

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

Chirurgia laparoscopică versus chirurgia clasică a cancerului de rect

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

DOCTORAND

DR. CIOROGAR GEORGE

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF.DR. IANCU CORNEL

2017

CUPRINS

1. Studiul 1 - Factorii de risc care influențează morbiditatea și mortalitatea postoperatorie după chirurgia cancerului de rect cu viză curativă	1
1.2 Material și metoda.....	1
1.3 Rezultate.....	1
1.4 Concluzii.....	3
1.4.2. Concluzii rezeceții anterioare de rect.....	3
1.4.3. Concluzii amputații de rect abdomino-perineale.....	3
2. Studiul 2 - Evaluarea calității vieții la pacienții cu stome definitive.....	4
2.1 Material și metodă.....	4
2.2 Rezultate.....	4
2.3 Concluzii.....	5
3. Studiul 3 - Evaluarea factorilor de risc care influențează supraviețuirea la 5 ani după chirurgia cancerului de rect	5
3.1 Material și metodă.....	6
3.2 Rezultate.....	7
3.3 Concluzii.....	7
4. Concluzii generale.....	7

Cuvinte cheie: cancer rectal; rezeceție anterioara de rect; amputație de rect abdomino-perineală; fistulă anastomotică;

ABREVIERI UTILIZATE IN TEXT

AIA	Abces intra-abdominal
ARAP	Amputație de rect abdomino-perineală
CV	Calitatea vieții
CR	Cancerul rectal
FA	Fistulă de anastomoză
RAR	Rezeceție anterioară de rect

1. Studiul 1 - Factorii de risc care influențează morbiditatea și mortalitatea postoperatorie după chirurgia cancerului de rect cu vază curativă

1.2. Material și metodă

Am efectuat un studiu de cohortă longitudinal, observațional, analitic, retrospectiv, asupra pacienților diagnosticați cu neoplasm rectal și internați la Clinica Chirurgie III, Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Octavian Fodor", România, între anii 2009 și 2016. Din totalul de 739 pacienți, 378 pacienți au fost operați prin rezecție anterioară de rect (RAR) și 362 prin amputație de rect abdomino-perineală (ARAP) cu stomă definitivă. Complicațiile postoperatorii au fost evaluate separat în funcție de tipul de intervenție chirurgicală. Pentru RAR am analizat următoarele: fistula anastomotică (FA), abcesele intraabdominale (AIA), obstrucția intestinală postoperatorie și infecțiile plăgilor postoperatorii, iar pentru ARAP am analizat următoarele: AIA, obstrucția intestinală postoperatorie, infecțiile plăgilor și eviscerațiile. Au fost evaluați următorii parametri: abordul chirurgical clasic și laparoscopic; sexul; diametrul tumorii; stadiul T și N; localizarea tumorii; hipoproteinemie preoperatorie; pierderile sangvine; tipul suturii anastomozei, manual sau mecanic; comorbiditățile prezente la internare, cum ar fi cardiopatia ischemică și diabetul zaharat; reluarea alimentării per os și reluarea tranzitului intestinal.

1.3 Rezultate

Chirurgia cancerului rectal (CR) este asociată cu o morbiditate crescută, iar complicația postoperatorie citată cel mai frecvent în literatură în ceea ce privește RAR, este FA. În lotul pacienților cu RAR, rata FA este de 7,6% (29 cazuri). Un procent semnificativ mai mare este în grupul de sex masculin - 9,2% față de lotul feminin - 5% ($p = 0,1$) și, de asemenea, în grupul de pacienți supuși intervenției chirurgicale convenționale 7,9% față de 5,2%, $p = 0,7$. Cu toate acestea, sexul masculin nu pare a fi un factor de risc pentru FA, dar independent este asociat cu complicații de orice fel ($p = 0,05$). Se observă în studiul nostru că localizarea cancerului la nivelul rectului superior a fost semnificativ mai rar asociată cu FA, dar în mod semnificativ am avut o rată mai mare de FA în rectul mijlociu, mai exact 19 cazuri ($p = 0,03$). În studiul de față am înregistrat 46 (12,1%) cazuri cu rezecție anterioară rectală joasă și 3 cazuri de FA. O altă complicație care crește rata morbidității și a mortalității este AIA, întâlnit atât în cazul pacienților cu RAR cât și la cei cu ARAP. Pacienții incluși în studiul nostru au beneficiat de o terapie preoperatorie adecvată care a inclus administrarea de Cefalosporină de generația III (2 grame) și Metronidazol de 250

