

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA**



# **Strategii diagnostice și terapeutice pentru optimizarea prognosticului în cancerul gastric**

**REZUMATUL TEZEI PENTRU OBȚINEREA TITLULUI ȘTIINȚIFIC DE DOCTOR  
ÎN ȘTIINȚE MEDICALE, DOMENIUL MEDICINĂ,  
SPECIALITATEA CHIRURGIE**

**Conducător științific  
Prof Dr LIVIU VLAD**

**Doctorand  
ALEXANDRU NECULA**

**2010**

## **I. PARTEA GENERALĂ**

- I. 1. Factori prognostici pacient dependenți**
- I. 2. Factori prognostici diagnostic dependenți**
- I. 3. Factori prognostici dependenți de parametri tumorali**
- I. 4. Factori prognostici tratament dependenți**

## **II. PARTEA SPECIALĂ**

- II.1. Strategii de optimizare a evaluării prognosticului**
  - II.1.1. Material și metodă**
  - II.1.2. Rezultate**
    - II.1.2.1. Parametri clinici**
    - II.1.2.2. Aspecte paraclinice**
    - II.1.2.3. Aspecte morfologice**
  - II.1.3. Discuții**
  - II.1.4. Concluzii**
- II.2. Morbiditatea și mortalitatea diferitelor tehnici chirurgicale în tratamentul al cancerului gastric**
  - II.2.1. Material și metodă**
  - II.2.2. Rezultate**
    - II.2.2.1. Indicația tratamentului chirurgical**
    - II.2.2.2. Tehnici chirurgicale**
    - II.2.2.3. Morbiditatea și mortalitatea perioperatorie**
  - II.2.3. Discuții**
  - II.2.4. Concluzii**
- II.3. Supraviețuirea pe termen lung în cancerul gastric**
  - II.3.1. Material și metodă**
  - II.3.2. Rezultate**
    - II.3.2.1. Supraviețuirea pe lotul studiat, global**
      - II.3.2.1.1. Supraviețuirea în funcție sex**
      - II.3.2.1.2. Supraviețuirea în funcție de vârstă**
      - II.3.2.1.3. Supraviețuirea în funcție de lungimea intervalului debut clinic-intervenție chirurgicală**
      - II.3.2.1.4. Supraviețuirea în funcție de tipul simptomelor și semnelor și numărul lor**
      - II.3.2.1.5. Supraviețuirea în funcție de nivelul hemoglobinei - preoperator**
      - II.3.2.1.6. Supraviețuirea în funcție de nivelul proteinemiei - preoperator**
      - II.3.2.1.7. Supraviețuirea în funcție de tipul Borrmann**
      - II.3.2.1.8. Supraviețuirea în funcție de diametrul maxim al tumorii ( <5 / ≥5 cm )**
      - II.3.2.1.9. Supraviețuirea în funcție de stadiul TNM**
      - II.3.2.1.10. Supraviețuirea în funcție de tipul histopatologic**
      - II.3.2.1.11. Supraviețuirea în funcție de prezența invaziei vaselor limfatice**
      - II.3.2.1.12. Supraviețuirea în funcție de localizarea metastazelor .**
      - II.3.2.1.13. Supraviețuirea în funcție de graddingul tumoral**
      - II.3.2.1.14. Analiza multivariată a factorilor prognostici**
    - II.3.2.2. Supraviețuirea globală pe lotul de cazuri cu intervenții radicale**

- II.3.2.2.1. Supraviețuirea în funcție de sex
- II.3.2.2.2. Supraviețuirea în funcție de vârstă
- II.3.2.2.3. Supraviețuirea în funcție de lungimea intervalului debut clinic-intervenție chirurgicală
- II.3.2.2.4. Supraviețuirea în funcție de numărul de semne și simptome
- II.3.2.2.5. Supraviețuirea în funcție de tipul Borrmann
- II.3.2.2.6. Supraviețuirea în funcție de diametrul maxim al tumorii ( <5 / ≥5 cm )
- II.3.2.2.7. Supraviețuirea în funcție de stadiile TNM
- II.3.2.2.8. Supraviețuirea în funcție de valoarea raportului noduli metastatici / noduli examinați
- II.3.2.2.9. Supraviețuirea în funcție de prezența invaziei vaselor limfatice
- II.3.2.2.10. Supraviețuirea în funcție de nivelul hemoglobinei - preoperator
- II.3.2.2.11. Supraviețuirea în funcție de nivelul proteinemiei preoperator
- II.3.2.2.12. Supraviețuirea în funcție de tipul de limfadenectomie efectuat
- II.3.2.2.13. Supraviețuirea în funcție de tipul de operație „simplă” / „complexă”
- II.3.2.2.14. Supraviețuirea în funcție de tipul de gastrectomie subtotală distală Billroth I versus Billroth II
- II.3.2.2.15. Supraviețuirea în funcție de tipul de gastrectomie totală versus subtotală
- II. 3.2.2.16. Analiza multivariată a factorilor prognostici
- II.3.2.3. Supraviețuirea în cadrul lotului de pacienți cu operații paleative
  - II.3.2.3.1. Supraviețuirea în caz de rezecție versus derivație pentru insuficiență evacuatorie gastrică
  - II.3.2.3.2. Supraviețuirea la pacienții cu gastrectomii paleative nemotivate de insuficiență evacuatorie sau hemoragie, comparativ cu supraviețuirea globală la pacienții cu intervenții radicale și cu cea a pacienților cu simplă laparotomie exploratorie
  - II.3.2.3.3. Supraviețuirea la pacienții cu simplă laparotomie exploratorie pentru cancere gastrice hemoragice comparativ cu pacienții cu gastrectomie de necesitate, paleativă sau ligatură de pediculi vasculari
  - II.3.2.3.4. Supraviețuirea pacienților cu disfagie cărora li s-a efectuat gastrostomie sau jejunostomie comparativ cu cei cărora li s-a efectuat gastrectomie paleativă
- II.3.2.4. Supraviețuirea în funcție de tratamentul chimio-radioterapic
- II.3.3. Discuții
- II.3.4. Concluzii

