mai bună supraviețuire la distanță.

Obiectivele generale

- corelarea tipurilor de intervenții chirurgicale practicate în urgență cu date epidemiologice, clinice, paraclinice și intraoperatorii;
- analizarea impactului tipului de intervenție chirurgicală asupra morbidității și mortalității postoperatorii;
- studierea factorilor de prognostic pentru supraviețuirea la distanță a bolnavilor cu tumori colorectale complicate, operați în regim de urgență.

4. Metodologia generală a cercetării

Metode de analiză statistică

După ce datele obținute în urma protocoalelor de studiu au fost introduse în câmpurile bazei de date, acestea au fost prelucrate cu ajutorul programelor SPSS 23.0 și Microsoft Excel 2010. Pentru partea de statistică descriptivă, s-au calculat media și deviația standard, respectiv medianele și cuartilele pentru variabilele cantitative, iar pentru cele calitative, frecvențe și procente.

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

Pentru a investiga factorii de risc care au diferențiat grupurile, s-a mai folosit și analiza de supraviețuire (teste Log-Rank și Breslow).

Probabilitatea de eroare mai mică de 5% ($p < 0.05$) a fost considerată prag de semnificație.

În teză au mai fost incluse și reprezentări grafice cum ar fi diagrame de tip pie, de tip bar simple și stratificate pentru date sintetizate ca frecvențe și procente și grafice pentru reprezentarea timpului de supraviețuire pe diverse grupuri (Cum Survival versus Survival Functions).

5. Studiul 1. Corelații clinico-paraclinice și de tratament la pacienții cu cancer colorectal operați în urgență

Am inclus în lotul de studiu 431 de pacienți internați și operați în regim de urgență pentru cancer colorectal complicat, în cadrul Clinicii Chirurgie II a Spitalului Clinic Județean de Urgență “Sf. Ap. Andrei” din Galați, în perioada 2008-2017. Pentru acești pacienți s-au analizat retrospectiv factori epidemiologici, clinici, paraclinici și terapeutici, în vederea corelării lor cu cele 4 tipuri de intervenții chirurgicale (derivații externe, operații Hartmann, derivații interne și rezecții cu anastomoză).

Ipoteze de lucru

- Colostoma este indicată la pacienții vârstnici, cu antecedente heredocolaterale sugestive pentru cancerul colorectal, cu tare cardiace, cu cașexie și oligoanurie, cu tablou clinic de hemoragie digestivă inferioară, cu tumoră localizată la nivelul rectului sau cu aspect intraoperator de carcinomatoză, metastaze hepatice sau pelvis înghețat.
- Operația Hartman este indicată la pacienții cu perforații tumorale, cu localizare la nivelul colonului sigmoid.
- Derivațiile interne sunt indicate la pacienții cu tablou clinic de ocluzie intestinală, cu localizarea tumorii pe segmentele acolate ale colonului și la pacienții cu tumori colonice cu invazie în organele vecine.
- Rezecțiile cu anastomoză în urgență sunt indicate cu sau fără protecția ileostomei derivative la pacienți mai tineri, cu o stare biologică mai puțin influențată, în cazul

tumorilor ocluzive, dar fără perforație tumorală sau diastatică, în absența carcinomatozei, a metastazelor hepatice sau a aspectului intraoperator de pelvis înghețat.

Obiective specifice

-corelarea tipului de intervenție chirurgicală efectuată la pacienții din lot cu date epidemiologice, antecedentele și simptomatologia la internare, datele de laborator, diagnosticul preoperator, diagnosticul intraoperator și factorii tumorali.

Rezultate

Diagnosticul preoperator stabilit în majoritatea cazurilor a fost cel de ocluzie/subocluzie intestinală (77,03 %, N=332) (Fig. 5.1).

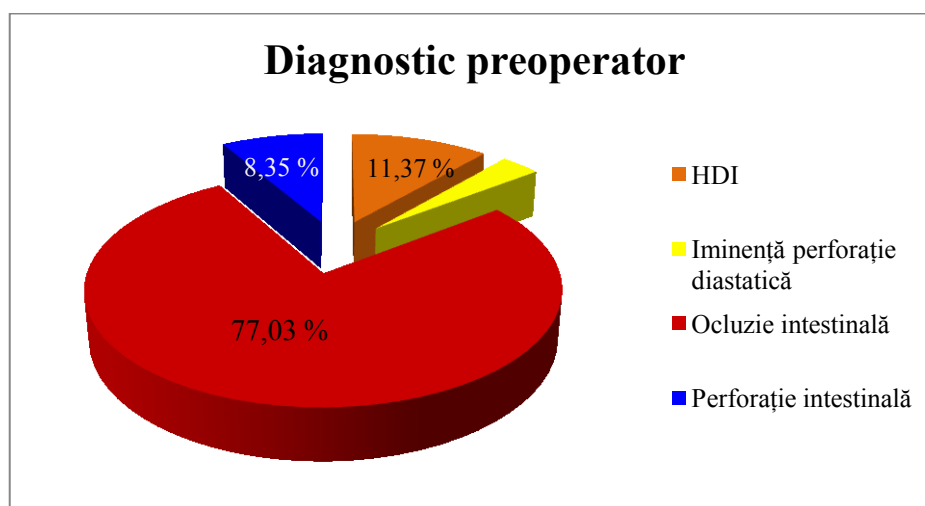


Fig. 5.1. Distribuția lotului de pacienți în funcție de diagnosticul preoperator

S-au practicat 179 (41,5 %) derivații externe (dintre care 158 colostome și 21 cecostome pe sonde Pezzer), 134 (31,1 %) operații tip Hartmann, 89 (20,9 %) rezecții cu anastomoză (dintre care 47 hemicolectomii drepte, 13 hemicolectomii stângi, 26 colectomii segmentare pe transvers/sigmoid/descendent, 1 colectomie subtotală, 1 rezecție anastomotică ileotransversă pentru o tumoră recidivată și 1 rezecție de tumoră rectală cu anastomoză mecanică) și 29 de derivații interne (dintre care 16 anastomoze ileo-transverse, 9 transverso-descendente, 2 ileo-sigmoidiene, 1 ileo-descendentă și 1 transverso-sigmoidiană) (Fig. 5.2).

