

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



***Ganglionul santinelă în cancerul colorectal***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. DĂNUȚ VASILE**

**Student-doctorand:**

**STĂNILOAIE DANIEL**

**2022**

## Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate.....	4
Lista cu abrevieri și simboluri.....	6
Introducere.....	9
I.Partea generală – Stadiul actual al cunoașterii.....	17
1.Cancerul colorectal .....	18
1.1. Epidemiologie.....	18
1.1.1. Incidența.....	18
1.1.2. Mortalitate.....	20
1.1.3. Supraviețuire.....	22
1.2. Etiopatogenie.....	23
1.2.1. Leziunile preneoplazice.....	23
1.2.2. Condiții ereditare cu risc pentru cancer colorectal.....	24
1.2.3. Sindromul de cancer colorectal familial X.....	28
1.2.4. Istoricul personal.....	28
1.2.5. Sindromul metabolic, obezitatea și diabetul zaharat.....	29
1.2.6. Acromegalia.....	29
1.2.7. Colecistectomia.....	30
1.2.8 Factorii de risc geografici, stilul de viață și dieta.....	30
1.2.9. Infecțiile.....	31
1.2.10. Factorii chimici.....	32
1.2.11. Stresul oxidativ.....	32
1.3. Metodele de screening.....	33
1.3.1. Testele de prevenție.....	33
1.3.1.1. Colonoscopia.....	33
1.3.1.2 Irigografia cu dublu contrast.....	33
1.3.1.3 Colonoscopia CT.....	34
1.3.1.4 Videocapsula endoscopică.....	34
1.3.1.5 Imagistica în bandă îngustă (NBI).....	34
1.3.2. Testele de detecție.....	35
1.3.2.1. Teste pentru depistarea hemoragiilor oculte din scaun.....	35
1.3.2.2. Testele fecale bazate pe guaiac.....	35
1.3.2.3. Testele imunohistochimice fecale (FIT).....	35

1.3.2.4. Testele genetice din materii fecale.....	36
1.3.2.5. Detectarea piruvat kinazei (M2-PK).....	36
1.3.2.6. Teste genetice sanguine.....	37
1.3.2.7. Testele urinare.....	37
1.4.Particularități de explorare diagnostică.....	37
1.4.1 Biomarkerii serologici.....	37
1.4.1.1. Antigenii carbohidrați.....	37
1.4.1.2. Markeri fecali genetici.....	39
1.4.1.3. Markeri fecali proteici.....	39
1.4.1.4. Markeri fecali metabolomici.....	40
1.4.2. Colonoscopia optică.....	40
1.4.3. Examenul radiologic.....	40
1.4.4. Videocapsula endoscopică .....	41
1.4.5. Ultrasonografia.....	41
1.4.6. Tomografia computerizată.....	42
1.4.7. Imagistica prin rezonanță magnetică în cancerul colo-rectal.....	42
1.5. Stadializare.....	44
1.5.1. Stadializarea JSCCR.....	44
1.5.2. Stadializarea AJCC.....	51
1.6. Aspecte anatomopatologice .....	55
1.7. Strategia terapeutică a CCR .....	57
1.7.1 Abordul deschis vs laparoscopic.....	57
1.7.2 Marginile de rezecție.....	57
1.7.3 Tipul rezecției colonice în funcție de localizarea tumorii primare.....	58
1.8. Complicațiile postoperatorii.....	60
2. Conceptul de ganglion santinelă.....	62
II. Contribuții personale.....	69
3. Obiectivele lucrării și ipotezele de cercetare.....	70
4. Metodologia generală a cercetării.....	72
5. Materiale și metode.....	73
5.1 Detectarea ganglionului santinelă utilizând albastrul de metilen 1% în cancerul colorectal: tehnica in vivo și ex vivo.....	73

5.2 Detectarea ganglionului santinelă utilizând verde de indocianat în cancerul colorectal prin tehnica in vivo.....	80
6.Rezultate.....	99
6.1. Analiza descriptivă a variabilelor urmărite în studiu.....	99
6.2 Determinarea performanțelor celor două metode de identificare ganglionară: albastru de metilen vs verde de indocianat.....	106
6.3 Identificarea unor asocieri între caracteristicile tumorale și o serie de parametrii umorali.....	110
6.4 Analiza de supraviețuire a pacienților incluși în eșantion cu identificarea unor factori demografico-clinici care pot influența supraviețuirea.....	126
6.5 Rolul detectării ganglionului santinelă și a cartografierii bazinului limfatic regional în cancerul colorectal.....	162
7. Discuții.....	164
8. Concluzii și contribuții personale.....	172
Bibliografie.....	177
Anexe.....	210