mg (2 grame). Am diagnosticat 7 (1,8%) cazuri de AIA în lotul celor cu RAR, toate cu abord chirurgical clasic și am constatat că pacienții cu tumori $T > 2$ au fost mai frecvent asociați cu AIA, dar această relație a fost fără semnificație statistică ($P = 0,1$) deoarece am avut un număr mic de cazuri care au dezvoltat abcese. Pacienții la care a fost efectuată sutură manuală, au dezvoltat mai frecvent AIA ($p = 0,03$), sutura mecanică fiind un factor protector în dezvoltarea acestei complicații. În lotul pacienților cu ARAP, am observat un număr total de 4 AIA, 3 dintre ele dezvoltate de pacienții de sex masculin (1.3%). La cei care au prezentat această complicație, reluarea tranzitului intestinal s-a produs în ziua 4 postoperator ($p=0.01$), cu semnificație statistică. Abordul chirurgical și ceilalți parametri au fost fără semnificație statistică. Astfel, intervenția chirurgicală clasică este mai probabil să fie asociată cu AIA, chiar dacă în studiul nostru valoarea p este fără semnificație statistică ($p = 0,7$). Ocluzia intestinală postoperatorie este o cauză de morbiditate obișnuită în chirurgia rectală și duce la scăderea calității vieții, la spitalizare de lungă durată, la creșterea costurilor de spitalizare și, în unele cazuri, întârzie tratamentul adjuvant. Frecvența obstrucției intestinale în lotul pacienților cu RAR a fost mai mare la cei cu abord laparoscopic ($p = 0,01$), sutură mecanică ($p = 0,07$) și la cei internați prin urgență ($p = 0,009$). Chiar dacă aceste rezultate au semnificație statistică, numărul mic de pacienți este neconcludent și lasă loc pentru cercetări ulterioare. În lotul pacienților cu ARAP, ocluziile intestinale au fost mai frecvente la pacienții de sex feminin ($p=0.2$) și la cei care au fost internați prin programare ($p=0.009$). Infecțiile de plagă după chirurgia CR fac parte din morbiditatea precoce, care duce la creșterea numărului de zile de spitalizare, precum și a costurilor spitalizării întrucât acești pacienți necesită monitorizare suplimentară, tratament medicamentos și pansament zilnic. În studiul nostru, cu toate că pacienții au efectuat pregătirea preoperatorie cu profilaxie antimicrobiană orală și regim lichidian, în cazurile de RAR supurația plăgilor a fost mult mai mare în grupul cu abord chirurgical clasic (7.8% vs 2.7%, $p = 0,2$). Am înregistrat rezultate similare și în rândul pacienților operați cu ARAP prin abord clasic. Din punct de vedere al semnificației statistice, pacienții operați prin RAR cu valori reduse ale proteinelor plasmaticice ($p = 0,003$) au dezvoltat mai frecvent supurație de plagă, iar această asociere a fost observată și la cei cu ARAP ($p=0.007$). În analiza multivariată, hipoproteinemia la internare (OR 5,8, CI95% 2,2-15; $p < 0,001$) și un număr de ganglioni limfatici > 1 (OR 1,3, CI95% 1-1,8; $p = 0,04$) au rămas independente asociate cu apariția supurației de plaga la cei cu RAR. În lotul pacienților cu ARAP, diametrul tumoral peste 4.5 cm a rămas asociat ca factor independent cu apariția supurației la nivelul plăgii.

Chirurgia laparoscopică a înlocuit progresiv intervenția chirurgicală rectală deschisă în ultimii ani și datorită rezultatelor sale pe termen scurt și pe termen lung. Analiza pacienților cu RAR ilustrează că abordul laparoscopic s-a realizat la 10% dintre pacienți, cu 5 (13.2%) complicații și abordul convențional în celelalte 90% din cazuri, cu 73 (21.5%) complicații ($p=0,3$), ceea ce ne arată că cei cu intervenție chirurgicală clasică, au avut 93.5% din total de complicații. În studiul nostru se observă superioritatea abordului chirurgical laparoscopic cu rezultate bune pe termen scurt. În rândul pacienților cu RAR cu abord laparoscopic, am observat două fistule de anastomoză, un caz de supurație de plagă, lipsa abceselor intra-abdominale și un deces la 30 de zile. Dintre pacienții cu ARAP cu abord chirurgical clasic, s-au înregistrat 49 de complicații reprezentând 84% din totalul complicațiilor. Și în acest lot de pacienți se observă avantajele abordului laparoscopic prin numărul mic de complicații: două abcese intra-abdominale, patru infecții de plagă, un caz de ocluzie postoperatorie și un deces la 30 de zile. În ultima decadă, terapia neoadjuvantă a câștigat un rol important în managementul CR. În lotul pacienților cu RAR, 56 pacienți au efectuat tratament neoadjuvant și 21 de cazuri au avut o ileostomie de protecție, iar

În rândul pacienților cu ARAP, 60 pacienți au efectuat tratament neoadjuvant. În studiul de față, am avut 2 cazuri de FA, amândouă cu ileostomie de protecție ($p=0,04$). În chirurgia CR rămâne o controversă dacă ileostoma de protecție împiedică sau nu apariția FA. În lotul pacienților cu RAR din studiul nostru au existat un număr de 84 ileostomii de protecție. Ileostomiile s-au efectuat în cazuri selectate, cu terapie neoadjuvantă, prezența țesuturilor friabile, vascularizație nefavorabilă sau din cauza testului hidroaeric pozitiv. În cazurile unde am avut test hidroaeric pozitiv, am efectuat mai întâi sutură rectală și apoi ileostomie. Totuși, am avut 2 FA ($p = 0,04$). Un factor de risc citat în literatură în dezvoltarea CR este diabetul zaharat și rezistența la insulină. Ne-am propus să observăm dacă diabetul zaharat conduce la o rată crescută de morbiditate după chirurgia CR. În studiul nostru, au fost 39 pacienți cu diabet zaharat în lotul pacienților cu RAR și problemele pe care le-am întâlnit au fost următoarele: 10 complicații postoperatorii ($p=0,4$), 2 decese ($p=0,1$), 4 FA ($p=0,8$) și 6 supurații de plagă ($p=0,1$). În lotul cu ARAP au fost 49 pacienți cu diabet zaharat, din care 5 (10.2%) au dezvoltat complicații postoperatorii ($p=0.3$), 4 (8.1%) supurații de plagă ($p=0.9$) și au existat 2 (4%) decese ($p=1$). Pacienții cu diabet zaharat au avut o rată ridicată de morbiditate în studiul nostru, totuși nu am găsit semnificație statistică. Un alt grup de risc sunt pacienții cu antecedente personale patologice de cardiopatie ischemică, asociați cu o incidență crescută atât a CR, cât și a adenoamelor avansate. Am vrut să vedem dacă prezența cardiopatiei ischemice a influențat morbiditatea și mortalitatea postoperatorie. Din totalul de 78 de cazuri care au avut complicații din cei cu RAR, 27 (22.7%) pacienți au suferit și de cardiopatie ischemică ($p = 0,5$), iar în final am avut 2 (6%) cazuri de decompensare cardiorespiratorie și 9 decese. În lotul cu ARAP, din totalul de 112 pacienți care au avut cardiopatie ischemică, 23(20.6%) au prezentat complicații postoperatorii și s-au înregistrat 3 decese.