**CUVINTE CHEIE** : cancer gastric, adenocarcinom gastric, prognostic, tablou clinic, morbiditate, mortalitate, supraviețuire pe termen lung, limfadenectomie, raport noduli limfatici metastatici / examinați

## **II. PARTEA SPECIALĂ – contribuții proprii**

### **II.1. Strategii de optimizare a evaluării prognosticului**

Scopul studiului este de a evalua parametrii clinico-patologici și a stabili eventualele corelații dintre aceștia, cu implicație prognostică, prin analizarea retrospectivă a unui lot de 468 pacienți cu adenocarcinom gastric operați în Clinica Chirurgie III Cluj Napoca în perioada 01.01.1998 – 31.12.2003. Vârsta medie a pacienților a fost de 62 ani. Pacienții cu stadiu pTNM 0 au avut o vârstă semnificativ mai mică, cu 7,5 ani, decât restul pacienților. Raportul bărbați : femei a fost de 1,7 : 1 , fiind semnificativ mai mare în cancerule situate proximal. Nu s-a evidențiat o corelație semnificativă statistic între intervalul debutul simptomatologiei - momentul intervenției și stadiul pTNM. Cele mai frecvente simptome au fost durerea epigastrică, scăderea ponderală, sindromul dispeptic, astenia, paloarea și anorexia care au fost prezente la peste 40% din cazuri. Analiza multivariată a simptomelor a evidențiat scăderea ponderală ( $p=0,00638$ ) ca factor independent, corelat semnificativ cu stadii pTNM mai avansate. Numărul semnelor/simptomelor unui pacient a fost semnificativ asociat cu un stadiu pTNM mai avansat ( $p=0,000026$ ). Adenocarcinomul gastric pe lotul studiat păstrează caracteristicile specifice din țările cu incidență crescută a cancerului gastric fiind mai frecvent întâlnit la bărbați, având localizare predominant distală, histologie de tip intestinal mai frecventă. Se observă scăderea semnificativă aproape la 0 a biopsiilor fals negative.  $p = 0,000071$  , pe perioada 1998-2003. Ecografia simplă transabdominală are limite în stadializarea preoperatorie T,N și M în special sensibilitatea este redusă . EGC este în continuare rar descoperit la noi, creșterea proporției EGC ar îmbunătăți semnificativ prognosticul, o tendință de creștere existând , dar nesemnificativă, proporția EGC a fost 6,2 % , foarte scăzută. Diametrul tumorii ( peste 5cm ) este semnificativ asociat cu stadii TNM mai avansate, deci cu un prognostic mai grav. 67% din cazurile de cancer gastric operate sunt în stadii avansate loco-regional pTNM - III și IV, mult chiar și peste media țărilor occidentale și foarte departe de statisticile japoneze. Se constată o îmbunătățire a acurateții stadializării (prin creșterea amplitudinii limfadenectomiei și a numărului de noduli examinați histologic), care în prima fază conduce la o creștere a procentelor stadiilor avansate, se observă creșterea numărului de cazuri aflate în stadiul IIIB a cărui definiție include obligatoriu N2 adică între 7 -15 noduli limfatici metastatici

### **II.2. Morbiditatea și mortalitatea diferitelor tehnici chirurgicale în tratamentul cancerului gastric**

Scopul studiului este de a evalua morbiditatea și mortalitatea tratamentului chirurgical prin analizarea retrospectivă a unui lot de 468 pacienți cu adenocarcinom gastric operați în Clinica Chirurgie III Cluj Napoca în perioada 01.01.1998 – 31.12.2003. Au fost analizați factori legați de pacient , de stadiul tumoral și de tipul de tratament efectuat. Astfel morbiditatea a fost semnificativ mai mare la pacienții cu vârsta mai înaintată , cu hemoglobină și proteine serice totale mai mici, după

refacerea tranzitului digestiv prin montaj tip Billroth II, neexistând diferențe semnificativ statistice ale morbidității în funcție de sex, în funcție de stadiul pTNM , în funcție de tipul de intervenție : simplă sau complexă (rezeccii multiorgan), gastrectomie subtotală sau totală, procedeu radical sau paleativ sau laparotomie exploratorie, efectuarea sau nu a splenectomiei sau a pancreatectomiei caudale, limfadenectomie D1 sau D2 (în cadrul intervențiilor radicale), rezeccie paleativă sau gastroenteroanastomoză în insuficiența evacuatorie gastrică. Mortalitatea a fost semnificativ mai mare la pacienții mai vârstnici, la pacienții de sex masculin, neexistând diferențe semnificativ statistice ale mortalității în funcție de nivelul hemoglobinei sau al proteinelor serice totale, de stadiul pTNM , în funcție de tipul de intervenție : simplă sau complexă (rezeccii multiorgan), gastrectomie subtotală sau totală, procedeu radical sau paleativ sau laparotomie exploratorie, efectuarea sau nu a splenectomiei sau a pancreatectomiei caudale, limfadenectomie D1 sau D2 (în cadrul intervențiilor radicale), tipul de refacere al tranzitului după gastrectomiile subtotale distale, rezeccie paleativă sau gastroenteroanastomoză. Limfadenectomia D2 poate fi efectuată fără riscuri suplimentare pentru pacient comparativ cu limfadenectomia D1. Limfadenectomia D2 furnizează semnificativ mai mulți noduli limfatici pentru examinarea histopatologică, permițând astfel o stadializare mai corectă. Morbiditatea și mortalitatea au fost aproape duble la rezecciiile paleative (R2) nejustificate de hemoragie, insuficiență evacuatorie sau peritonită, comparativ cu cele din rezecciiile pe lotul general . Tehnica chirurgicală aleasă trebuie să fie adaptată atât pacientului și stadiului bolii, cât și posibilităților reale ale echipei chirurgicale pentru ca rezultatele să fie optime din punct de vedere al morbidității și mortalității

### **II.3. Supraviețuirea pe termen lung în cancerul gastric**

Din cei 468 pacienți incluși în studiu am putut afla date despre supraviețuire , respectiv data decesului la 321 pacienți, aceștia fiind operați între 01 ianuarie 2000 și 31 decembrie 2003, ultima verificare a faptului că acești pacienți sunt în viață sau au decedat a fost în ianuarie 2009, astfel încât urmărirea a fost de minim 5 ani și maxim 9 ani.