## Lista cu abrevieri și simboluri

99mTc	technetiu 99 metastabil
AJCC	american joint committee for cancer
AL	fistula anastomotică
APC	adenomatosis polyposis coli
APTT	timp de tromboplastină parțial activat
AUC	area under the curve
BC	boala Crohn
CA 19-9	carbohydrate antigen 19-9
CCR	cancerul colorectal
CEA	antigenul carcinoembrionar
CI	intervalul de confidență
DALM	displazia asociată unei leziuni sau mase proliferative
EMA	agenția europeană a medicamentului
FAP	polipoza adenomatoasă familială
FOBT	fecal occult blood tests - teste pentru depistarea hemoragiilor oculte din scaun
FDA	food and drug administration
FIT	testele imunohistochimice fecale
GLOBOCAN	global cancer observatory
HR	hazard ratio
ICG	verde de indocianat
IBD	boala inflamatorie intestinală

ICI	inhibitorii punctului de control imun
IHC	imunohistochimie
IMC	indicele de masă corporală
INR	international normalized ratio (Raportul internațional normalizat)
ITC	celule tumorale izolate
JSCCR	societatea japoneză pentru cancerul de colon și rect
LN	limfonodul
LNSM	lymph node skip metastasis (metastaze oculte)
MSI	instabilitate microsatelitară
MSI-H	instabilitate microsatelitară ridicată
MPV	volumul mediu al trombocitelor
M2-PK	piruvat kinaza M2 fecală
NAFL	ficatul gras non-alcoolic
NBI	narrow band imaging ( Imagistica în bandă îngustă )
OS	supraviețuirea globală
PLT	trombocite
RDW	red cell distribution width(lățimea distribuției celulelor roșii)
RMST	restricted mean survival time
ROC	receiver operating characteristics
ROS	speciile reactive ale oxigenului
SD	deviația standard
SEPT9	gena Septin 9
SL	sindromul lynch

SLN	sentinel lymph node ( ganglion santinelă)
SLNB	sentinel lymph node biopsy ( biopsia ganglionului santinelă)
TMB	încărcătura mutațională tumorală

## Introducere

În chirurgia oncologică importanța conceptului de ganglion santinelă este în creștere, deoarece este important să reducem amploarea intervențiilor chirurgicale și morbiditatea asociată acesteia, păstrând în același timp siguranța oncologică adecvată. Recent, s-au dezvoltat tehnici de cartografiere a ganglionilor limfatici, unde metoda cea mai promițătoare pare a fi cea cu imunofluorescență care utilizează colorant verde de indocianină. Această tehnică oferă o sensibilitate ridicată în detectarea ganglionului santinelă în comparație cu alte metode existente care utilizează un alt colorant (albastru de metilen) în combinație cu un radiotrasor (technetiu 99m) [1].

Cunoașterea statusului ganglionilor limfatici regionali este esențială pentru stabilirea stadializării și a rezultatelor prognostice în cancerul mamar și melanomul malign. Stadializarea ganglionilor limfatici axilari prin biopsia ganglionilor limfatici santinelă (SLNB) este o metodă utilizată pe scară largă și este acum considerat un standard de îngrijire la pacienții fără dovezi clinice de metastazare a ganglionilor limfatici axilari în cancerul de sân.

Tehnica identificării ganglionului santinelă s-a dovedit a fi o metodă deosebit de eficientă în cancerul mamar și melanomul malign prin estimarea statusului releelor limfactice regionale. În aceste cazuri, statusul pozitiv/negativ al ganglionului santinelă modifică conduita chirurgicală cu posibilitatea minimalizării intervenției. În cazul cancerului colo-rectal, prezența sau absența invaziei ganglionului santinelă nu modifică tehnica chirurgicală ci poate crește acuratețea sa, prin identificarea anumitor situații când chirurgia este nevoită să extindă limfadenectomia.

Ernest A. Gould a introdus pentru prima dată în anul 1960 termenul de ganglion santinelă în timpul unei parotidectomii[2]. Ganglionul a fost trimis la medicul anatomopatolog care a emis rezultatul: „ganglion limfatic invadat tumoral”. În anul 1977 Ramon M. Cabanas a identificat un ganglion santinelă la un pacient cu cancer penian[3].

Joosten et al, în 1999 a efectuat un studiu pe 50 de pacienți cu cancer de colon, la care a injectat albastru de metilen 1% peritumoral în 4 puncte cardinale. Cartografierea limfatică a fost posibilă la 35 de pacienți din 50 (70%). Examinarea histopatologică cu colorație hematoxilin-eosină a identificat ganglioni limfatici invadați la 20 din cei 35 de pacienți[4].