1.4 Concluzii

1.4.2. Concluzii rezecției anterioare de rect

- Localizarea tumorii la nivelul rectului mijlociu este un factor de risc pentru apariția fistulei anastomotice după rezecția anterioară de rect, precum și dezvoltarea complicațiilor de orice fel.
- Pacienții care au avut hipoproteinemie la internare sunt independent asociați cu apariția supurațiilor de plagă, chiar dacă acest parametru a fost corectat în perioada preoperatorie.
- Cardiopatia ischemică și diabetul zaharat cresc rata morbidității și mortalității la pacienții operați pentru cancer rectal.
- Studiul nostru confirmă alături de datele din literatură că pacienții de sex masculin și cei internați prin urgență au riscul cel mai mare de a dezvolta complicații de orice fel, precum și faptul că abordul laparoscopic este superior celui clasic printr-o rată scăzută a morbidității și mortalității la 30 de zile.

1.4.3. Concluzii amputații de rect abdomino-perineale.

- Pacienții cu diseminare tumorală ganglionară au prezentat cel mai mare risc de a dezvolta complicații de orice natură cu semnificație statistică.
- Pacienții cu pierderile sangvine intraoperatorii peste 300 ml dezvoltă cel mai frecvent supurații de plagă.

- Cardiopatia ischemică este un factor de risc în dezvoltarea eviscerațiilor.
- Rata mortalității la 30 de zile crește la pacienții cu pierderi sangvine peste 250 ml, diametru tumoral peste 7 cm și hipoproteinemie la internare.

2. Studiul 2 - Evaluarea calității vieții la pacienții cu stome definitive

2.1 Material și metodă

Studiul a fost realizat pe un număr total de 104 pacienți diagnosticați cu neoplasm rectal, internați în cadrul Departamentului de Chirurgie III, în perioada 2013-2015, care au suferit ARAP tip Miles și colostomă definitivă pentru CR. Am dezvoltat două chestionare aprobate de comisia de etică, care se adresează calității vieții pacienților, cu ajutorul Nursing Research and Education City of Hope National Medical Center, California, USA. Primul chestionar conține 15 afirmații, cu 1-5 puncte și a fost completat la 5 zile după efectuarea colostomei pentru a evalua impactul imediat al stomelor. Al doilea chestionar conține 16 afirmații cu scorul de puncte 1-5 și a fost aplicat la pacienți între 9 luni până la 1 an de la intervenția chirurgicală pentru a pune în evidență cum s-a adaptat pacientul la noul stil de viață și problemele care au intervenit în această perioadă. Interpretarea chestionarelor în funcție de scor se face, după cum urmează: nesatisfăcător (punctaj 1-2), mediu satisfăcător (punctaj 3), satisfăcător (punctaj 4-5). Cei 104 pacienți înrolați în studiu au completat ambele chestionare, la 5 zile și la 9 luni-1 an după operație. Folosind chestionarele menționate anterior, am fost capabili să urmărim mai mulți parametri subiectivi: Gradul de iritație a pielii din jurul stomei; Scurgerile de la nivelul stomei; Suportul familiei în îngrijirea pacientului cu stomă; Optimismul pacientului privind modificările aduse de punerea de colostomă; Confortul pacientului privind locul amplasării stomei la nivelul abdomenului.