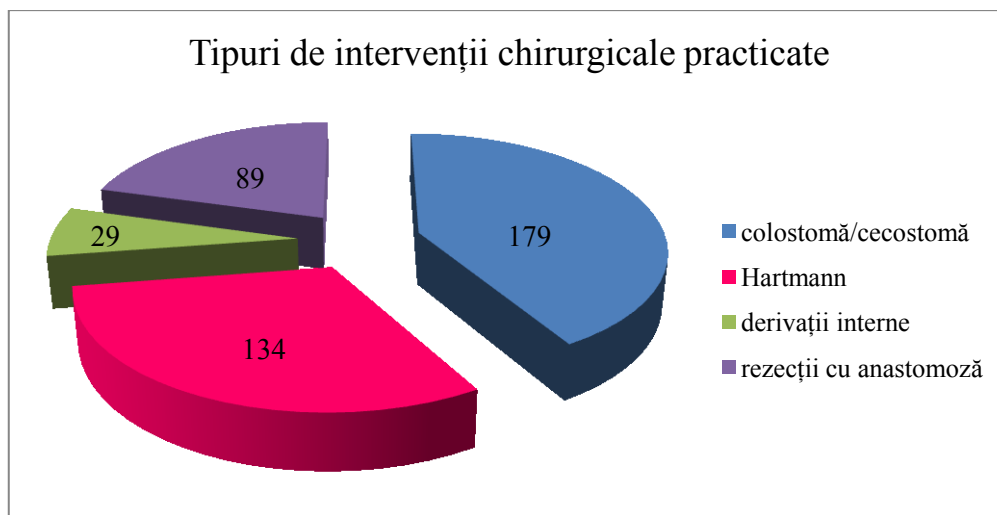


Fig. 5.2. Distribuția pacienților în funcție de tipurile de intervenții chirurgicale practicate în urgență

Corelații statistice

Tabel V.1. Corelarea tipului de intervenție chirurgicală cu diagnosticul la prezentare a pacienților din lot- prelucrare statistică a datelor

	Tip op=1 (N=179 – 41.5%)	Tip op=2 (N=134 – 31.1%)	Tip op=3 (N=29 – 6.7%)	Tip op=4 (N=89 – 20.9%)	p_value (test)
Diagnostic preoperator					0.000000 (Likelihood Ratio)
HDI	42/179 (23.5%)	1/134 (0.7%)	0/29 (0.0%)	6/89 (6.7%)	
Iminență de perforație intest.	11/179 (6.1%)	3/134 (2.2%)	0/29 (0.0%)	0/89 (0.0%)	
Ocluzie intestinală	120/179 (67.0%)	106/134 (79.1%)	29/29 (100%)	77/89(86.5%)	
Perforație intestinală	6/179 (3.4%)	24/134 (17.9%)	0/29 (0.0%)	6/89 (6.7%)	

Comparând tipurile de intervenții chirurgicale cu diagnosticul la prezentare al pacienților din lot, am obținut mai multe date cu semnificație statistică, astfel: pentru pacienții care s-au prezentat cu hemoragie sau cu iminență de perforație intestinală (tumorală/diastatică) la internare, de cele mai multe ori s-a ales practicarea unei colostomii în urgență; pentru pacienții cu ocluzie intestinală la prezentare, s-au practicat derivații interne într-o proporție mai mare decât cea a colostomelor sau a operațiilor Hartmann și rezeccii cu anastomoză mai mult decât colostome. Pentru bolnavii cu perforații intestinale, s-a preferat îndepărtarea tumorii, în majoritatea cazurilor optându-se pentru intervențiile tip Hartmann (**p value=0,000000 Likelihood Ratio**) (Tabel V.1).

Tabel V.2. Corelarea tipului de intervenție chirurgicală cu diagnosticul intraoperator la pacienții din lot- prelucrare statistică a datelor

	Tip op=1 (N=179 – 41.5%)	Tip op=2 (N=134 – 31.1%)	Tip op=3 (N=29 – 6.7%)	Tip op=4 (N=89 – 20.9%)	p_value (test)
Carcinomatoză =da	9/179 (5.0%)	2/134 (1.5%)	2/29 (6.9%)	0/89 (0.0%)	0.019195 (Likelihood Ratio)
MTS hep=da	37/179 (20.7%)	23/134 (17.2%)	16/29 (55.2%)	5/89 (5.6%)	0.000000 (Pearson Chi-Square)
Pelvis înghețat=da	38/179 (21.2%)	5/134 (3.7%)	0/29 (0.0%)	2/89 (2.2%)	0.000000 (Pearson Chi-Square)
Localiz. tumorii					0.000000 (Likelihood Ratio)
Ascendent	1/179 (0.6%)	0/134 (0.0%)	14/29 (48.3%)	45/89 (50.6%)	
Descendent	6/179 (3.4%)	23/134 (17.2%)	12/29 (41.1%)	16/89 (18.0%)	
Rect	149/179 (83.2%)	0/134 (0.0%)	0/29 (0.0%)		
Sigmoid	19/179 (10.6%)	102/134 (76.1%)	0/29 (0.0%)	2/89 (2.2%)	
Transvers	4/179 (2.2%)	9/134 (6.7%)	3/29 (10.3%)	12/89 (13.5%)	
				14/89 (15.7%)	
T sincrone=da	1/179 (0.6%)	0/134 (0.0%)	0/29 (0.0%)	2/89 (2.2%)	0.232949 (Likelihood Ratio)
Invazie în organele vecine =da	69/179 (38.5%)	26/134 (19.4%)	22/29 (75.9%)	9/89 (10.1%)	0.000000 (Pearson Chi-Square)

Corelând tipurile de intervenții chirurgicale cu diagnosticul intraoperator al pacienților din lot, am obținut date cu semnificație statistică, astfel:

- 1) Pentru pacienții care au prezentat metastaze hepatice, s-au practicat de cele mai multe ori derivații interne în detrimentul colostomiilor, s-au preferat însă colostomele și operațiile Hartmann rezecțiilor cu anastomoză (**p value= 0,000000 test Pearson Chi-Square**);
- 2) Pentru pacienții cu pelvis înghețat, s-a ales de cele mai multe ori să se practice o colostomie, intervențiile tip Hartmann fiind practicate doar pentru un număr foarte mic de pacienți (**p value= 0,000000 test Pearson Chi-Square**) (Tabel V.2);
- 3) În ceea ce privește localizarea tumorilor, am constatat următoarele date statistice semnificative:

- pentru tumorile de ceco-ascendent, colon ascendent și unghi hepatic, în majoritatea cazurilor, s-au practicat rezecții cu anastomoză (hemicolectomii drepte), urmate de derivații interne și cecostome (**p value= 0,000000 Likelihood Ratio**) (Tabel V.2);
 - pacienții cu tumori localizate pe colonul descendent și unghiul splenic au beneficiat cu precădere de derivații interne, mai mult decât operații Hartmann, dar au predominat intervențiile Hartmann în detrimentul colostomiilor (**p value= 0,000000 Likelihood Ratio**) (Tabel V.2);
 - pentru pacienții cu localizări tumorale la nivelul rectului, s-au practicat colostomii în urgență, în cea mai mare proporție, comparativ cu toate celelalte tipuri de intervenții (**p value= 0,000000 Likelihood Ratio**) (Tabel V.2);
 - pacienții cu tumori localizate la nivelul colonului sigmoid și a joncțiunii recto-sigmoidiene au beneficiat în majoritatea cazurilor de intervenții tip Hartmann, comparativ cu toate celelalte tipuri de intervenții (**p value= 0,000000 Likelihood Ratio**) (Tabel V.2);
 - în cazul localizărilor tumorale la nivelul colonului transvers, s-a optat de cele mai multe ori pentru rezecții cu anastomoză (**p value= 0,000000 Likelihood Ratio**) (Tabel V.2);
- 4) pentru bolnavii care au avut tumori cu invazie în organele vecine, s-au practicat de cele mai multe ori derivații interne, comparativ cu colostomiile și operațiile Hartmann, dar s-au ales în aceste cazuri colostomiile în detrimentul intervențiilor tip Hartmann (**p value= 0,000000 test Pearson Chi-Square**) (Tabel V.2).