Starea ganglionilor limfatici este cel mai bun marker predictiv pentru recidivă și supraviețuire la pacienții cu cancer colorectal[5]. Ganglionii limfatici care drenează primii limfa din zona tumorii sunt cunoscuți ca ganglioni santinelă și se consideră că sunt primul loc pentru metastază[6].

În cancerul colorectal, limfadenectomia nu este influențată de starea pozitivă sau negativă a ganglionului santinelă. Identificarea ganglionilor limfatici cu posibilă invazie tumorală, prin injectarea la nivelul tumorii primare a unui colorant ( albastru de metilen 1% sau verde de indocianat) poate duce la îmbunătățirea stadializării și managementului postoperator. Cu alte cuvinte, administrarea ulterioară a terapiei neoadjuvante (chimioterapie) la pacienții corespunzători poate duce la rate mai mici de recurență.

Verdele de indocianină (ICG) este un agent de contrast care devine fluorescent atunci când este excitat de lumină cu lungimea de undă de 800-900 nm. Sistemul de imagistică cu fluorescență ce utilizează de verde indocianat permite identificarea vaselor limfatice și a fluxului sanguin în timpul intervenției chirurgicale. Unul dintre cei mai importanți factori pentru stadializare și prognostic în cancerul colorectal este statusul ganglionilor limfatici regionali. În ultimii ani, utilizarea intraoperatorie a fluorescenței în scopuri angiografice a fost extinsă de către chirurghi și în cadrul centrelor din întreaga lume.

Etapa chirurgicală a tratamentului oncologic multimodal, trebuie să fie cât mai precisă și să realizeze o excizie completă atât a formațiunii tumorale cât și o limfadenectomie precisă, fără să rămână ganglioni restanți ce pot fi invadați tumoral. Tehnica identificării și biopsierii ganglionului santinelă este o metodă oncologică valoroasă, ce are ca scop evaluarea bazinului limfatic regional, cu avantajul unei stadializări corecte a bolii, a prognosticului pacienților, dar și a indicației terapiei neoadjuvante în cadrul tratamentului oncologic postoperator.

Identificarea ganglionului santinelă și a ganglionilor limfatici implicați în drenajul tumoral, conduce la realizarea unei intervenții chirurgicale de radicalitate oncologică prin excizia tuturor ganglionilor cu posibilă invazie neoplazică.

Teza este structurată în două părți:

*Prima parte*, „partea generală” cuprinde două capitole care prezintă starea actuală temei cercetate, prezentând un review al literaturii de specialitate, pe baza unei documentări laborioase, în relație cu tema de cercetare abordată.

Capitolul 1 cuprinde o scurtă trecere în revistă a considerațiilor actuale ale cancerului colorectal privind epidemiologia, etiopatogenia, metodele de screening, particularitățile de explorare diagnostică, stadializarea AJCC și JSCCR, aspectele anatomopatologice, strategia terapeutică în cancerul colorectal și complicațiile postoperatorii conform clasificării Clavien Dindo.

Capitolul 2 prezintă conceptul de ganglion santinelă, importanța și utilitatea tehnicii de detectare, care este astăzi utilizată și în alte patologii ca tehnică „gold standard”.

*A doua parte* a tezei de doctorat cuprinde contribuțiile persoanele

Am stabilit de la început obiectivele din cadrul studiului : **primul obiectiv** a fost o analiză descriptivă a variabilelor urmărite în studiu, **al doilea obiectiv** a reprezentat determinarea performanțelor celor două metode de identificare ganglionară; endpointurile principale fiind : numărul de ganglioni identificați, procentul de ganglioni invadați din cei identificați, numărul de ganglioni santinelă identificați și procentul de ganglioni santinelă invadați din cei identificați, **al treilea obiectiv** a fost identificarea unor asocieri între caracteristicile tumorale (stadiu, grading, tip histopatologic) și o serie de parametri umorali (CEA, CA 19-9, fibrinogen), endpointurile principale fiind valoarea acestor parametri, raportată la caracteristicile tumorale; **cel de-al patrulea obiectiv** a fost o analiză de supraviețuire la toți pacienții din studiu, cu identificarea unor factori demografico-clinici care pot influența supraviețuirea, endpointul principal fiind OS (overall survival – supraviețuirea globală); **ultimul obiectiv** a constat în identificarea rolului detectării ganglionului santinelă și a cartografierii bazinului limfatic regional în cancerul colorectal.