2.2 Rezultate

Am început analiza datelor prin calcularea distribuției în funcție de gen, mai exact 58 (55,8%) pacienți de sex masculin și 46 (44,2%) pacienți de sex feminin. Vârsta medie a fost de 65+-5.7 ani. Toți pacienții au beneficiat de tratament chirurgical, acesta constând în ARAP tip Miles și colostomă terminală. Tratamentul neoadjuvant a fost recomandat conform ghidului National Comprehensive Cancer Network. În studiul nostru, 43 pacienți au beneficiat de acesta. Au existat 8 internări prin urgență, restul fiind intervenții programate. Cele mai multe situații de urgență au fost obstrucții intestinale, dar am întâlnit și cazuri severe de hemoragie. Toți acești pacienți au fost informați despre posibilitatea încheierii intervenției chirurgicale cu o colostomă permanentă și au exprimat consimțământul lor scris. Pacienții au prezentat CR la nivelul rectului inferior, iar în ceea ce privește tipul de stomie, s-a efectuat colostomie terminală care face parte din tehnica intervenției Miles. Am analizat scorurile la 104 de pacienți de la care am extras și am comparat cei 5 parametri pe care i-am folosit în chestionarul de 5 zile și în chestionarul de 9 luni-1 an. Gradul de iritare a pielii în jurul stomei la 5 zile după intervenția chirurgicală a fost semnificativ mai scăzut, cu o mediană a scorului 4 (3; 4) decât după 9 luni-1 an, unde mediana a fost 3 (2; 3) cu $p < 0,001$. După 9 luni, pacienții cu stomă permanentă au acuzat leziuni la nivelul tegumentului în jurul colostomei, chiar dacă au folosit unguente speciale timp de mai multe ore pe zi când a fost nevoie. La evaluarea pacienților cu privire la dezlipirea pungii de colostomă și

scurgerea acesteia, am observat grade mai mici la 5 zile după intervenția chirurgicală, mediana fiind 2 (2; 4) decât după 9 luni-1 an, unde mediana a fost de 3 (2; 3), cu valoarea $p = 0,582$. Odată cu trecerea timpului, pacienții au învățat metoda de folosire corectă a pungii de colostomă la nivelul tegumentului. Disponibilitatea suportului familial și îngrijirea pacientului cu stomă au avut grade similare, atât la evaluarea de 5 zile cu mediana = 4 (3, 5), cât și la reevaluarea de 9 luni - 1 an cu mediana = 4 (4;), cu semnificație statistică cu valoarea $p < 0,001$. Am observat că implicarea membrilor familiei a crescut ușor de la momentul intervenției chirurgicale la evaluarea de 1 an. În privința optimismului pacienților având în vedere modificările aduse de pungea de colostomă, notele au fost mai mari în intervalul de 5 zile de la intervenția chirurgicală, cu o mediană de 3 (2; 4) decât în chestionarul de 9 luni-1 an, unde mediana a fost 2 (1; 2) cu valoarea $p < 0,001$. Scorul pentru confortul pacientului privind locul amplasării stomei la nivelul abdomenului a fost mediu satisfăcător cu mediana de 3 (2;4;) la 5 zile de la intervenția chirurgicală, cu o ușoară îmbunătățire la 9 luni-1an, cu mediana de 3 (3;4;), cu $p=0.05$. Chirurgii din clinica noastră au efectuat colostomă terminală în fosa iliacă stângă, la mijlocul liniei ce unește ombilicul și spina iliacă antero-superioară stângă.

2.3 Concluzii

- Dezlipirea pungii de colostomă și scurgerea aferentă acesteia reprezintă cea mai frecventă preocupare a pacientului.
- Iritarea pielii, cauzată de contactul strâns și prelungit cu pungea de colostomă, a fost unul dintre parametrii care s-au înrăutățit la evaluarea pe termen lung și care poate fi îmbunătățit prin modernizarea echipamentelor de colostomă.
- Marcarea preoperatorie a poziției stomei la nivelul abdomenului îmbunătățește calitatea vieții și scade numărul de punge de colostomă utilizate.
- Chiar dacă pacienții au beneficiat de suport familial, stomiile au avut un impact profund negativ asupra nivelului de optimism al acestor pacienți.

3. Studiul 3 - Evaluarea factorilor de risc care influențează supraviețuirea la 5 ani după chirurgia cancerului de rect

3.1 Material și metodă

Supraviețuirea la 5 ani și factorii de risc care o influențează au fost analizați într-un studiu retrospectiv pe 426 pacienți, diagnosticați în perioada 2009-2013 cu tumori maligne ale rectului, internați și tratați în Clinica Chirurgie III. Pacienții incluși în studiu au fost în stadiu tumoral T1-T4, operați prin RAR sau ARAP, cu viziă curativă efectuate în mod convențional sau laparoscopic. Datele colectate au inclus informații cu privire la stadiul TNM, gradul de diferențiere al tumorii, recurența bolii, marginile de rezecție, tipul intervenției chirurgicale, caracteristicile pacientului privind vârsta și sexul, comorbiditățile și tratamentul neoadjuvant. Din numărul total de 427 pacienți, am selectat 102 pacienți internați în perioada 2012-2013 care nu au efectuat tratament neoadjuvant și am analizat supraviețuirea la 3 ani evaluând doi factori histopatologici: necroza și inflamația peritumorală microscopică. S-au analizat rezultatele histopatologice pe lamele de microscop cu țesut fixat ale pacienților cu neoplasm rectal și s-a determinat procentajul

inflamației și al necrozei. Substanțele utilizate în fixarea țesutului pe lamele utilizate la microscop nu au deteriorat țesuturile în timp, rezultatele acestor lame putând fi utilizate și retrospectiv. S-a luat fiecare caz în parte și s-au examinat toate secțiunile cu țesut tumoral. După ce s-a determinat procentajul modificărilor inflamatorii la fiecare pacient, acesta s-a încadrat într-o scală de calcul utilizând scorul Klintrup pentru inflamație: infiltrat inflamator minim-mediu - grad 1; infiltrat inflamator crescut - grad 2; infiltrat inflamator care perturbă arhitectura celulară - grad 3. Pentru gradul de necroză am utilizat scorul Richards: necroză peritumorală <10% - grad 1, necroză peritumorală 10-30% - grad 2 și >30% necroză peritumorală - grad 3.