Discuții

Am arătat în acest studiu că tipul de intervenție chirurgicală la bolnavii cu cancer colorectal complicat se corelează cu: vârsta înaintată, mediul de proveniență, bolile cardiace asociate, istoricul afecțiunii, prezența la internare a cașexiei, oligoanuriei și a dezechilibrului hidro-electrolitic, diagnosticul preoperator, prezența metastazelor hepatice și a aspectului de pelvis înghețat, localizarea tumorii, invazia tumorală în organe vecine și stadializarea.

Tipul de intervenție chirurgicală se corelează cu **diagnosticul preoperator**, care, cel mai frecvent este cel de ocluzie intestinală. Atitudinea terapeutică în aceste cazuri depinde de localizarea tumorii primare, stadiul evolutiv, starea generală a pacientului și modificările locale (rezecabilitatea tumorii, distensia colică, leziunile ischemice ale peretelui colic, integritatea valvulei ileo-cecale) [8]. Pentru tumorile perforate, intervenția

Hartmann este opțiunea recomandată în cele mai multe lucrări publicate [9-11], așa cum am arătat și în studiul nostru. Pentru tumorile hemoragice, opțiunile sunt diferite în funcție de localizarea la nivelul intestinului gros. În studiul nostru, cele mai multe tumori hemoragice au fost rectale, iar opțiunea chirurgicală în urgență a fost de cele mai multe ori colostomia, după efectuarea unui meșaj hemostatic pentru controlul local al sângerării. În literatura de specialitate, se menționează și practicarea embolizărilor arteriografice în aceste situații [4], posibilitate tehnică pe care noi nu am avut-o.

Bolnavii cu tumori colorectale avansate local, cu **invazie în organele vecine**, pot fi o provocare terapeutică [12]. De cele mai multe ori, în aceste cazuri se practică o colostomă terminală [13], ceea ce s-a întâmplat și în lotul nostru de studiu. Alți autori au luat în calcul practicarea unor rezecții multiviscerale în aceste situații. Prima serie de astfel de cazuri a fost raportată de Sugarbaker în 1946 [14]. Croner și colegii au efectuat un studiu pe 174 pacienți la care s-au practicat rezecții multiviscerale în perioada 1978-2002 [15]. Majoritatea au avut cancere de colon sigmoid și cele mai frecvent invadate organe au fost intestinal subțire, vezica urinară și peretele abdominal.

Tipul de intervenție chirurgicală practică în urgență pentru cancer colorectal complicat se corelează semnificativ statistic cu **localizarea tumorii** la nivel colorectal în toate studiile analizate. Cei mai mulți autori consideră, așa cum reiese și din studiul nostru, că procedurile într-o singură fază pentru tumorile de colon stâng nu sunt indicate în urgență și că în aceste situații este preferabilă operația Hartmann [16, 17]. Sunt însă și autori care consideră că, inclusiv pentru tumorile ocluzive de colon stâng, prima opțiune ar trebui să fie rezecțiile cu anastomoză [5, 18-20]. Pentru tumorile complicate situate pe colonul drept pare să existe unanimitate în privința opțiunii chirurgicale, în aceste cazuri practicându-se hemicolectomia dreaptă [21, 22].

6. Studiul 2. Evaluarea rezultatelor imediate ale tratamentului chirurgical la pacienții cu cancer colorectal operați în regim de urgență

Pentru același lot de studiu, am evaluat morbiditatea și mortalitatea postoperatorii, prin realizarea unor corelații statistice între tipurile de intervenții chirurgicale practicate și complicațiile postoperatorii, reintervenții și decesele postoperatorii.

Ipoteza de lucru

Morbiditatea și mortalitatea postoperatorie ale bolnavilor cu cancere colorectale complicate depind semnificativ de tipul de intervenție chirurgicală practică în regim de urgență.

Obiective specifice

- evaluarea impactului tipului de intervenție chirurgicală asupra rezultatelor postoperatorii imediate;
- studierea factorilor de care depind morbiditatea și mortalitatea postoperatorie.

Rezultate

Morbiditatea a fost 10,44 %, iar mortalitatea postoperatorie a fost de 9,28 % (Fig. 6.1).

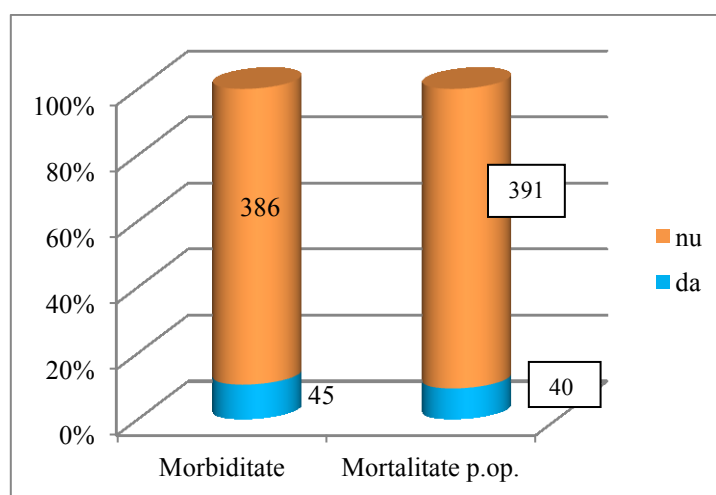


Fig. 6.1. Distribuția cazurilor în funcție de morbiditatea și mortalitatea postoperatorii

Corelații statistice

Tabel VI.1. Corelarea tipului de intervenție chirurgicală cu complicațiile postoperatorii- prelucrare statistică a datelor

	Tip op=1 (N=179 – 41.5%)	Tip op=2 (N=134 – 31.1%)	Tip op=3 (N=29 – 6.7%)	Tip op=4 (N=89 – 20.9%)	p_value (test)
complicații postop=da	6/179 (3.4%)	13/134 (9.7%)	3/29 (10.3%)	23/89 (25,84%)	0.003258 (Pearson Chi-Square)
supurații parietale=da	6/179 (3.4%)	13/134 (9.7%)	0/29 (0.0%)	4/89 (4.5%)	0.028934 (Likelihood Ratio)
colită pseudomembr.=da	0/179 (0.0%)	0/134 (0.0%)	1/29 (3.4%)	4/89 (4.5%)	0.004278 (Likelihood Ratio)
fistule=da	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	2/28 (7.1%)	10/88 (11.4%)	0.832208 (Likelihood Ratio)
ocluzie=da	0/179 (0.0%)	0/134 (0.0%)	0/29 (0.0%)	5/89 (5.6%)	0.001132 (Likelihood Ratio)

Comparând tipurile de intervenție chirurgicală în funcție de prezența complicațiilor postoperatorii, se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cei cu rezecții cu anastomoză și cei cu colostomii sau operații Hartmann (**p_value= 0,003258 test Pearson Chi-Square**) (Tabel VI.1).