Studiul supraviețuirii pe termen lung la pacienții operați cu adenocarcinom gastric a permis următoarele concluzii:

#### ***Pe întreg lotul de pacienți***

Sexul pacienților nu influențează semnificativ supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu cancer gastric. Pacienții cu vârstă peste 65 ani la momentul operației, au o durată de viață semnificativ mai scurtă, corelația fiind marginal semnificativă și la analiza multivariată. Contrar unei judecăți simpliste intervalul debut clinic intervenție chirurgicală nu se asociază semnificativ cu o supraviețuire mai scurtă, totuși se recomandă scurtarea acestui interval . Pacienții cu disfagie și cei cu ascită au avut o supraviețuire semnificativ mai scurtă, dar asocierea acestora cu supraviețuirea nu a fost validată la analiza multivariată Tumora epigastrică palpabilă a fost atât la analiza univariată cât și la cea multivariată asociată semnificativ cu o supraviețuire mai scurtă. Prezența sindromului dispeptic, a anorexiei, a durerii

epigastrice, a vărsăturilor, a hemoragiei digestive superioare, a constipației, a asteniei, a scăderii ponderale, a subfebrilității, a împăstării epigastrice și a hepatomegaliei nu au influențat semnificativ supraviețuirea pe termen lung. Numărul semnelor și simptomelor mai mare este semnificativ asociat cu o supraviețuire mai scurtă, dar această asociere nu este independentă. Nivelul scăzut al hemoglobinei ( $\leq 10$  g / dL) și al proteinelor serice ( $<7$  mg/dL) sunt asociate cu o supraviețuire mai scăzută pe termen lung, dar această asociere nu se dovedește a fi independentă. Categoriile Borrmann nu au o supraviețuire semnificativ diferită pe termen lung. Tumorile cu diametru  $\geq 5$  cm au fost semnificativ asociate cu o supraviețuire mai redusă la analiza univariată, dar analiza multivariată nu a confirmat independența acestei corelații. Nu se constată diferențe semnificative între supraviețuirile pacienților cu diferite tipuri histologice Lauren (intestinal, difuz sau mixt). Prezența invaziei vaselor limfatice peritumorale a fost semnificativ asociată cu o supraviețuire mai redusă, dar la analiza multivariată corelația nu a fost validată. Gradingul tumoral mai avansat (3 și 4) a fost semnificativ asociat cu o supraviețuire mai redusă decât gradingul mai redus (1 și 2), dar la analiza multivariată nu s-a confirmat independența acestei asocieri. Categoriile T, N și M sunt semnificativ corelate cu supraviețuirea mai scurte pe măsura avansării stadiale, dar la analiza multivariată doar categoriile N și M au fost asociate independent cu durata supraviețuirii. Localizările diferite ale metastazelor cancerului gastric nu sunt asociate cu supraviețuirea semnificativ diferite ale pacienților.

### ***Pe lotul de pacienți cu intervenții cu intenție de radicalitate***

Sexul și vârsta pacienților nu au influențat semnificativ supraviețuirea pe termen lung a acestora. Pacienții cu o lungime a intervalului debut clinic-intervenție chirurgicală sub 6 luni nu au avut o supraviețuire semnificativ mai bună decât restul pacienților. Pacienții cu mai mult de două semne sau simptome au avut o supraviețuire mai scurtă decât cei cu unu sau două semne/simptome, dar această diferență a fost la limita semnificației statistice. Tumorile cu aspect infiltrativ macroscopic (Borrmann III și IV) au fost semnificativ asociate cu o supraviețuire mai redusă la analiza univariată, dar analiza multivariată nu a confirmat independența acestei corelații. Pacienții cu diametrul maxim al tumorii de  $< 5$  cm au avut o supraviețuire semnificativ mai bună decât cei cu diametrul maxim  $\geq 5$  cm,  $p = 0,001$ , dar semnificația nu s-a păstrat la analiza multivariată. Categoriile T și N mai avansate au fost asociate semnificativ cu supraviețuirea mai redusă, surprinzător la analiza multivariată  $p$  nu a fost  $< 0,05$ . Pacienții cu o valoare  $< 0,25$  a raportului noduli metastatici / noduli examinați au avut o supraviețuire semnificativ mai bună decât cei cu o valoare  $\geq 0,25$  a acestui raport, raportul noduli metastatici / noduli examinați este un factor prognostic puternic semnificativ și independent (la analiza multivariată). Nu se constată o diferență semnificativă statistic între supraviețuirile pacienților care la examenul histopatologic au prezentat sau nu invazia vaselor limfatice. Nivelul scăzut al hemoglobinei ( $\leq 10$  g / dL) și al proteinelor serice ( $<7$  mg/dL) sunt asociate cu o supraviețuire mai scăzută pe termen lung după intervențiile cu vază radicală, dar această asociere nu se dovedește a fi independentă. Supraviețuirea pacienților aflați în stadiile II și IIIA, după limfadenectomie extinsă D2 este mai îndelungată comparativ cu cea a celor cu limfadenectomie D1 fără a fi totuși semnificativă statistic. Pacienții cu operații „simple” au avut o supraviețuire semnificativ mai bună decât cei cu operații

„complexe”, în cadrul lotului cu intervenții cu viză de radicalitate. În chirurgia cu viză de radicalitate deși gastrectomia totală a fost urmată de o supraviețuire semnificativ mai scurtă comparativ cu gastrectomia subtotală , această corelație nu a fost independentă. În cazul refacerii tranzitului digestiv după gastrectomia subtotală distală, montajul tip Billroth I a fost asociat cu o supraviețuire semnificativ mai bună decât cea Billroth II, dar loturile nu au avut o compoziție stadială similară pentru a susține această a corelație.