## Metodologia generală a cercetării științifice

Pentru realizarea acestor obiective, am utilizat rezultatele obținute a două tehnici, efectuate pe parcursul cercetării științifice din cadrul școlii doctorale. Ambele au fost unicentrice, desfășurate în Clinica de Chirurgie I a Spitalului Universitar de Urgență București (detectarea ganglionului santinelă utilizând albastrul de metilen în cancerul colorectal: tehnica in vivo și ex vivo s-a desfășurat în perioada ianuarie 2018 – februarie 2020 și a cuprins un număr de 26 pacienți) și (detectarea ganglionului santinelă utilizând verde de indocianat în cancerul colorectal prin tehnica in vivo desfășurat în perioada ianuarie 2020 – mai 2022 și a cuprins un număr de 34 pacienți).

Studiile s-au realizat prospectiv, experimental, randomizat dar fără un algoritm de randomizare înaintea studiului, pe un eșantion total de 60 de pacienți diagnosticați cu neoplasm de colon sau rectal, cu indicație de chirurgie radicală, la care a fost efectuat unul din procedeele de identificare a ganglionilor cu ajutorul unor substanțe-trasor, eșantion reprezentativ pentru o populație de pacienți diagnosticați și tratați pentru neoplasme colorectale într-un centru terțiar.

Pacienții au fost împărțiți în două loturi : lotul A, a fost format din 26 de pacienți la care trasorul a fost albastru de metilen 1%, și lotul B format din 34 de pacienți la care trasorul a fost verde de indocianat.

*Criteriul de includere* a fost reprezentat de existența unei tumori maligne colorectale cu diagnostic histopatologic confirmat și indicație chirurgicală curativă.

*Criteriile de excludere* au fost:

- coexistența unei alte tumori maligne (tumora sincronă);
- prezența tumorilor metastatice;
- sarcina sau alăptarea
- chimioterapie preoperatorie.

Pentru analiza statistică a fost folosit programul R[7], cu următoarele pachete instalate : survival[8,9], survminer[10], gtsummary[11], table1[12], lattice[13], effects[14-16].

Nivelul de semnificație  $\alpha$  din studiu a fost 0.05, astfel că valorile p mai mici de 0.05 au fost considerate semnificative statistic.

## **Materiale si metode**

### **Detectarea ganglionului santinelă utilizând albastrul de metilen în cancerul colorectal: tehnica in vivo și ex vivo**

In acest lot au fost înrolați 26 de pacienți (14 femei, 12 bărbați), cu vârste cuprinse între 35 și 83 de ani. Pacienții au fost internați în Secția Chirurgie Generală și Urgență I a Spitalului Universitar de Urgență București în perioada ianuarie 2018 – februarie 2020. Prezentul studiu a fost aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului Universitar de Urgență București nr. 55321/24.09.2019. Consimțământul scris informat a fost obținut de la pacienți înainte de intervenția chirurgicală.

Albastrul de metilen 1%, a fost folosit pentru a identifica ganglionii limfatici cu posibilă invazie neoplazică. Două tehnici, in vivo și ex vivo, au fost folosite pentru a identifica ganglionul santinelă și teritoriul limfatic.

### **Detectarea ganglionului santinelă utilizând verde de indocianat în cancerul colorectal prin tehnica in vivo**

Sistemul de imagistică cu fluorescență ce utilizează verde indocianină permite identificarea vaselor limfatice, a ganglionilor limfatici și a fluxului sanguin în timpul intervenției chirurgicale.

Lotul de pacienți incluși în acest studiu este în număr de 34. Toți pacienții au avut un consimțământ scris informat înainte de injectarea de verdelui de indocianină cu avizul comitetului local de bioetică. Tehnica pentru care am optat este cea in-vivo. Aceasta se desfășoară intraoperator, imediat după laparotomia exploratorie și verificarea condițiilor de excludere. După identificarea tumorii primare se prepară soluția de indocianat. Am utilizat un flacon de 25 mg ce conține verde de indocianină sub formă de pudră, pe care l-am diluat cu 10 mL ser steril. Soluția astfel obținută este extrasă într-o seringă de 10mL căreia i se montează un ac de 26 Gauge. Se injectează peritumoral, la nivelul celor 4 puncte cardinale câte 2,5mL de soluție de indocianat și se așteaptă aproximativ 30 minute, alte studii au impus un timp de așteptare de 10-20 minute. În vederea vizualizării ganglionilor santinelă, am utilizat sonda KARL STORZ VITOM ICG pentru chirurgia deschisă, în modul ICG[17-19].