Când se compară tipurile de intervenții chirurgicale în funcție de apariția colitei pseudomembranoase postoperatorii, se constată diferență semnificativă statistic între cei cu colostomii și cei cu rezecții cu anastomoză (**p_value=0,004278 Likelihood Ratio**) (Tabel VI.1).

Diferență semnificativă statistic am întâlnit și prin corelarea tipurilor de intervenție chirurgicală cu ocluzia intestinală postoperatorie, toate cele 5 cazuri cu această complicație postoperatorie au survenit la pacienți la care s-au practicat rezecții cu anastomoză (**p_value=0,001132 Likelihood Ratio**) (Tabel VI.1).

Tabel VI.2. Corelarea tipului de intervenție chirurgicală cu decesele postoperatorii- prelucrare statistică a datelor

	Tip op=1 (N=179 – 41.5%)	Tip op=2 (N=134 – 31.1%)	Tip op=3 (N=29 – 6.7%)	Tip op=4 (N=89 – 20.9%)	p_value (test)
decese postop.=da	24/179 (13.4%)	10/134 (7.5%)	2/29 (6.9%)	4/89 (4.5%)	0.079785 (Likelihood Ratio)

Comparând tipurile de intervenții chirurgicale în regim de urgență în funcție de mortalitatea postoperatorie, se obține diferență apropiată de limita de semnificație statistică între cei cu colostomii și cei cu celelalte tipuri de intervenții (**p_value=0,079785 Likelihood Ratio**) (Tabel VI.2).

Discuții

În acest studiu am arătat că **factorii de prognostic negativ** pentru morbiditatea și mortalitatea postoperatorii ale bolnavilor cu cancer colorectal operați în urgență sunt: tipul de intervenție chirurgicală (rezecțiile cu anastomoză au avut cea mai mare rată de complicații postoperatorii și de reintervenții, iar colostomiile au fost asociate cu cea mai mare mortalitate postoperatorie), practicarea unei ileostome și a limfodiseceției (mortalitate postoperatorie mai mare la acești pacienți) și absența parietorafiei (rate de morbiditate, reintervenții și mortalitate postoperatorii mai mari la bolnavii cu abdomen deschis/semideschis).

Cancerul colorectal este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, iar prezentarea în regim de urgență mărește și mai mult rata complicațiilor și a mortalității. **Alegerea tipului de operație** depinde de localizarea tumorii, statusul biologic și nutrițional al pacientului, vârstă. Pentru tumorile pe colonul drept, cea mai indicată este hemicolecctomia dreaptă, potrivit majorității autorilor, dar pentru cele situate pe colonul stâng tipul de rezecție poate fi discutabil [23].

7. Studiul 3. Identificarea factorilor de prognostic pentru bolnavii cu cancer colorectal, operați în urgență

Au fost analizate retrospectiv datele a 431 pacienți internați și operați pentru cancere colorectale complicate în clinica Chirurgie II a Spitalului Clinic Județean de Urgență “Sf. Ap. Andrei” din Galați, în perioada 2008-2017. Pentru acest studiu, am exclus cele 40 de decese postoperatorii, rămânând un lot de 391 pacienți, pentru care am realizat analiza de supraviețuire.

Ipoteza de lucru

Supraviețuirea la distanță este influențată de: factori epidemiologici, precum vârsta pacienților, antecedentele chirurgicale abdominale, bolile cardiace asociate; factori clinico-

paraclinici, cum ar fi diagnosticul preoperator, prezența la internare a cașexiei, oligoanuriei, anemiei, dezechilibrului hidro-electrolitic; factori intraoperatori, precum localizarea tumorii, invazia tumorală în organe vecine, aspectul de “pelvis înghețat”, prezența carcinomatozei peritoneale și a metastazelor hepatice, tipul de intervenție practicat în urgență, practicarea intervențiilor seriate; factori tumorali, cum ar fi stadializarea pTNM și grading-ul.

Obiective specifice

-identificarea factorilor epidemiologici de prognostic pentru supraviețuirea la distanță a bolnavilor cu cancer colorectal complicat, operați în regim de urgență;
-analizarea factorilor de prognostic clinico-paraclinici, intraoperatori și tumorali pentru supraviețuirea la distanță a bolnavilor operați în regim de urgență pentru tumori colorectale complicate.

Rezultate

În analiza statistică univariată de supraviețuire, se obține o asociere semnificativă statistic cu: vârsta >61 (p_value=0.000049), antecedentele chirurgicale abdominale (p_value= 0,031725), bolile cardiace asociate (p_value= 0,000007), fibrilația atrială (p_value= 0,007496), diagnosticul la internare (p_value= 0,034352), cașexia (p_value= 0,000000), oligoanuria (p_value= 0,000000), anemia (p_value=0,000006), dezechilibrul hidro-electrolitic (p_value= 0,000001), localizarea tumorală (p_value=0,000030), invazia în organele vecine (p_value= 0,000000), aspectul de pelvis înghețat (p_value= 0,000000), carcinomatoza peritoneală (p_value= 0,000000), metastazele hepatice (p_value= 0,000000), tipul de intervenție chirurgicală (p_value= 0,000000), limfodiseția (p_value= 0,000001), biopsia hepatică (p_value= 0,043483), reintegrarea colostomelor (p_value= 0,000000), intervențiile seriate (p_value= 0,000000), pTNM (p_value= 0,000000), grading-ul (p_value= 0,007069) (Fig. VII.1 A, B, C, Fig. VII.2 A, B, C).

Analiza de regresie multivariată Cox a arătat că: vârsta >61ani -HR=1.026, 95% CI=(1.012, 1.039) (p value = 0.000139), cașexia – HR=1.358, 95% CI= (1.046, 1.764) (p value= 0,021617), carcinomatoza peritoneală– HR=2.346, 95% CI= (1.163, 4.732) (p_value= 0,017253), stadiul bolii- HR=36.745, 95%CI= (14.778, 91.366) (p_value= 0,000000), tipul de intervenție- HR=0.187, 95%CI= (0.045, 0.779) (p_value= 0,021281) și intervențiile seriate- HR=0.282, 95% CI=(0.144,0.551) (p_value=0,000213) sunt factori de prognostic independenți.