### ***Pe lotul de pacienți cu intervenții intenție paleativă***

Efectuarea rezecției gastrice paleative, pentru paliatia insuficienței evacuatorii este de preferat derivației interne ( gastro-jejuno anastomoză) care se asociază cu o supraviețuire mai redusă ( corelație aflată la limita semnificației statistice). Gastrectomia simplă paleativă a fost urmată de o supraviețuire semnificativ mai îndelungată decât simpla laparotomie exploratorie , se recomandă să se efectueze cu condiția unei morbidități și mortalități reduse . Gastrectomia simplă paleativă cu scop hemostatic se recomandă a fi efectuată cu condiția unei morbidități și mortalități reduse, deoarece furnizează o supraviețuire mai îndelungată decât simpla laparotomie exploratorie.

## CURRICULUM VITAE

Nume și prenume: Alexandru Horia NECULA

### Parinții

Tatal: Alexandru Petre NECULA

Mama: Elena NECULA

### Stare civilă

Casatorit

### Copii

5 copii

### Adresa profesională:

Clinica Chirurgie III Cluj Napoca , Str Croitorilor 19-21,

### Adresa (domiciliul):

B-dul Titulescu 26, ap 26, Cluj Napoca, Romania

### Data și locul nașterii:

02 noiembrie 1970

### Naționalitate:

româna

### Limba maternă:

româna

### Limbi moderne cunoscute

- engleza

- franceza

### Studii:

- promoția 1989: Absolvent al Liceului de Științe ale Naturii, Brasov

- promoția 1996: Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila" București

Facultatea medicina generală

### Titluri – diplome/competente:

1989: Diploma de bacalaureat

1996: Diploma de medic

2002: Diploma de medic specialist chirurgie generala

2005: Competență chirurgie laparoscopică

2008: Diploma de medic primar chirurgie generala

### Pozitia actuală:

2008 - prezent: medic primar chirurgie generala Clinica Chirurgie III Cluj Napoca

### Activitate profesională:

1997 - 2001: medic rezident, specialitatea chirurgie generală, Spit. Județean Cluj

2002 - 2008: medic specialist chirurgie generală Clinica Chirurgie III

2008 - prezent: medic primar chirurgie generală Clinica Chirurgie III

**Înmatriculare la doctorat:** 01. noiembrie 2002 la Universitatea de Medicina si Farmacie

"Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

### Studii postuniversitare

1998 Cursul de Chirurgie Laparoscopică Cluj Napoca

1999 Cursul de Chirurgie Hepatobiliară Cluj Napoca

2001 Cursul de Chirurgie Laparoscopică Avansată Cluj Napoca

2001 Curs Pregătire pedagogică – UMF Iuliu Hațieganu – Cluj Npaoca

2001 Cursul de Endoscopie Digestivă Superioară Și Inferioară Cluj Napoca



2005 Cursul de Chirurgie Hepatică Cluj Napoca  
2005 Curs telemedicină- chirurgie laparoscopică – Cluj Napoca  
2006 Curs Internațional Actualități în diagnosticul și tratamentul bolilor abdominale , Atena  
2007 Cursul Precongres - Actualități în Chirurgia Hepato Bilio Pancreatică și Transplant Hepatic  
2007 Stagiul de perfecționare în chirurgia hepatică și transplant hepatic, Fundeni iulie 2007  
2008 Primul Curs al Scolii Internaționale de Chirurgie Oncologică ISSO, București  
2008 Curs de formare continuă – Chirurgia radicală a cancerului gastric , București  
2009 al II-lea Curs al Scolii Internaționale de Chirurgie Oncologică ISSO, București  
2009 Curs de chirurgie colo-rectală EFISDS Cluj Napoca

### Instructor la

- Cursurile de Chirurgie Laparoscopică Inițiere și Avansați, în Cadrul Centrului de Instruire în Chirurgia Laparoscopică din Clinica Chirurgie III – Cluj Napoca  
- la cursurile de chirurgie pancreatică realizate în Clinica Chirurgie III – Conf Dr C Iancu

### Experiența acumulată în programe de cercetare:

Program CEEEX

Acronim: DIASTAL

Denumire: Detecție, diagnoză și monitorizare, cu accent pe tehnicile neinvazive sau minim invazive –

medicina inovativă „Diagnostic și stadializare laparoscopică în cancerul abdominal”  
participant/cercetător specialist 2005 – 2008

### Apartenența la societăți profesionale

Societatea Română de Chirurgie

### Publicații

#### în extenso

Necula, A; Vlad, L; Iancu, C; Munteanu, D; Puia, C; Bala, O; AlHajaar, N; Pop, F; Radu, H; Osian, G; Graur, F; Furcea, L; Stanca, M; Molnar, G; Mocanu, L, Morbidity and mortality in gastric cancer surgery - analysis of 468 cases with gastric adenocarcinoma. CHIRURGIA, 103 (5), pp. 529-537, 2008.

Necula, A; Vlad, L; Iancu, C; Munteanu, D; Puia, C; Bala, O; Pop, F; Radu, H; Al-Hajaar, N; Osian, G; Graur, F; Furcea, L; Stanca, M; Molnar, G; Mocan, T, Clinical aspects with prognostic value in gastric cancer - analysis of 468 cases with gastric adenocarcinoma. CHIRURGIA, 103 (2), pp. 181-188, 2008.