## Concluzii și contribuții personale

### *Concluzii*

Principalele concluzii care reies din rezultatele obținute în urma cercetării științifice a acestei teze de doctorat sunt:

1. Tehnica identificării ganglionului santinelă utilizând verde de indocianat, are cea mai bună performanță în detectarea ganglionilor limfatici santinelă invadați în cazurile de CCR.
2. Antigenii carbohidrați (CEA și CA 19-9) deși au rol în monitorizarea pacienților după rezecția chirurgicală și stabilirea prognosticului, în studiul meu valorile crescute preoperator s-au asociat cu un tip histopatologic mai agresiv dar și cu un stadiu mai avansat al neoplaziei.
3. Tipul histopatologic NOS are cele mai mici valori preoperatorii ale CEA și CA 19-9 având un prognostic foarte bun.
4. Tumorile care invadează peritoneul visceral, invadează sau aderă la organele adiacente aflate în stadiul categoriei T4, au cele mai mari valori ale CA 19-9.
5. Cazurile care au avut 4 sau mai mulți ganglioni limfatici pozitivi, au avut valoarea CA19-9 de 36 de ori mai mare față de cazurile fără invazie tumorală a ganglionilor limfatici și o mortalitate de 5 ori mai mare față de cazurile cu ganglioni limfatici negativi. Astfel valoarea antigenilor carbohidrați preoperator au o valoare deosebit de importantă asupra severității neoplaziei dar și a supraviețuirii.
6. Tipul histopatologic „în inel cu pecete” a avut o mortalitate de 25 de ori mai mare față de tumorile mucinoase reflectând o agresivitate net superioară a tumorilor „în inel cu pecete” .
7. Invazia perineurală este asociată cu o valoare a calciului seric mai mică decât cazurile fără invazie. Hipocalcemia preoperatorie poate reprezenta un factor predictiv asupra severității invaziei tumorale perineurale însă este nevoie de studii pe loturi mai mari de pacienți pentru a stabili acest aspect.

8. In lotul studiat, invazia limfovaculară a fost asociată cu o mortalitate de 5 ori mai mare față de cazurile fără invazie. Astfel prezența invaziei limfovasculare decelate în urma examinării histopatologice orientează supraviețuirea pacienților postoperator.
9. Fibrinogenul crescut preoperator se asociază cu o mortalitate mai mare de 6 ori față de cei cu fibrinogen normal. Pacienții cu fibrinogen normal preoperator au avut o supraviețuire mai mare cu 1 an față de cei cu hiperfibrinogenemie.
10. Un ganglion invadat în plus crește cu 31% riscul de deces, astfel este imperios necesar să avem o limfadenectomie cât mai completă cu un număr cât mai mare de ganglioni limfatici excizați per pacient.
11. Un ganglion santinelă invadat în plus, crește riscul de deces de 2.25 ori.
12. Riscul de deces a fost de 8 ori mai mare la pacienții cu categoria N2 față de cazurile fără ganglioni invadați tumoral.
13. O stadializare a categoriei N precisă devine esențială iar examenul histopatologic clasic uneori nu reușește să identifice ganglionii limfatici cu micrometastaze sau depozite tumorale, care ar putea explica recidiva locală sau la distanță la pacienții în stadiul II.
14. Metodele de cartografiere a drenajului limfatic cu identificarea ganglionilor santinelă și a bazinului limfatic regional, cresc rata de exereză ganglionară de 2,16 ori față de exereza clasică. Numărul de ganglioni limfatici identificați a fost semnificativ îmbunătățit în grupul de studiu față de lotul martor, cu o rată de exereză ganglionară dublă față de tehnica clasică, crescând astfel acuratețea examinării ganglionare.
15. Cazurile în care ganglionii limfatici nu au prezentat metastaze, necesită evaluări suplimentare pentru a elimina posibilitatea prezenței micrometastazelor (skip metastases) utilizând tehnici de imunohistochimie și reacția de polimerizare în lanț (RT-PCR) putând dezvălui micrometastaze care ar fi fost ratate la examinarea de rutină cu hematoxilin eozină (H&E), realizând astfel o stadializare mai precisă „upstaging” și implicit administrarea chimioterapiei ca tratament postoperator, crescând astfel prognosticul pacienților.
16. Radioterapia distruge conformația normală a ductelor limfatice și implicit anatomia ganglionară constituind un criteriu de excludere în studiile viitoare pentru cazurile de cancer rectal.

17. Numărul de ganglioni limfatici invadați este mai mare cu cât tumora se prezintă într-un stadiu mai avansat și diseminarea limfatică a celulelor tumorale este mai sigură.