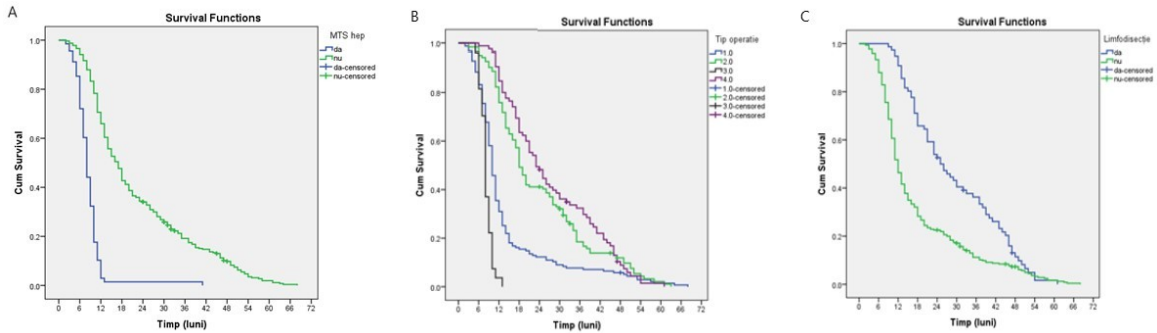


Fig. VII.1. Curbele de supraviețuire Kaplan Meier în funcție de prezența metastazelor hepatice(A), tipul intervenției chirurgicale (B), asocierea limfodisecției (C)

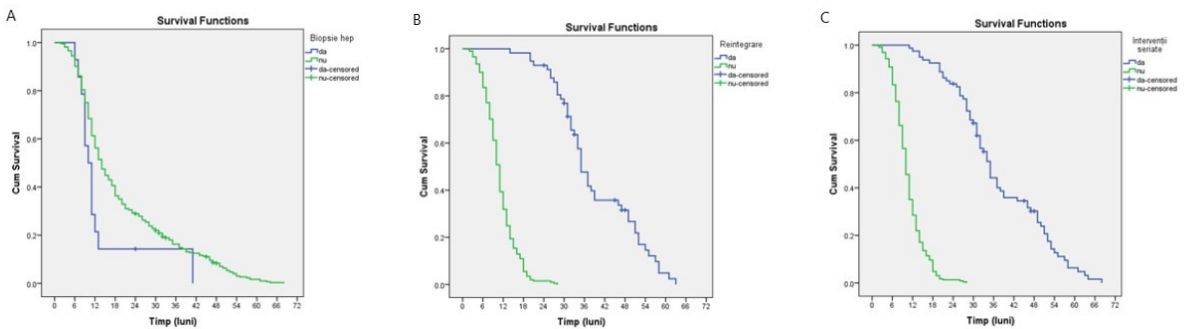


Fig. VII.2. Curbele de supraviețuire Kaplan Meier în funcție de practicarea biopsiei hepatice (A), reintegrare (B), practicarea intervențiilor seriata (C)

Discuții

În studiul nostru, am arătat că supraviețuirea la distanță a bolnavilor cu cancer colorectal este influențată negativ de: vârsta bolnavilor (>61 ani), prezența antecedentelor chirurgicale abdominale, prezența tarelor cardiace asociate, în special a fibrilației atriale permanente, diagnosticul preoperator (iminența de perforație diastatică), prezența la internare a cașexiei, oligoanuriei, anemiei și a dezechilibrului hidro-electrolitic, localizarea tumorilor la nivel rectal, prezența invaziei tumorale în organe vecine, a aspectului de “pelvis înghețat”, a metastazelor hepatice și a carcinomatozei peritoneale, tipul de intervenție chirurgicală (derivațiile interne), neefectuarea limfodisecției, absența reintegrării colostomei în tranzitul digestiv sau practicarea intervențiilor seriata, stadiile III și IV de boală și tumorile slab diferențiate.

În urma analizei multivariate pe care am efectuat-o, s-au dovedit a fi factori de prognostic independenți: vârsta peste 61 ani, prezența cașexiei la internare, prezența carcinomatozei peritoneale și stadiul IV de boală, în timp ce operațiile Hartmann și intervențiile seriata au fost factori de protecție independenți.

În majoritatea studiilor, **vârsta** înaintată a bolnavilor cu cancer colorectal, operați în urgență, a fost factor de risc [24-26], la fel ca în studiul nostru.

Datele din diverse lucrări publicate indică o corelație semnificativă statistic între supraviețuirea la distanță a bolnavilor cu cancer colorectal complicat și **prezența comorbidităților** [27, 28], corelație pe care am regăsit-o și în studiul nostru.

Sunt opinii divergente cu privire la modul în care **localizarea tumorilor colorectale** pe diferitele segmente ale intestinului gros ar putea influența supraviețuirea. Un studiu arăta că localizarea tumorii sub reflexia peritoneului pe rect (rectul subperitoneal) scade supraviețuirea la 5 ani comparativ cu localizările la nivelul rectului intraperitoneal și cu cele la nivelul colonului [29]. Am regăsit și în studiul nostru această constatare statistică. Unii autori au arătat că tumorile primare localizate pe colonul stâng au fost asociate cu risc de deces semnificativ mai redus și au tras concluzia că localizarea tumorii ar trebui să fie un criteriu pentru stabilirea prognosticului [30, 31].

8. Studiul 4. Importanța markerilor de inflamație sistemică în supraviețuirea pacienților cu cancer colorectal, operați în urgență

Răspunsul inflamator mediat celular, limfocitele, neutrofilele și monocitele sunt din ce în ce mai mult recunoscute ca având un rol important în carcinogeneză. În ultimii ani, s-au realizat numeroase studii care au demonstrat legătura dintre răspunsul inflamator sistemic și tumorile maligne și, mai mult chiar, există tot mai multe date care susțin că markerii inflamatori pot influența prognosticul pacienților neoplazici.

Ipoteza de lucru

Markerii de inflamație sistemică NLR (neutrophils-to-lymphocytes ratio), PLR (platelets-to-lymphocytes ratio), LMR (lymphocytes-to-monocytes ratio) și PNI (prognostic nutritional index) se corelează cu supraviețuirea la distanță a pacienților cu cancer colorectal operați în urgență.

Obiective specifice

- Evaluarea importanței markerilor de inflamație sistemică în supraviețuirea la distanță a pacienților cu cancer colorectal operați în urgență;

- Identificarea factorilor de prognostic independenți pentru supraviețuirea la distanță a pacienților cu cancer colorectal operați în urgență.

Rezultate

La pacienții din lot, valorile crescute ale NLR, precum și ale PLR au dus la creșterea riscului de deces (HR=7,581, 95% CI=(6.358, 9.039), p value=0.000000, respectiv HR=1.043, 95% CI=(1.039, 1.047), p value=0.000000), iar valorile crescute ale LMR și PNI au condus la scăderea acestui risc (HR=0.069, 95% CI=(0.054, 0.090), p value=0.000000, respectiv HR=0.758, 95%CI=(0.730, 0.788), p value=0.000000). În analiza de regresie multivariată, creșterea PLR a determinat o creștere a riscului de deces (HR=1.024, 95% CI=(1.019, 1.029), p value= 0.000000), iar pentru LMR și pentru PNI, o reducere a riscului de deces (HR=0.353, 95% CI=(0.248, 0.504), p value = 0.000000, respectiv HR=0.852, 95% CI=(0.822, 0.883), p value = 0.000000).