Ionescu, D; Margarit, S; Vlad, L; Iancu, C; Alexe, A; Deac, D; Radut, A; Tudorica, G; Necula, A; Pop, T, TIVA-TCI versus Isoflurane anesthesia for laparoscopic

cholecystectomy. PONV and patient satisfaction. CHIRURGIA, 104 (2), pp. 167-172, 2009.

Puia, IC; Vlad, L; Iancu, C; Munteanu, D; Bala, O; Pop, F; Al-Hajjar, N; Radu, H; Osian, G; Necula, A; Molnar, G; Graur, F; Furcea, L; Zdrehus, R, Laparoscopic antireflux surgery - long-term results. CHIRURGIA, 103 (2), pp. 171-174, 2008.

C.Iancu,M.Tanțău,O.Bălă,Ligia Achimaș,M.Pandrea,A.Necula, F.Zaharie - Laparoscopic Eucleation Of A Gastric Leiomyoma - Applied Medical Informatics,Vol.8,No.1,2/2001,P.74-77

C.Iancu,S.Duca,M.Tanțău,O.Bălă,I.Mihali,Ligia,L.Vlad,I.Părăian,C.Puia,D.Munteanu, D.Togănel,F.Pop,M.Bodea,A.Necula,C.Lisencu – Tratatamentul Secvențial În Litiiza Veziculară Asociată Culițiiza Căii Biliare Principale-Romanian Journal Of Gastroenterology,1997,4-P.81-85

I.C.Puia, L. Vlad, C. Iancu, D. Munteanu, O. Bala, F. Pop, N. Al-Hajjar, H. Radu, G. Osian, F. Graur, A. Necula, F. Hodoroșea, F. Pitu, F. Bodea Interventii seriate in pancreatita acuta severa Revista de Anatomie si Embriologie Clinica, 2005, Vol. 1 Nr. 2, pag 51-54

#### coautor monografii

- Patologie Chirurgicală - Liviu Vlad, Ed. Med. Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca 2003 , Capitolul „Chirurgia bazată pe evidențe” Pag. 349 - 355

- Chirurgia Stomacului - C.Iancu-- Ed.Srima,Cluj Napoca 2001 , Capitolul „Anatomia chirurgicală a stomacului” , Pag.7-30

#### în volum de rezumate

-L.Vlad,G.Osian, A.Necula - Gallblader Carcinoma . Our Experience With 38 Cases - Abstracts Book EuroSurgery 2002 Lisboa

-C.Iancu,O.Bălă,I.Acalovschi,I.Mihali,A.Necula,M.Pandrea,A.Mirică,-Laparoscopic Treatment Of Hydatid Liver Cysts –Abstracts Of The 3<sup>rd</sup> Romanian Congress Of Laparoscopic Surgery –Sinaia 2001

-C.Iancu,O.Bălă, M.Tanțău,M.Pandrea,Daniela Ionescu, M.Bodea,A.Necula,I.Mihali-Laparoscopic Total Colectomy- Abstracts Of The 3<sup>rd</sup> Romanian Congress Of Laparoscopic Surgery –Sinaia 2001

-C.Iancu,M.Pandrea,A.Necula,O.Bălă,Laparoscopic Removal Of A Gastric Leiomyoma- Abstracts Of The 3<sup>rd</sup> Romanian Congress Of Laparoscopic Surgery – Sinaia 2001

**“IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
CLUJ-NAPOCA**



**DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGIES FOR  
OPTIMIZING PROGNOSIS IN GASTRIC CANCER**

**ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS**

**SUPERVISOR  
PROFESSOR LIVIU VLAD, MD, PhD**

**ALEXANDRU NECULA**

**2010**

## **I. OVERVIEW**

- I. 1. Patient dependent prognostic factors**
- I. 2. Diagnostic dependent prognostic factors**
- I. 3. Tumor dependent prognostic factors**
- I. 4. Treatment dependent prognostic factors**

## **II. ORIGINAL RESEARCH CONTRIBUTIONS**

### **II.1. Strategies for optimising the evaluation of prognosis**

- II.1.1. Patients and methods**
- II.1.2. Results**
  - II.1.2.1. Clinical parameters**
  - II.1.2.2. Paraclinical aspects**
  - II.1.2.3. Morphological aspects**
- II.1.3. Discussion**
- II.1.4. Conclusions**

### **II.2. Morbidity and mortality of various surgical techniques in the treatment of gastric cancer**

- II.2.1. Patients and methods**
- II.2.2. Results**
  - II.2.2.1. Surgical treatment indications**
  - II.2.2.2. Surgical techniques**
  - II.2.2.3. Perioperative morbidity and mortality**
- II.2.3. Discussion**
- II.2.4. Conclusions**

### **II.3. Long term survival in gastric cancer**

- II.3.1. Patients and methods**
- II.3.2. Results**
  - II.3.2.1. Factors influencing the survival , whole lot**
    - II.3.2.1.1. Sex**
    - II.3.2.1.2. Age**
    - II.3.2.1.3. Length of clinical debut - surgery interval**
    - II.3.2.1.4. Types and numbers of signs and symptoms**
    - II.3.2.1.5. Preoperative level of hemoglobin**
    - II.3.2.1.6. Preoperative level of serum proteins**
    - II.3.2.1.7. Borrmann types**
    - II.3.2.1.8. Tumor diameter ( <5 / ≥5 cm )**
    - II.3.2.1.9. pTNM stage**
    - II.3.2.1.10. Histopathologic type**
    - II.3.2.1.11. Lymphatic vessel invasion**
    - II.3.2.1.12. Location of metastases**
    - II.3.2.1.13. Tumoral grading**
    - II.3.2.1.14. Multivariate analysis of prognostic factors**
  - II.3.2.2. Factors influencing the survival , radical surgery**
    - II.3.2.2.1. Sex**
    - II.3.2.2.2. Age**
    - II.3.2.2.3. Length of clinical debut - surgery interval**
    - II.3.2.2.4. Number of sings and symptoms**
    - II.3.2.2.5. Borrmann types**
    - II.3.2.2.6. Tumor diameter ( <5 / ≥5 cm )**