### ***Contribuții personale***

Pe perioada efectuării școlii doctorale, am realizat două studii prospective, unicentrice, experimentale ce au avut ca scop identificarea ganglionilor santinelă la pacienții cu cancer colorectal, utilizând două tehnici diferite la pacienții cu indicație chirurgicală curativă urmărind 5, obiective principale:

Obiectivul 1 realizează o amplă analiză descriptivă a variabilelor urmărite în studiu ( vârstă, sex, mediul de proveniență, tipul metodei utilizate în studiu, valoarea fibrinogenului, RDW, MPV, PLT, Ca, CEA, CA 19-9, localizarea tumorii, tipul histopatologic, gradul de diferențiere tumorală, invazia limfovaculară și perineurală, stadiul tumoral conform clasificării TNM, complicațiile postoperatorii conform clasificării Clavien-Dindo, deces, numărul de ganglioni examinați, numărul de ganglioni invadați, numărul de ganglioni santinelă identificați și numărul de ganglioni santinelă invadați pentru fiecare lot în parte, totalul eșantionului fiind de 60 pacienți, un număr semnificativ pentru acest tip de studiu.

Obiectivul 2 a cuantificat performanța celor două metode de identificare ganglionară detectând o performanță crescută a tehnicii de identificare a ganglionului santinelă utilizând verde de indocianat și sonda Karl Storz Vitom ICG comparativ cu metoda ce a utilizat albastru de metilen; la pacienții din lotul B procentul de ganglioni santinelă invadați este mai mare (86.20%) față de cel de la pacienții din lotul A (37.50%) demonstrând o eficiență superioară în favoarea utilizării verdelui de indocianat.

Obiectivul 3 a urmărit identificarea unor asocieri între anumite caracteristici tumorale (tip histopatologic, grad de diferențiere tumorală, invazia limfo-vasculară sau perineurală, valoarea categoriei T și N, stadiul TNM) și o serie de parametrii umorali (CEA, CA 19-9, fibrinogenemia, PLT, RDW, MPV, Calciu).

Obiectivul 4 a analizat supraviețuirea globală (OS) la pacienții din eșantion cu identificarea unor factori cu rol prognostic pentru aceasta.

Obiectivul 5 a cercetat valoarea predictivă a detectării ganglionului santinelă și a cartografierii bazinului limfatic regional în cancerul colorectal, comparând rezultatele cercetării personale, cu un lot martor în care nu s-a efectuat niciuna dintre cele două metode de identificare ganglionară.

Obiectivele propuse au fost îndeplinite iar principalele rezultate sunt:

1. Analiza comparativă a numărului de ganglioni santinelă invadați din totalul ganglionilor santinelă examinați, pune în evidență faptul că în lotul B (unde s-a utilizat ca traser verdele de indocianat), procentul de ganglioni santinelă invadați este mai mare (86.20%) față de cel din lotul A (unde s-a utilizat ca traser albastru de metilen 1%) (37.50%),  $p = 0.0004$ .

2. Tipul histopatologic al neoplasmului, cu tipul NOS are asociate valori mai mici cu 12 ng/mL ale CEA, în raport cu neoplasmul cu celule “în inel pecete”.

3. Valoarea CEA pentru tipul mucinos este apropiată de valoarea CEA în cazul neoplasmului cu celule “în inel cu pecete”.

4. Tumorile cu celule “în inel cu pecete” având asociate cele mai mari valori ale CA 19-9, tumorile mucinoase au avut valori ale CA 19-9 cu 70U/mL mai mici față de forma cu celule “în inel cu pecete”, forma NOS a avut valori cu 114U/mL mai mici față de forma cu celule “în inel cu pecete”.

5. Tumorile în categoria T4 au avut valori ale CA 19-9 cu 75U/mL mai mari față de tumorile în stadiul T2, tumorile în categoria T3 având valori CA 19-9 similare cu cele din stadiul T2.

6. Un efect pentru care nu au fost dovezi suficiente (valoarea p marginal nesemnificativă,  $p = 0.09$ ) a fost cel legat de categoria tumorală N, cu tumorile în categoria N2 cu valori CA 19-9 cu 36 mai mari față de cele în categoria N0 (tumorile în stadiul N1 au avut valori CA 19-9 similare cu cele în N0).

7. Pacienții care au avut invazie perineurală, valoarea Ca seric este cu 1 mg mai mică față de pacienții fără invazie perineurală.

8. Mortalitatea a fost de peste 5 ori mai mare la pacienții cu invazie limfo-vasculară, față de pacienții fără invazie limfo-vasculară.

9. Am identificat o asociere la limita semnificației statistice, între tipul histopatologic al neoplasmului și valoarea Ca seric. La pacienții cu tumori NOS, valoarea Ca fiind cu 1.6 mg mai mare față de pacienții cu tumori “în inel cu pecete”.