3.2 Rezultate

În studiul nostru, pe lotul de 426 pacienți, am observat o supraviețuire semnificativ mai mică pentru sexul masculin, 96 vs 46 decese pentru sexul feminin. În lotul de 102 pacienți am observat totuși o supraviețuire aproape egală, 11 decese de sex masculin vs 10 decese de sex feminin. În studiul de față, supraviețuire la 5 ani a avut o rată de 79% pentru lotul de 102 pacienți și 67% la 5,5 ani pentru lotul de 426 pacienți. Pacienții cu stadiul III-IV de boală au avut supraviețuirea semnificativ mai mică comparând cu stadiul I-II. Chirurgia laparoscopică are rezultate mai bune pe termen scurt comparativ cu intervențiile chirurgicale deschise, analizând supraviețuirea la 5 ani, s-a ajuns la concluzia că nu există nici o diferență semnificativă între cele două tehnici, ele fiind în același timp sigure și eficiente. Tratamentul neoadjuvant în CR reprezintă un factor prognostic important, care influențează rezultatele pe termen lung. Din totalul de 23 pacienți care au efectuat tratament neoadjuvant, au existat 2 decese, iar din cei 403 pacienți care nu au făcut radiochimioterapie neoadjuvantă, s-au înregistrat 140 decese. Totuși, remarcăm în studiul de față un număr mic de pacienți care au efectuat tratament neoadjuvant. Pacienții au avut acces limitat la radioterapie neoadjuvantă datorită faptului că în perioada 2009-2013 exista un singur centru care efectua radioterapie, iar cererea era foarte mare. Comparând cu perioada 2014-2016, când, în clinica noastră, s-au înregistrat peste 70 de cazuri care au efectuat tratament neoadjuvant pentru CR mijlociu și inferior, este evident impactul pozitiv al creșterii numărului de centre care efectuează radioterapie. În studiul nostru, din păcate, 73% din cazuri au fost în stadiile T3-T4, diagnosticați la prezentare prin metodele imagistice sau postoperator, după rezultatul histopatologic final. Stadiile T3 și T4 sunt considerate factori de prognostic negativ în supraviețuirea pacienților, cu semnificație statistică, $p=0.006$. La analiza invaziei limfatică la pacienții, am observat că 35 (33.7%) decese au fost cu invazie ganglionară N2, cu semnificație statistică, $p=0.001$. În studiul de față, majoritatea pacienților au prezentat un grad mediu de diferențiere al tumorii (G2), cu un total de 209 pacienți, dintre care 56 decese, cu semnificație statistică, $p=0.002$. La analiza multivariată, pacienții cu G2 au risc de 1.35 ori mai mare de mortalitate (OR=1.35). În analiza noastră, am evidențiat 21 decese din totalul de 35 pacienți cu invazie venoasă microscopică ($p<0.001$) și, dintre aceștia, 7 cazuri au avut determinări secundare la distanță cu o medie de supraviețuire de 28 de luni. La pacienții cu invazie vasculară limfatică am avut 41 decese din totalul de 107 pacienți, cu valoare $p<0.001$. Dintre aceștia, 6 au avut determinări secundare la distanță și 91 de pacienți determinări secundare ganglionare. Se observă și în studiul nostru că aceste două variabile cresc riscul de apariție al determinărilor secundare. La analiza multivariată a acestor variabile, am ilustrat că pacienții cu invazie vasculară limfatică (OR= 1.4) și invazie venoasă microscopică (OR=2.66) au risc semnificativ mai mare de mortalitate. În studiul de față au existat 16 pacienți cu margine de rezecție pozitivă, 12 dintre aceștia cu margine de rezecție circumferențială pozitivă și restul de 4 cazuri cu margine de rezecție distală pozitivă. Dintre aceștia, 10 pacienți au decedat, cu semnificație statistică, $p=0.01$

iar la analiza multivariată a variabilelor, am evidențiat că marginea de rezecție R1 (OR 1.68) este un factor de prognostic negativ.

În studiul nostru, am utilizat scorul Klintrup pentru a determina gradul de inflamație la nivelul tumorii. Am observat că 52.5% (11 cazuri) din totalul deceselor au avut infiltrat inflamator minim-mediu, cu semnificație statistică ($p=0.05$). Grupul de pacienți cu grad 3 de infiltrat inflamator nu au dezvoltat determinări secundare sau recidivă locală, aceștia având supraviețuire de 80.9% la urmărirea de 3 ani. Pacienții cu infiltrat inflamator crescut și infiltrat inflamator care perturbă arhitectura celulară peritumorală au avut supraviețuire semnificativ mai bună. În cazul pacienților cu tumori din afara ariei digestive este acceptat faptul că necroza tumorală, o caracteristică comună a tumorilor solide, este rezultatul unei leziuni ischemice cronice datorată creșterii rapide a tumorii, gradul de necroză fiind considerat a reflecta nivelul de hipoxie intratumorală. În studiul de față, am observat că majoritatea deceselor, 67% (14 decese) au avut un grad de necroză <10%. Au fost 2 decese cu grad de necroză peste 30%, ceea ce ne indică că un nivel redus al necrozei tumorale poate fi considerat factor de prognostic negativ, dar fără semnificație statistică.