- II.3.2.2.7. pTNM stages
- II.3.2.2.8. Ratio of metastatic to uninvolved lymph nodes
- II.3.2.2.9. Lymphatic vessel invasion
- II.3.2.2.10. Preoperative level of hemoglobin
- II.3.2.2.11. Preoperative level of serum proteins
- II.3.2.2.12. Limited / extended lymphadenectomy
- II.3.2.2.13. Simple / complex surgery
- II.3.2.2.14. Billroth I versus Billroth II
- II.3.2.2.15. Total versus subtotal gastrectomy
- II.3.2.2.16. Multivariate analysis of prognostic factors
- II.3.2.3. Surviving of patients after palliative surgery
  - II.3.2.3.1. Resection versus bypass in malignant stenosis
  - II.3.2.3.2. Surviving after palliative resection without antral stenosis or haemorrhage
  - II.3.2.3.3. Surviving after exploratory laparotomy versus palliative gastrectomy or ligation of vascular pedicles
  - II.3.2.3.4. Surviving after gastrostomy or jejunostomy for dysphagia versus palliative gastrectomy
- II.3.2.4. Role of chemoradiotherapy
- II.3.3. Discussion
- II.3.4. Conclusions

**Key words :** gastric cancer, gastric adenocarcinoma, prognostic factors, signs symptoms, morbidity, mortality, long term survival, lymphadenectomy, ratio of metastatic to uninvolved lymph nodes

## **II. ORIGINAL RESEARCH CONTRIBUTIONS**

### **II.1. Strategies for optimising the evaluation of prognosis**

The aim of this study is to assess clinico-pathological parameters and find out the correlation between them and their possible prognostic value. We made a retrospective analysis of a group of 468 patients with gastric adenocarcinoma which were operated in the 3rd Surgical Clinic - Cluj Napoca - 01.01.1998 – 31.12.2003. The median age was 62 years. Patients in pTNM 0 stage were significantly younger than the rest of patients, with an average of 7,5 years. The male / female ratio was 1,7 : 1, this ratio being significantly higher in cases with proximal gastric cancers. There wasn't found any significant correlation between the interval : onset of symptoms and surgery , and pTNM stage. The most frequent signs and symptoms were epigastric pain, weight loss, indigestion, fatigue, pallor and loss of appetite , each of them were found in more than 40% patients. Multivariate analysis of symptoms showed that weight loss ( $p=0,00638$ ) was independently correlated to

advanced pTNM stages. The number of signs and symptoms was significantly correlated to advanced pTNM stages ( $p=0,000026$ ). This significant group of patients studied has maintained characteristics encountered in populations with higher incidence of gastric adenocarcinoma, men being more frequently affected, distal localization and intestinal histologic type being encountered more frequently. We observe the significant decrease, almost to 0, of false negative biopsies.  $p = 0.000071$ , for the period 1998-2003. Simple transabdominal ultrasound has limitations in preoperative staging of T, N and M, in particular sensitivity is reduced. EGC is still rarely found, increasing the proportion of EGC would significantly improve the prognosis, there are a growing trend, but insignificant proportion of EGC was 6.2%, very low. Tumor diameter (over 5 cm) is significantly associated with more advanced TNM stage, so with a worse prognosis. 67% of gastric cancers are operated locally advanced pTNM - III and IV, even more than the average Western country so far from Japanese statistics. There is an improvement in staging accuracy (by increasing the amplitude of lymphadenectomy and number of nodes examined histologically), the first phase which leads to an increase in the percentage of advanced stages. We have seen increase in the number of cases in stage IIIB whose definition must include the N2 that presume 7 -15 metastatic lymph nodes.

## **II.2. Morbidity and mortality of various surgical techniques in the treatment of gastric cancer**

The aim of this study is to evaluate the morbidity and mortality in the surgical treatment of gastric cancer and the factors that could influencing them. We made a retrospective analysis of a group of 468 patients with gastric adenocarcinoma which have been operated in the 3rd Surgical Clinic - Cluj Napoca - 01.01.1998 – 31.12.2003. We analyzed parameters related to patient, pTNM stage and type of treatment. Morbidity was significantly higher in this circumstances: elder patients, cases with lower serum levels of hemoglobin and total proteins, after Billroth II procedures; we found no significant differences of morbidity depending on gender, pTNM stage, type of intervention: simple or multiorgan resection, subtotal or total gastrectomy, radical or palliative procedure or only exploratory laparotomy, presence or absence of splenectomy or caudal pancreatectomy, D1 or D2 lymphadenectomy (in radical procedures), palliative resection or gastrojejunal

bypass. Elder patients and male patients have had a mortality significantly higher; we found no significant differences of mortality depending on serum levels of hemoglobin and total proteins , pTNM stage , type of intervention : simple or multiorgan resection, subtotal or total gastrectomy, radical or palliative procedure or only exploratory laparotomy , presence or absence of splenectomy or caudal pancreatectomy, D1 or D2 lymphadenectomy (in radical procedures), type of restoring of the digestive continuity after subtotal gastrectomy, palliative resection or gastrojejunal bypass. D2 lymphadenectomy can be performed without additional risk to the patient compared with D1 lymphadenectomy. D2 lymphadenectomy provides significantly more lymph nodes for histological examination, thus allowing more accurate staging. Morbidity and mortality were almost double the palliative resections (R2), without bleeding, pyloric stenosis or peritonitis, compared with the general lot of the resections. The surgical technique chosen should be appropriate to both the patient and the stage and the real possibilities of the surgical team for the results to be optimal in terms of morbidity and mortality.