10. Mortalitatea pacienților din eșantion a fost de 10%, iar supraviețuirea medie (RMST) a fost de 46.35 luni.

11. Mortalitatea a fost de aproape de 6 ori mai mare la pacienții cu fibrinogen mai mare sau egal cu 514.50 ( $p = 0.01$ ).

12. A existat o diferență de supraviețuire de 1 an în favoarea pacienților cu fibrinogen mai mic de 514.5.

13. Riscul de deces a fost de 6.60 ori mai mare la pacienții cu fibrinogen mai mare sau egal cu 514.5.

14. O valoare crescută preoperator a CEA este factor de risc pentru o evoluție mai gravă a bolii.

15. Cea mai mică mortalitate și cea mai mare supraviețuire a fost observată pentru cancerul de colon drept, urmate de cancerule de colon stâng și de rect.

16. Cea mai severă evoluție a fost pentru neoplasmul cu celule „în inel cu pecete” (cea mai mare mortalitate și cea mai mică valoare RMST), în vreme ce evoluția cea mai bună a fost pentru tumorile NOS (mortalitatea cea mai mică și valoarea cea mai mare RMST).

17. La lotul examinat (au fost doar 4 cazuri de neoplasme cu celule „în inel cu pecete”), riscul de deces la tumorile cu celule „în inel cu pecete” a fost de 25 ori mai mare față de tumorile mucinoase (limita superioară a CI ne indică un risc de deces de 2 ori mai mare) și de aproape 100 ori mai mare (limita superioară CI a fost de 10 ori mai mare).

18. Diferența a fost cu semnificație statistică, pacienții cu invazie limfo-vasculară prezentă, au un RMST cu aproape 8 luni mai mică față de pacienții fără invazie limfo-vasculară.

19. Mortalitatea a fost de aproximativ 5 ori mai mare la pacienții din categoria N2, față de pacienții care au prezentat valoarea categoriei N mai precoce.

20. Riscul de deces a fost de aproximativ 8 ori mai mare pentru categoria N2 față de stadiul N0, acest efect fiind cu semnificație statistică, pacienții din categoria N1 neavând un risc de deces diferit față de pacienții în stadiul N0.

21. Pacienții în stadiul I conform clasificării AJCC, au avut mortalitate 0 și cea mai mare RMST.

22. Excizia tumorală și limfadenectomia s-a realizat în toate cazurile, indiferent de statusul ganglionilor limfatici. După finalizarea intervenției, s-a verificat locul exciziei tumorii și emergența pediculilor vasculari ligaturați pentru a ne asigura că nu există zone restante colorate.

## Bibliografie:

1. Novák Ondřej, Bartoš Pavel, Bučko Robert. Indocyanine green as a new trend in sentinel lymphatic node detection in oncogynecology. *Ceska Gynekol.* 2022 Winter;87(1):54-61. English
2. Gould E, Winship T, Philbin P, Kerr H. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960 Jan-Feb;13:77-8.
3. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456-466
4. Gherghe M, Bordea C, Blidaru A. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) vs. axillary lymph node dissection (ALND) in the current surgical treatment of early stage breast cancer. *J Med Life.* 2015;8(2):176-180
5. Hokkam E, El-Kammash S, Abdelaziz A, Farrag S, Fathy H and Gomaa A: Assessment of sentinel lymph node biopsy in colon cancer and its impact on staging. *Journal of Surgery* 4: 36-40, 2016.
6. Andersen HS, Bennedsen ALB, Burgdorf SK, Eriksen JR, Eiholm S, Toxværd A, Riis LB, Rosenberg J and Gögenur I: In vivo and ex vivo sentinel node mapping does not identify the same lymph nodes in colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 32: 983-990, 2017
7. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
8. Therneau T (2020). *\_A Package for Survival Analysis in R\_*. R package version 3.2-3, <URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>>
9. Terry M. Therneau, Patricia M. Grambsch (2000). *\_Modeling Survival Data: Extending the Cox Model\_*. Springer, New York. ISBN 0-387-98784-3.
10. Alboukadel Kassambara, Marcin Kosinski and Przemyslaw Biecek (2020). *survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'*. R package version 0.4.8. <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>