Curba ROC construită pentru NLR în discriminarea decesului la cei 391 de pacienți implicați în studiu (379 decedați (96.93%) și 12 supraviețuitori (3.07%)) are aria de 0.859 cu 95% CI=(0.821, 0.892), p_value=<0.001. Punctul de cutoff este >2.61, cu sensibilitatea de 73.61 și specificitatea de 100.00 (Fig. VIII.1). Aria curbei ROC pentru PLR a fost de 0.866 cu 95% CI=(0.828, 0.898), p_value=<0.001. Punctul de cutoff este >139.85, cu sensibilitatea de 78.89 și specificitatea de 100.00 (Fig. VIII.2).

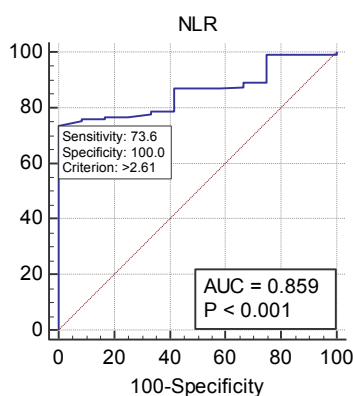


Fig. VIII.1 . Curba ROC pentru NLR

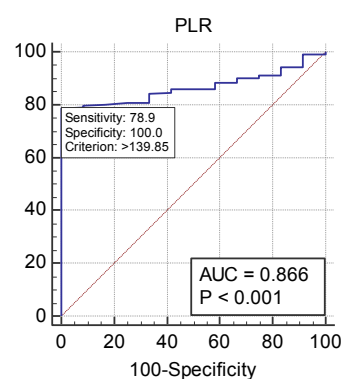


Fig.VIII.2 . Curba ROC pentru PLR

Aria curbei ROC pentru LMR a fost de 0.837, cu 95% CI=(0.797, 0.872), p_value <0.001. Punctul de cutoff este <2.28, cu sensibilitatea de 66.75 și specificitatea de 100.00 (Fig. VIII.3). Aria curbei ROC pentru PNI a fost de 0.787, cu 95% CI=(0.743, 0.827), p_value=<0.001. Punctul de cutoff este ≤39.5, cu sensibilitatea de 60.69 și specificitatea de 100.00 (Fig. VIII.4).

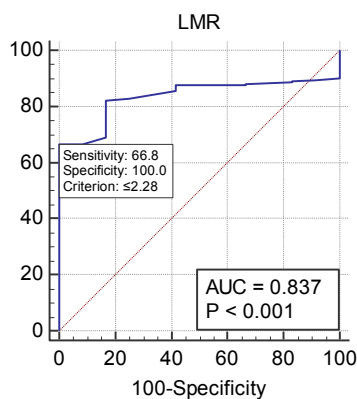


Fig. VIII.3. Curba ROC pentru LMR

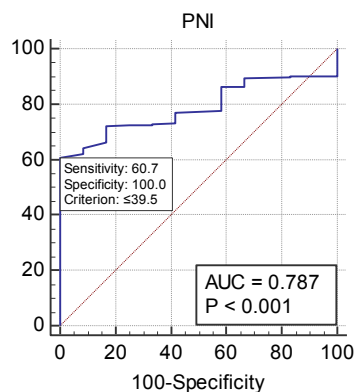


Fig. VIII.4. Curba ROC pentru PNI

Discuții

În privința răspunsului inflamator sistemic la bolnavii cu cancer colorectal complicat, studiul nostru a arătat că:

- markerii inflamatori **NLR și PLR** cu valori crescute sunt **factori de risc**, în timp ce valorile crescute ale **LMR și PNI** sunt **factori de protecție** pentru supraviețuire, așa cum a demonstrat analiza univariată;
- **PLR** cu valoare crescută a fost **factor de risc independent** la analiza multivariată, iar **LMR și PNI** s-au dovedit a fi **factori de protecție independenți**.

Am arătat că valoarea preoperatorie crescută a NLR a fost factor de prognostic negativ pentru supraviețuirea la distanță, așa cum au constatat și alți autori [32-34]. Într-un singur studiu realizat în 2018 la Universitatea Leeds din Marea Britanie, autorii au raportat că valorile crescute ale NLR au fost asociate cu un risc mare de deces în analiza univariată, dar nu și multivariată [35]. În studiul nostru, PLR cu valori crescute a fost factor de risc independent la analiza multivariată, spre deosebire de datele altor studii, în care autorii au raportat că NLR și PLR sunt factori de risc, dar numai NLR a fost factor de risc independent [36]. În alte lucrări publicate, aprecierea valorii prognostice a indicelui LMR la pacienții cu cancer colorectal metastatic, a relevat rezultate similare, dar în analiza multivariată nu s-a dovedit a fi un factor de prognostic independent [37]. Valoarea cutoff pentru PNI variază destul de puțin în studiile analizate: 44,5 [38] , 45 [39], valori în general superioare celei calculate de noi (39,5). Apreciem că putem pune acest fapt pe seama hipoalbuminemiei și limfocitopeniei mai pronunțate la bolnavii operați în urgență, pentru tumori complicate.

În ultimii ani, s-au publicat multe studii referitoare la valoarea prognostică a diferiților markeri de inflamație sistemică pentru bolnavii cu cancer colorectal, dar foarte puține au inclus pacienți operați în regim de urgență. Considerăm că în această situație, analizarea acestor markeri ar putea fi chiar mai utilă, în condițiile în care discutăm despre bolnavi neoplazici, imunodeprimați, care au o stare biologică precară, la care se intervine pe un colon nepregătit, destins sau în condiții de peritonită generalizată, cu șoc septic.

9. Concluziile tezei de doctorat

- 1) Am obținut rezultate semnificative statistic la corelarea colostomiilor cu: vârsta înaintată, mediul rural, prezența tarelor cardiace asociate, în special fibrilația atrială, cu simptomatologie neglijată, cu cașexie, oligoanurie, anemie și dezechilibru hidroelectrolitic la internare, cu tumori complicate cu hemoragie sau cu iminență de perforație diastatică, cu pelvis înghețat, cu localizare rectală, cu tumori bine sau mediu diferențiate, cu stadii avansate de boală.
- 2) Operațiile Hartmann au fost asociate cu: antecedente heredo-colaterale semnificative, simptomatologie neglijată, tulburări de tranzit intestinal și dureri abdominale la internare, leucocitoză, perforații intestinale, localizări tumorale la nivelul sigmoidului și a joncțiunii recto-sigmoidiene și cu stadiul II pTNM.
- 3) Derivațiile interne s-au asociat cu: prezența ocluziei intestinale la internare, a metastazelor hepatice și a invaziei în organe vecine, cu tumorile de unghi splenic sau de colon descendent și cu stadiul IV de boală.
- 4) Rezecțiile cu anastomoză per primam au fost asociate cu: absența comorbidităților, tumori localizate la nivelul cecoascendentului, unghiului hepatic sau colonului transvers și cu tumori bine diferențiate.
- 5) Rezecțiile cu anastomoză per primam și practicarea limfodiseceției s-au asociat cu o morbiditate semnificativ statistic mai mare.
- 6) Tipul de intervenție chirurgicală principală nu a influențat mortalitatea postoperatorie. În schimb, aceasta a fost asociată semnificativ statistic cu intervențiile chirurgicale concomitente: limfodisecția, ileostoma de protecție și modalitatea de închidere a abdomenului.
- 7) Reintervențiile au fost asociate cu rezecțiile cu anastomoză per primam pentru fistule anastomotice, cu practicarea limfodiseceției și cu abdomenul semidechis/deschis.