### **II.3. Long term survival in gastric cancer**

Of the 468 patients included in the study I could find data on survival, ie the date of death in 321 patients, they were operated on between January 1, 2000 and December 31, 2003, the last check to ensure that these patients are alive or died was in January 2009 so that the follow-up was at least 5 years and up to 9 years.

Study of long-term survival in patients operated with gastric adenocarcinoma draw the following conclusions:

#### ***Whole lot of patients***

Sex does not significantly influence long-term survival of patients with gastric cancer. Patients aged over 65 years at time of surgery have a significantly shorter lifespan, the correlation was marginally significant in multivariate analysis. Contrary to simplistic judgments long interval between clinical onset and surgery is not significantly associated with shorter survival, however, shorten this interval is recommended. Patients with dysphagia and those with ascites had a significantly shorter survival, but their association with survival has not been validated in multivariate analysis. Palpable epigastric tumor was significantly associated with

shorter survival both in the univariate analysis and multivariate. The presence of dyspepsia, the anorexia, epigastric pain, vomiting, upper gastrointestinal hemorrhage, constipation, fatigue, weight and hepatomegaly have not significantly affected long-term survival. Greater number of signs and symptoms is significantly associated with shorter survival, but this association is not independent. Low hemoglobin level ( $\leq 10$  g / dL) and serum protein ( $<7$  mg / dL) are associated with lower long-term survival, but this association does not prove to be independent. Borrmann categories don't have a significantly different long-term survival.

Tumors  $\geq 5$  cm in diameter were significantly associated with reduced survival in univariate analysis but multivariate analysis don't confirmed the independence of this correlation. There are no significant differences between survival in patients with different Lauren histological types (intestinal, diffuse or mixed). The presence of peritumoral lymphatic vessel invasion was significantly associated with reduced survival, but multivariate analysis didn't validate this correlation. Advanced grading (3 and 4) was significantly associated with lower survival than lower grading (1 and 2) but multivariate analysis didn't confirm the independence of this association. Advanced T, N and M are significantly correlated with shorter survival in stages progressing so far, but in multivariate analysis only N and M categories were independently associated with long term survival . Different locations of gastric cancer metastasis aren't associated with significantly different survivals of patients.

### ***The group with radical surgery***

Sex and age do not significantly affect long term survival. Patients with a clinically debut - surgery interval less than 6 months hadn't a significantly better survival than other patients. Patients with more than two signs or symptoms had a shorter survival than those with one or two signs / symptoms, but this difference was at the limit of statistical significance. Tumors with infiltrative macroscopic appearance (Borrmann III and IV) were significantly associated with reduced survival in univariate but multivariate analysis didn't confirm the independence of this correlation. Patients with tumor diameter  $<5$  cm had a significantly better survival than those with diameter  $\geq 5$  cm,  $p = 0.001$ , but the significance was not retained on multivariate analysis. More advanced T and N categories were significantly associated with lower survival, surprisingly on multivariate analysis  $p$  was over 0.05. Patients with a value of the Ratio metastatic to uninvolved lymph nodes  $<0.25$  had a significantly better survival



than those with a value  $\geq 0.25$  of this ratio, so Ratio of metastatic to uninvolved lymph nodes is a highly significant and independent prognostic factor on multivariate analysis. We don't find a statistically significant difference between survival in patients who had histopathology invasion of lymphatic vessels. Low hemoglobin level ( $\leq 10$  g / dL) and serum protein ( $<7$  mg / dL) are associated with lower long-term survival after radical interventions , but this association does not prove to be independent. Survival of patients with stage II and IIIA, after extended (D2) lymphadenectomy is longer compared with those with D1 lymphadenectomy however without be statistically significant. Patients with "simple" operations had a significantly better survival than those with "complex" operations. Although total gastrectomy was followed by a significantly shorter survival compared with subtotal gastrectomy, this correlation was not independent. Billroth I was associated with a significantly better survival than the Billroth II, but lots did not have a similar stage composition to support such a correlation.

### ***The group with palliative surgery***

Palliative gastric resection for evacuatory insufficiency is preferable than internal bypass (gastro-jejuno anastomosis) that is associated with reduced survival . Simple palliative gastrectomy was followed by a significantly longer survival than simple exploratory laparotomy, so is recommended to be performed only with low mortality and morbidity condition. Simple hemostatic palliative gastrectomy provides a longer survival than simple exploratory laparotomy., it must be done only with low mortality and morbidity condition.

## CURRICULUM VITAE

**Name :** Alexandru Horia NECULA

### Parents

Father Alexandru Petre NECULA

Mother : Elena NECULA

### Status

Married

5 children

### Work address::

Surgical Clinic III Cluj Napoca , Str Croitorilor 19-21,

### Home address:

B-dul Titulescu 26, ap 26, Cluj Napoca, Romania

### Date and place of birth::

02 november 1970

### Nationality:

romanian

### Mother tongue:

romanian

### Foreign languages

- english

- french

### Education:

- Class of 1989: "Natural Sciences" High school, Brasov

- Class of 1996: University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" Bucharest  
General Medicine

### Degrees and certificates:

1989: Baccalaureate degree

1996: Undergraduate degree in medicine

2002: Certificate of specialist doctor in general surgery

2005: Certificate of competence in laparoscopic surgery

2008: Consultant in general surgery

### Current position:

2008 – present : consultant in general surgery, laparoscopic surgery Surgical Clinic III Cluj Napoca

### Work experience:

1997 - 2002: resident in general surgery, Cluj County Hospital

2002 - 2008: specialist in general surgery Surgical Clinic III Cluj Napoca

2008 - present: consultant in general surgery Surgical Clinic III Cluj Napoca

Doctoral student at the "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, since 1 November 2002.