11. Daniel D. Sjoberg, Michael Curry, Margie Hannum, Joseph Larmarange, Karissa Whiting and Emily C. Zabor (2021). gtsummary: Presentation-Ready Data Summary and Analytic Result Tables. R package version 1.4.2. <https://CRAN.R-project.org/package=gtsummary>
12. Benjamin Rich (2021). table1: Tables of Descriptive Statistics in HTML. R package version 1.4.2. <https://CRAN.R-project.org/package=table1>
13. Sarkar, Deepayan (2008) Lattice: Multivariate Data Visualization with R. Springer, New York. ISBN 978-0-387-75968-5
14. John Fox and Sanford Weisberg (2019). An R Companion to Applied Regression, 3rd Edition. Thousand Oaks, CA <http://tinyurl.com/carbook>
15. John Fox, Sanford Weisberg (2018). Visualizing Fit and Lack of Fit in Complex Regression Models with Predictor Effect Plots and Partial Residuals. Journal of Statistical Software, 87(9), 1-27. URL <https://www.jstatsoft.org/v087/i09>
16. John Fox (2003). Effect Displays in R for Generalised Linear Models. Journal of Statistical Software, 8(15), 1-27. URL <http://www.jstatsoft.org/v08/i15/>.
17. Xu, Y., Huang, ZH., Zheng, C.ZL. et al. The impact of COVID-19 pandemic on colorectal cancer patients: a single-center retrospective study. BMC Gastroenterol 21, 185 (2021)
18. Zelken JA, Tufaro AP. Current Trends and Emerging Future of Indocyanine Green Usage in Surgery and Oncology: An Update. Ann Surg Oncol. 2015 Dec
19. Schols RM, Connell NJ, Stassen LP. Near-infrared fluorescence imaging for real-time intraoperative anatomical guidance in minimally invasive surgery: a systematic review of the literature. World J Surg. 2015 May;39(5):1069-79.

## Lista cu lucrările științifice publicate:

1. **Stăniloae D**, Budin C, Ilco A et al. In vivo sentinel lymph node detection with indocyanine green in colorectal cancer. *Maedica – A Journal of Clinical Medicine*. Mai 2022. doi: 10.26574/maedica.2022.17.2.264  
[https://www.maedica.ro/articles/2022/2/2022\\_17\(20\)\\_No2\\_pg264-270.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2022/2/2022_17(20)_No2_pg264-270.pdf)
2. Budin C, Ilco A, Vasile D, Georgescu DE, **Stăniloae D**. "Fistura Score" as a Predictive Instrument for Anastomotic Leak. *Chirurgia (Bucur)*. 2021 Oct;116(5):591-598. Revista indexata ISI.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749855/>
3. **Stăniloae D**, Budin C, Vasile D, Iancu G, Ilco A, Voiculescu DI, Trandafir AF, Ammar T, Suliman E, Suliman E, Dragoș D, Tanasescu MD. Role of methylene blue in detecting the sentinel lymph node in colorectal cancer: *In vivo* vs. *ex vivo* technique. *Exp Ther Med*. 2022 Jan;23(1):72. doi: 10.3892/etm.2021.10995. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34934443; PMCID: PMC8649879. Publication Impact Factor: 2.447  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34934443/>
4. Budin C, **Stăniloae D**, Vasile D, Ilco A, Balan DG, Popa CC, Stiru O, Tulin A, Enyedi M, Miricescu D, Georgescu DE, Georgescu TF, Badiu DC, Mihai DA. Hypocalcemia: A possible risk factor for anastomotic leak in digestive surgery. *Exp Ther Med*. 2021 May;21(5):523. doi: 10.3892/etm.2021.9955. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33815596; PMCID: PMC8014963. Autor Corespondent: **Daniel Stăniloae** – Spandidos Publication Impact Factor: 2,447  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33815596/>
5. Budin C, **Stăniloae D**, Ilco A, Tanase A, Ammar T, Seceleanu A, Vasile D. Impactul financiar al complicațiilor fistuloase în chirurgia tubului digestiv. Conferința Națională de Chirurgie, Craiova, 2019, sesiunea “Postere”.
6. **Stăniloae D**, Budin C, Ilco A, Tanase A, Ammar T, Seceleanu A, Vasile D. Desființarea fistulei recto-vaginale prin procedeul "Martius Flap", Congresul National de Coloproctologie, Iasi , 14-16 martie 2019
7. Ilco A, Budin C, **Stăniloae D**, Tănase A, Ammar T, Lăzăroiu A, Vasile D. Sepsis cu punct de plecare din metastaze de adenocarcinoma cu origine pulmonară abcedate paravertebral stâng în loja mușchilor psoas stâng și obturator stâng. Congresul Național de Chirurgie, Sinaia, 2018 (sesiunea “Postere”).

8. Ilco A, Budin C, Stăniloae D, Tănase A, Ammar T, Vasile D. Complicațiile hemoragice ale pseudochistului pancreatic. Congresul Național de Chirurgie, Sinaia, 2018 (sesiunea “Postere”)
9. Moartea subită – **Stăniloae D**, medicalstudent.ro Revista Studentilor Informați (11.01.2012)