3.3 Concluzii

- În studiul nostru s-a dovedit că gradul tumoral mediu diferențiat este un factor de prognostic negativ de aceeași valoare cu gradul tumoral slab diferențiat confirmat în literatură.

- Pacienții cu grad crescut de inflamație peritumorală microscopică au avut rata supraviețuirii semnificativ mai bună, aceștia neavând recidivă tumorală sau determinări secundare în urmărirea pe termen lung.

- Gradul scăzut de necroză peritumorală microscopică poate fi considerat factor de prognostic negativ în supraviețuirea pacienților cu neoplasm rectal.

- În analiza noastră confirmăm și rezultatele din literatură în ceea ce privește absența unei diferențe semnificative între chirurgia laparoscopică și cea deschisă în supraviețuirea globală la 5 ani; pacienții care nu au efectuat tratament neoadjuvant, care au avut invazie vasculară limfatică, invazie venoasă microscopică și stadiile T3-T4, N1-N3 au avut rata supraviețuirii semnificativ mai mică.

4. Concluzii generale

Pe lângă factorii de risc citați din literatură și confirmați de studiul nostru, am pus în valoare parametrii care influențează negativ morbiditatea perioperatorie în cancerul de rect: localizarea tumorii la nivelul rectului mijlociu; hipoproteinemia la internare, tumorile rectale mai mari de 7 cm, cardiopatia ischemică și diabetul zaharat. Riscul cel mai mare de a dezvolta fistulă de anastomoză a fost în rândul pacienților cu rezecții anterioare de rect cu localizarea tumorii la nivelul rectului mijlociu și la pacienții cu reluare lentă a tranzitului intestinal. La ora actuală, chirurgia cancerului de rect realizată prin abord laparoscopic este superioară abordului clasic, inclusiv în clinica noastră, fapt demonstrat printr-o rată redusă a morbidității atunci când intervenția este efectuată în condiții de siguranță de către o echipă experimentată. În ceea ce privește supraviețuirea la 5 ani, nu se înregistrează diferențe semnificative între cele două aborduri chirurgicale, așa cum concluzionează atât studiile clinicii noastre, cât și studiile din literatura internațională. Pacienții cu stome definitive rămân în continuare o categorie aparte, care necesită un program de supraveghere care să monitorizeze dificultățile legate de starea lor

pshologică. Constatările din studiul nostru evidențiază că dezlipirea pungii de colostomă și scurgerea acesteia reprezintă cea mai frecventă preocupare a pacientului. Problemele tegumentare cauzate de punca de colostomă au fost unul dintre parametrii care s-a înrăutățit la evaluarea pe termen lung. Studiul nostru confirmă că stomiile au un impact negativ asupra optimismului pacienților chiar dacă beneficiază de sprijin familial sporit. Marcarea preoperatorie a poziției stomei la nivelul abdomenului îmbunătățește calitatea vieții și scade numărul de pungi de colostomă utilizate. În ceea ce privește studiul experimental, am pus în valoare doi factori histopatologici și am ajuns la concluzia că gradul crescut al inflamației și necrozei peritumorale microscopice cresc supraviețuirea pacienților și este necesar ca aceștia să facă parte din protocolul obligatoriu al rezultatului histopatologic.

„IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA

Laparoscopic surgery versus classic surgery of rectal cancer

THESIS ABSTRACT

DOCTORAL STUDENT

DR. CIOROGAR GEORGE

SCIENTIFIC LEADER

PROF.DR. IANCU CORNEL

Table of contents

1. Risk factors that influence post-operative morbidity and mortality after curative rectal cancer surgery.....	1
1.2 Material and methods.....	1
1.3 Results.....	1
1.4 Conclusions.....	3
1.4.2. Conclusion of anterior rectal resection.....	3
1.4.3. Conclusion of abdominoperineal rectal resection.....	3
2. Quality of life assessment in patients with permanent colostomy.....	4
2.1 Material and methods.....	4
2.2 Results.....	4
2.3 Conclusions.....	5
3. Evaluation of risk factors that influence survival at 5 years after surgery for rectal cancer.....	5
3.1 Material and methods.....	6
3.2 Results.....	7
3.3 Conclusions.....	7
4. General Conclusions.....	7

Key words: Rectal cancer; Anterior rectal resection; Abdominal-perineal rectal resection; Anastomotic fistula;

ABBREVIATIONS USED IN TEXT

AIA	Intra-abdominal abscess
ARAP	Abdominoperineal resection
CV	Quality of life
CR	Rectal cancer
FA	Anastomotic fistula
RAR	Anterior Rectal Resection

1. Risk factors that influence post-operative morbidity and mortality after curative rectal cancer surgery

1.2. Material and methods

We performed a longitudinal, observational, analytical, retrospective cohort study on patients diagnosed with rectal cancer and admitted to Surgery III Clinic, Octavian Fodor Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Romania between 2009 and 2016. Of the total of 739 patients, 378 patients were operated by anterior rectal resection (RAR) and 362 by abdominoperineal rectal resection (ARAP) with permanent colostomy. Postoperative complications were evaluated separately depending on the type of surgery. For anterior rectal resection we analyzed the following: anastomotic fistula (FA), intraabdominal abscesses, postoperative bowel obstruction and postoperative wound infections, and for abdominoperineal rectal resection we analyzed the following: intra-abdominal abscesses, postoperative bowel obstruction, wound infections and postoperative eviscerations. The following parameters were assessed: classic and laparoscopic surgical approach; sex; The diameter of the tumor; Stage T and N; The location of the tumor; Preoperative hypoproteinemia; Blood loss; Type of anastomosis suture, manual or mechanical; Comorbidities present at admission, such as ischemic heart disease and diabetes mellitus; Resumption of food supply and resumption of intestinal transit.