8) Durata spitalizării a fost semnificativ influențată de tipul de intervenție chirurgicală principală, cel mai mic număr de zile de spitalizare înregistrându-se la bolnavii la care s-au practicat colostomii în urgență.

9) Supraviețuirea de scurtă durată este asociată cu factori epidemiologici: vârsta > 61 ani, prezența antecedentelor chirurgicale abdominale și a tarelor cardiace asociate.

10) Factorii clinico-paraclinici de prognostic pentru bolnavii cu cancer colorectal operați în urgență sunt: diagnosticul de iminență de perforație diastatică, cașexia, oligoanuria, anemia și dezechilibrul hidro-electrolitic prezente la internare.

11) Dintre factorii operatori, au avut influență semnificativă asupra supraviețuirii la distanță: tumorile rectale, invazia tumorală în organe vecine, aspectul de “pelvis înghețat”, prezența metastazelor hepatice sau a aspectului de carcinomatoză peritoneală, tumorile nediferențiate, stadiile III și IV pTNM, practicarea unei derivații interne sau neefectuarea limfodiseției.

12) În analiza de regresie multivariată am constatat că vârsta peste 61 de ani, cașexia, carcinomatoza peritoneală, precum și stadiul IV de boală sunt factori de risc independenți, iar operația Hartmann și intervențiile seriate sunt factori de protecție independenți.

13) La analiza univariată, am constatat că valorile crescute ale NLR și PLR sunt factori de risc, iar valorile crescute ale LMR și PNI sunt factori de protecție pentru supraviețuirea bolnavilor cu cancer colorectal, operați în urgență.

14) Valoarea crescută a PLR este factor de risc independent pentru pacienții din lot, în timp ce analiza multivariată Cox a arătat că valorile crescute ale LMR și PNI sunt factori de protecție independenți.

Contribuțiile proprii: culegerea datelor despre pacienții incluși în lot și realizarea bazei de date, stabilirea criteriilor de includere și de excludere, realizarea fișei de colectare a datelor și urmărire, internarea în cursul gărzilor a unora dintre pacienții din lot și participarea la intervențiile chirurgicale, interpretarea medicală a informațiilor obținute prin analiza statistică, documentarea sistematică pe tema de cercetare aleasă prin consultarea a peste 300 de referințe bibliografice, realizarea de discuții prin compararea datelor obținute în propriul studiu cu cele ale altor autori, formularea de concluzii pe baza rezultatelor cu semnificație statistică, diseminarea rezultatelor la manifestările științifice și publicarea de articole în reviste de specialitate.

Bibliografie selectivă

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Diskshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5),E359-386
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424
- [3] Baer C, Menon R, Bastawrous S, Bastawrous A. Emergency presentations of colorectal cancer. *Surg Clin North Am.* 2017 Jun;97(3):529-545
- [4] Yang XF, Pan K. Diagnosis and management of acute complications in patients with colon cancer: bleeding, obstruction, and perforation. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(3):331-40
- [5] Tohme C, Chakhtoura G, Abboud B. et al. Place de la colectomie subtotale ot totale dans le traitement en urgence des cancers du colon gauche et du sigmoide en occlusion. *Journal Medical Libanais* 2008; 56(4):198-202
- [6] Pisano, M., Zorcolo, L., Merli, C. et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg* 2018;13-36
- [7] Vincent C, Moorthy K, Sarker SK, Chang A, Darzi AW. Systems approaches to surgical quality and safety: from concept to measurement. *Ann Surg.* 2004;239(4):475-482.
- [8] Sargent D, Sobrero A, Sargent D, Grothey A. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):872-877
- [9] Banaszkiwicz Z, Woda Ł, Tojek K, Jarmocik P, Jawień A. Colorectal cancer with intestinal perforation - a retrospective analysis of treatment outcomes. *ContempOncol (Pozn).* 2014;18(6):414-418
- [10] Chiarugi M, Galatioto C, Panicucci S, Scassa F, Zocco G, Seccia M. Oncologic colon cancer resection in emergency: are we doing enough? *SurgOncol.* 2007;16(Suppl 1):S73-7
- [11] Otani, K., Kawai, K., Hata, K. et al. Colon cancer with perforation. *Surg Today* 2019;49:15-20
- [12] Lee-Kong S, Lisle D. Surgical Management of Complicated Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015;28(4):228-233
- [13] Harish K., Narayanaswamy Y, Nirmala S. Treatment outcomes in locally advanced colorectal carcinoma. *IntSeminSurgOncol* 2004;1,8

- [14] Sugarbaker E D. Coincident removal of additional structures in resections for carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1946;123:1036–1046
- [15] Croner R S, Merkel S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(8):1381–1386
- [16] Medina Villasenor E, Quezada Adame I, Martinez Macias R, ElviaNeyra Ortiz, Parra PAO, Cruz MR. Urgencias gastrointestinales en el paciente con cancer. *ActaMedicaGrupo Angeles* 2011;9(3):136-142
- [17] Lopez J, Mariangel P, Natalia Cardenas, JohanneJahnsen, Daniela Massri, Werner A, Avendano R. Cancer colorectal complicado. *Cuad. Cir.* 2004;18:11-20
- [18] Zorcolo L., Covotta L, Carlomagno N, Bartolo DCC. Safety of primary anastomosis in emergency colo-rectal surgery. *Colorectal Disease,* 2003;5(3):262–269
- [19] Poon RT, Law WL, Chu KW, Wong J. Emergency resection and primary anastomosis for left-sided obstructing colorectal carcinoma in the elderly. *BJS* 1998;85 (11):1539-1542
- [20] Lee YM, Law WL, Chu KW, Poon RTP. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *Journal of the American College of Surgeons,* 2001;192(6):719–725
- [21] Faucheron JL, Paquette B, Trilling B, Heyd B, Koch S, Manton G. Emergency surgery for obstructing colonic cancer: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018; 44(1):71-77
- [22] Gainant A. Emergency management of acute colonic cancer obstruction. *J Vis Surg.* 2012;149(1):e3–e10
- [23] Cuffy M, Abir F, Audisio R, Longo W. Colorectal cancer presenting as surgical emergencies. *Surgical Oncology.* 2004;13(2-3):149-157
- [24] Fang SC, Chao TB, Tung HY, et al. Analysis of prognostic factors to predict postoperative colorectal cancer patients survival. *Med J South Taiwan,* 2014;10(2):75–86.
- [25] Yuan Y, Li MD, Hu HG, et al. Prognostic and survival analysis of 837 Chinese colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol,* 2013;19(17): 2650–9
- [26] Widdison AL, Barnett SW, Betambeau N. The impact of age on outcome after surgery for colorectal adenocarcinoma. *Ann R CollSurg Engl.* 2011;93(6):445–450.
- [27] Iversen LH. Aspects of survival from colorectal cancer in Denmark. *Dan Med J.* 2012 Apr;59(4):B4428
- [28] Luque-Fernandez MA, Redondo-Sanchez D, Rodriguez-Barranco M. et al. The pattern of comorbidities and multimorbidity among colorectal cancer patients in Spain: CoMCoR study. *bioRxiv* 2019;526673