### Postgraduate courses:

1998 Laparoscopic Surgery Course Cluj Napoca

1999 Hepatobiliary Surgery Course Cluj Napoca

2001 Advanced Laparoscopic Surgery Course Cluj Napoca

2001 Teacher Training Course – UMF Iuliu Hațieganu – Cluj Npoca

2001 Upper And Lower Digestive Endoscopy Course Cluj Napoca

2005 Hepatic Surgery Course Cluj Napoca  
2005 Tele-medicine Course – Laparoscopic Surgery – Cluj Napoca  
2006 International Course - Advances in diagnosis and treatment of abdominal diseases, Bucharest  
2007 Advances in Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, Bucharest  
2007 Internship training in liver surgery and liver transplantation, Bucharest, Fundeni  
2008 First Course International School of Surgical Oncology , Bucharest  
2008 Continuing Education Course - Radical Surgery in Gastric Cancer , Bucharest  
2009 Second Course International School of Surgical Oncology , Bucharest  
2009 Colo-rectal Surgery Course , EFISDS , Cluj Napoca

### **Instructor**

Courses on Starting and Advanced Laparoscopic Surgery - Center for Training  
in Laparoscopic Surgery in Surgical Clinic III - Cluj Napoca  
Courses on Pancreatic Surgery, Surgical Clinic III – Cluj Napoca

### **Research programs::**

CEEX Program

Acronym: DIASTAL

Name: “Laparoscopic Diagnosis and Staging of Abdominal Cancers” – Detection, Diagnosis and Followup with Focus on Non-Invasive or Minimally-Invasive Techniques – innovative medicine

### **Member of**

Romanian Society of Surgery

### **Scientific activity**

#### **Articles**

Necula, A; Vlad, L; Iancu, C; Munteanu, D; Puia, C; Bala, O; AlHajaar, N; Pop, F; Radu, H; Osian, G; Graur, F; Furcea, L; Stanca, M; Molnar, G; Mocanu, L, Morbidity and mortality in gastric cancer surgery - analysis of 468 cases with gastric adenocarcinoma. CHIRURGIA, 103 (5), pp. 529-537, 2008.

Necula, A; Vlad, L; Iancu, C; Munteanu, D; Puia, C; Bala, O; Pop, F; Radu, H; Al-Hajaar, N; Osian, G; Graur, F; Furcea, L; Stanca, M; Molnar, G; Mocan, T, Clinical aspects with prognostic value in gastric cancer - analysis of 468 cases with gastric adenocarcinoma. CHIRURGIA, 103 (2), pp. 181-188, 2008.

Ionescu, D; Margarit, S; Vlad, L; Iancu, C; Alexe, A; Deac, D; Radut, A; Tudorica, G; Necula, A; Pop, T, TIVA-TCI versus Isoflurane anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. PONV and patient satisfaction. CHIRURGIA, 104 (2), pp. 167-172, 2009.

Puia, IC; Vlad, L; Iancu, C; Munteanu, D; Bala, O; Pop, F; Al-Hajjar, N; Radu, H; Osian, G; Necula, A; Molnar, G; Graur, F; Furcea, L; Zdrehus, R, Laparoscopic antireflux surgery - long-term results. CHIRURGIA, 103 (2), pp. 171-174, 2008.

C.Iancu,M.Tanțău,O.Bălă,Ligia Achimaș,M.Pandrea,A.Necula, F.Zaharie - Laparoscopic Enucleation Of A Gastric Leiomyoma - Applied Medical Informatics,Vol.8,No.1,2/2001,P.74-77

C.Iancu,S.Duca,M.Tanțău,O.Bălă,I.Mihali,Ligia,L.Vlad,I.Părăian,C.Puia,D.Munteanu, D.Togănel,F.Pop,M.Bodea,A.Necula,C.Lisencu – Sequential Treatment of vesicular lithiasis Associated with the common bile duct lithiasis -Romanian Journal Of Gastroenterology,1997,4-P.81-85

I.C.Puia, L. Vlad, C. Iancu, D. Munteanu, O. Bala, F. Pop, N. Al-Hajjar, H. Radu, G. Osian, F. Graur, A. Necula, F. Hodoroagea, F. Pitu, F. Bodea Serial Intervention in severe acute pancreatitis Revista de Anatomie si Embriologie Clinica, 2005, Vol. 1 Nr. 2, pag 51-54

#### Books, co-author

- Surgical Pathology - Liviu Vlad, Ed. Med. Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca 2003 , Chapter „Evidence Based Surgery” Pag. 349 - 355
- Gastric Surgery - C.Iancu-- Ed.Srima,Cluj Napoca 2001 , Chapter „Surgical Anatomy of the Stomach” , Pag.7-30

#### Papers published in proceedings

- L.Vlad,G.Osian, A.Necula - Gallbladder Carcinoma . Our Experience With 38 Cases - Abstracts Book EuroSurgery 2002 Lisboa
- C.Iancu,O.Bălă,I.Acalovschi,I.Mihali,A.Necula,M.Pandrea,A.Mirică,-Laparoscopic Treatment Of Hydatid Liver Cysts –Abstracts Of The 3<sup>rd</sup> Romanian Congress Of Laparoscopic Surgery –Sinaia 2001
- C.Iancu,O.Bălă, M.Tanțău,M.Pandrea,Daniela Ionescu, M.Bodea,A.Necula,I.Mihali-Laparoscopic Total Colectomy- Abstracts Of The 3<sup>rd</sup> Romanian Congress Of Laparoscopic Surgery –Sinaia 2001
- C.Iancu,M.Pandrea,A.Necula,O.Bălă,Laparoscopic Removal Of A Gastric Leiomyoma- Abstracts Of The 3<sup>rd</sup> Romanian Congress Of Laparoscopic Surgery – Sinaia 2001