1.3 Results

Rectal cancer surgery (CR) is associated with increased morbidity, and the postoperative complication most commonly cited in the literature is FA. In the group of patients with RAR, the FA rate is 7.6% (29 cases). A significantly higher percentage is in the male group - 9.2% versus the female group - 5% ($p = 0.1$) and also in the group of patients under conventional surgery 7.9% versus 5.2% $P = 0.7$. However, male gender does not appear to be a risk factor for FA, but it is associated with complications of any kind ($p = 0.05$). It was noted in our study that the location of upper rectal cancer was significantly less commonly associated with FA, but significantly had a higher FA rate in the middle rectum, 19 cases ($p = 0.03$). In the present study we recorded 46 (12.1%) cases with low rectal low resection and 3 cases of FA. Another complication that increases the rate of morbidity and mortality is the intra-abdominal abscess (AIA), both in patients with RAR and those with abdominoperineal rectal resection (ARAP). The patients included in our study received appropriate pre-operative therapy including Cephalosporin generation III (2 grams) and Metronidazole 250 mg (2 grams). We diagnosed 7 (1.8%) AIA cases in the RAR group, all with a classic surgical approach, and we found that patients with $T > 2$ tumors were more commonly associated with AIA but this relationship was of no statistical significance ($P = 0.1$) because we had a small number of cases that developed abscesses. Patients with manual suture developed AIA ($p = 0.03$) more frequently and mechanical suture being a protective factor in the development of this complication. In the ARAP group we observed a total of 4 AIA, 3 of them developed by male patients (1.3%). In those who presented this complication, resumption of intestinal transit occurred on postoperative day 4 ($p = 0.01$), with statistical significance. The surgical approach and other parameters were of no statistical significance. Thus, classical surgery is more likely to be associated with AIA, even though in our study p is not statistically significant

($p = 0.7$). Postoperative bowel obstruction is a common cause of morbidity in rectal surgery, leading to decreased quality of life, long-term hospitalization, increased hospitalization costs and, in some cases, delay adjuvant treatment. The frequency of bowel obstruction in the group of patients with RAR was higher in those with laparoscopic approach ($p = 0.01$), mechanical suture ($p = 0.07$) and those admitted by emergency ($p = 0.009$). Even though these results have statistical significance, the small number of patients is inconclusive and leaves room for further research. In the ARAP group, bowel obstruction were more frequent in female patients ($p = 0.2$) and in those who were hospitalized by schedule ($p = 0.009$). Wound infections after CR surgery are part of early morbidity, leading to an increase in the number of days of hospitalization and hospitalization costs as these patients require additional monitoring, medication and daily dressing. In our study, although patients performed preoperative treatment with oral antibiotics, in RAR cases wound wound was much higher in the classical surgical approach group (7.8% vs. 2.7%, $p = 0.2$) and in the group of patients with positive lymph nodes. We also had similar results among ARAP patients using the classic approach. In terms of statistical significance, RAR patients with low plasma protein levels ($p = 0.003$) developed wound suppuration more frequently, and this association was also seen in those with ARAP ($p = 0.007$). In multivariate analysis, admission through emergency, hypoproteinemia (OR 5,8, CI95% 2,2-15; $p < 0,001$) and a number of lymph nodes > 1 (OR 1,3, CI95% 1-1,8, $p = 0,04$) remained independently associated with the occurrence of wound suppuration in those with RAR. In the group of ARAP patients, the tumor diameter above 4.5 cm remained associated as an independent factor with the occurrence of wound suppuration. Laparoscopic surgery has progressively replaced open rectal surgery in recent years and due to its short-term results. Analysis of patients with RAR shows that laparoscopic approach was performed in 10% of patients with 5 (13.2%) complications and conventional approach in the other 90% of cases with 73 (21.5%) complications ($p = 0.3$), which shows that those with classical surgery had 93.5% of all complications. In our study we can see the superiority of laparoscopic surgery with good results in the short term. Among patients with RAR with laparoscopic approach, I noticed two FA, a case of wound suppuration, zero cases of intra-abdominal abscesses and a 30-day death. Of the patients with ARAP with classic surgical approach, 49 complications were recorded, representing 84% of the total complications. And in this group of patients the advantages of laparoscopic approach are observed through the small number of complications: two intra-abdominal abscesses, four wound infections, a postoperative bowel obstruction case, and one deceased patient at 30-day after surgery. In the last decade, neoadjuvant therapy has gained an important role in CR management. In the RAR patients group, 56 patients underwent non-adjuvant treatment and 21 cases had a protective ileostomy, and 60 patients underwent neoadjuvant treatment in ARAP patients. In the present study, we had 2 cases of AF, both with protective ileostomy ($p = 0.04$). In CR surgery there remains a controversy if the protection of the patient is prevented or not by the occurrence of AF. In the group of RAR patients in our study there were 84 protective ileostomies. Ileostomies were performed in selected cases with neoadjuvant therapy, presence of loose tissues, poor vascularisation or positive hydroaeric test. In cases where we had a positive hydroaeric test, we first performed rectal suture and then ileostomy. However, we had 2 FA ($p = 0.04$). A risk factor quoted in the literature in CR development is diabetes mellitus and insulin resistance.