- [29] Freedman LS, Macaskill P, Smith AN. Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. *Lancet*. 1984; 2(8405): 733-736.
- [30] Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):211–219
- [31] Cai X, Gu D, Chen M. et al. The effect of the primary tumor location on the survival of colorectal cancer patients after radical surgery. *Int J Med Sci* 2018; 15(14):1640-1647
- [32] Borazan E, Balık AA, Bozdağ Z, et al. Assessment of the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and prognostic factors in non-metastatic colorectal cancer. *Turk J Surg*. 2017;33(3):185–189
- [33] Ding PR, An X, Zhang RX, Fang YJ, Li LR, Chen G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25:1427–1433
- [34] Chen XQ, Xue CR, Hou P, Lin BQ, Zhang JR. Lymphocyte-to-monocyte ratio effectively predicts survival outcome of patients with obstructive colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4970–4984
- [35] Palin RP, Devine AT, Hicks G, Burke D. Association of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and outcome in emergency colorectal cancer care. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018 Apr;100(4):308-315
- [36] He, W., Yin, C., Guo, G. *et al*. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2013;30:439
- [37] Neal CP, Cairns V, Jones MJ, Masood MM, Nana GR, Mann CD, Garcea G, Dennison AR. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in patients with resectable colorectal liver metastases. *Med Oncol*.2015;32:144
- [38] Manikam NR, Kristian Y, Luana Lidwina et al. Prediction of Post-operative Survival of Colorectal Cancer Patient By Using the Prognostic Nutritional Index: An Evidence-Based Case Report. *World Nutrition Journal* 2019; 2(2):25-31
- [39] Jian-Hui C, Iskandar EA, Cai Shl, Chen CQ, Wu H, He YL. Significance of Onodera's prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer: a large cohort study in a single Chinese institution. *Tumour Biol*. 2016;37(3):3277-83

Lista lucrărilor științifice publicate în perioada studiilor doctorale

Articole in extenso publicate în reviste recunoscute la nivel internațional

1. **Georgiana Bianca Constantin**, D. Firescu, Rodica Bîrlă, S. Constantinoiu. Surgical treatment options in complicated colorectal cancers operated in emergency. *Journal of Surgical Sciences* 2019;6(1):9-13
www.journalofsurgicalsciences.com/index.php/jss/article/view/263
2. **Georgiana Bianca Constantin**, D. Firescu, D. Voicu, Cristina Șerban, R. Mihailov, Rodica Bîrlă, S. Constantinoiu. The history of the rectal cancer surgery. *Journal of surgical sciences* 2019;6(4):141-147
www.journalofsurgicalsciences.com/index.php/jss/article/view/294
3. **Georgiana Bianca Constantin**, D. Firescu, D. Voicu, Cristina Șerban, R. Mihailov, Rodica Bîrlă, S. Constantinoiu, L. Toma Ciocan. The implications of the presence of metastases in choosing the type of surgery in patients with complicated colorectal cancer. *Analele Universității Dunărea de Jos din Galați, Fascicula XVII Medicină*, 2019;2:27-31
www.medugal.ro/nr%20curent%201%202011/2_2019.html
4. R. Mihailov, Cristina Șerban, A. Beznea, D. Firescu, **Georgiana Bianca Constantin**, Laura Rebegea, D. Voicu, Oana Mihailov, T. Pătrașcu. The mark of the duration of surgery on the postoperative complications in patients with complicated colon cancer. *Journal of Surgical Sciences*, 2020;7(1):149-153
www.journalofsurgicalsciences.com/index.php/jss/article/view/311
5. **Georgiana Bianca Constantin**, Dorel Firescu, Dragoș Voicu, Bogdan Ștefănescu, Raul Mihailov, Cristina Șerban, Sorin Berbece, Eugenia Panaitescu, Rodica Bîrlă, Cristian Marica, Silviu Constantinoiu. Prognostic factors for colorectal cancer patients operated in emergency. *Chirurgia* 2020;115(1):23-38
<https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/?art=2020-1-23.pdf&EntryID=2022>
6. **Georgiana Bianca Constantin**, Dorel Firescu, Dragoș Voicu, Bogdan Ștefănescu, Raul Mihailov, Cristina Șerban, Eugenia Panaitescu, Rodica Bîrlă, Silviu Constantinoiu. The importance of systemic inflammation markers in the survival of patients with complicated colorectal cancer, operated in emergency. *Chirurgia* 2020;115(1):39-49
<https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/?art=2020-1-39.pdf&EntryID=2023>

Rezumate publicate în volumele conferințelor naționale

1. **Georgiana Bianca Constantin**, M. Dediu, T. Câmpeanu, D. Firescu, I. Constantin. Hemicolectomie stângă cu splenopancreatectomie caudală-prezentare de caz. Conferința Națională de Chirurgie, Iași, 2017
2. D. Voicu, C. Popazu, F. Bulgaru, S.N. Polatos, **Georgiana Bianca Constantin**. Colectomia subtotală în urgență. Congresul Național de Chirurgie, Sinaia, 2018
3. **Georgiana Bianca Constantin**, Rodica Bîrlă, D. Firescu, S. Constantinoiu. Tratatamentul chirurgical de urgență al tumorilor de colon stâng și rect complicate cu ocluzie intestinală. Congresul Național de Chirurgie, Sinaia, 2018
4. **Georgiana Bianca Constantin**, D. Firescu, Rodica Bîrlă, S. Constantinoiu. Istoricul chirurgiei cancerului rectal. Conferința Națională de Chirurgie, Craiova, 2019
5. **Georgiana Bianca Constantin**, R. Mihailov. Cancere sincron de colon ascendent, colon descendent și canal hepatic comun- prezentare de caz. Conferința Națională de Chirurgie, Craiova, 2019
6. R. Mihailov, A. Beznea, D. Firescu, Cristina Șerban, D. Voicu, **Georgiana Bianca Constantin**, Oana Mihailov. Tumoră malignă la nivelul unghiului splenic al colonului abcedată-prezentare de caz. Conferința Națională de Chirurgie, Craiova, 2019
7. R. Mihailov, A. Beznea, D. Firescu, Cristina Șerban, D. Voicu, **Georgiana Bianca Constantin**, Oana Mihailov. Tumoră malignă sincronă de colon drept și colon transvers cu perforație diastatică de cec-prezentare de caz. Conferința Națională de Chirurgie, Craiova, 2019