We wanted to see if diabetes leads to an increased rate of morbidity after CR surgery. In our study, there were 39 diabetic patients in the RAR group and the problems we encountered were: 10 postoperative complications ($p = 0.4$), 2 deaths ($p = 0.1$), 4 FA ($p = 0.8$) and 6 wound suppuration ($p = 0.1$). In the ARAP group there were 49 patients with diabetes, of which 5 (10.2%) developed

postoperative complications ($p = 0.3$), 4 (8.1%) wounds suppuration ($p = 0.9$) and 2 (4%) deceased patients ($p = 1$). Patients with diabetes had a high rate of morbidity in our study, however we did not find statistical significance. Another group of risk are patients with a personal history of ischemic cardiopathy, associated with an increased incidence of both CR and advanced adenomas. We wanted to see if the presence of ischemic cardiopathy influenced postoperative morbidity and mortality. Out of the 78 cases that had the RAR complications, 27 (22.7%) patients suffered from coronary heart disease ($p = 0.5$), and finally we had 2 (6%) cases, and cardiorespiratory decompensation 9 deaths. In the ARAP group, out of a total of 112 patients with ischemic cardiopathy, 23 (20.6%) had postoperative complications and 3 deceased patients.

1.4 Conclusions

1.4.2. Conclusion for anterior rectal resection

- Tumor localization in the middle rectum is a risk factor for the occurrence of anastomotic fistula after anterior resection of the rectum, as well as the development of complications of any kind.

- Patients who had hypoproteinemia on admission are independently associated with the appearance of wounds suppuration, even if this parameter was corrected during the preoperative period.

- Ischemic heart disease and diabetes mellitus increase morbidity and mortality rates in patients treated for rectal cancer.

- Our study confirms alongside literature data that male and emergency hospitalized patients have the greatest risk of developing complications of any kind, and that laparoscopic approach is superior to classic with low morbidity and mortality rate at 30 days after surgery.

1.4.3. Conclusion for abdominoperineal rectal resection.

- Patients with positive lymph nodes were at greatest risk of developing complications of any kind with statistical significance.

- Patients with intraoperative blood loss over 300 ml develop frequently wound suppuration.

- Ischemic heart disease is a risk factor in the development of eviscerations.

- The 30-day mortality rate increases in patients with blood loss over 250 ml, tumor diameter over 7 cm and hypoproteinaemia at admission.

2. Quality of life assessment in patients with permanent colostomy

2.1 Material and methods

Studiul a fost realizat pe un număr total de 104 pacienți diagnosticați cu neoplasm rectal, internați în cadrul Departamentului de Chirurgie III, în perioada 2013-2015, care au suferit ARAP tip Miles și colostomă definitivă pentru CR. Am dezvoltat două chestionare aprobate de comisia de etică, care se adresează calității vieții pacienților, cu ajutorul Nursing Research and Education City of Hope National Medical Center, California, USA. Primul chestionar conține 15 afirmații, cu 1-5 puncte și a fost completat la 5 zile după efectuarea colostomei pentru a evalua impactul imediat al stomelor. Al doilea chestionar conține 16 afirmații cu scorul de puncte 1-5 și a fost aplicat la pacienți între 9 luni până la 1 an de la intervenția chirurgicală pentru a pune în evidență cum s-a adaptat pacientul la noul stil de viață și problemele care au intervenit în această perioadă. Interpretarea chestionarelor în funcție de scor se face, după cum urmează: nesatisfăcător (punctaj 1-2), mediu satisfăcător (punctaj 3), satisfăcător (punctaj 4-5). Cei 104 pacienți înrolați în studiu au completat ambele chestionare, la 5 zile și la 9 luni-1 an după operație. Folosind chestionarele menționate anterior, am fost capabili să urmărim mai mulți parametri subiectivi: Gradul de iritație a pielii din jurul stomei; Scurgerile de la nivelul stomei; Suportul familiei în îngrijirea pacientului cu stomă; Optimismul pacientului privind modificările aduse de punga de colostomă; Confortul pacientului privind locul amplasării stomei la nivelul abdomenului.

The study was conducted on a total of 104 patients diagnosed with rectal cancer (CR), admitted to the Third Surgery Department during 2013-2015, who suffered abdominoperineal rectal resection ARAP and definitive colostomy for CR. We have developed two ethical committee-approved questionnaires addressing the quality of life of patients with the help of questionnaires from Nursing Research and Education City of Hope National Medical Center, California, USA. The first questionnaire contains 15 statements, 1-5 points, and was completed 5 days after the colostomy to assess the immediate impact of the colostomy. The second questionnaire contains 16 statements with score points 1-5 and was applied to patients between 9 months and 1 year of surgery to show how the patient adapted to the new lifestyle and problems that occurred in this period. Interpretation of questionnaires by score is as follows: unsatisfactory (score 1-2), satisfactory (score 3), satisfactory (score 4-5). The 104 patients enrolled in the study completed both questionnaires at 5 days and 9 months-1 year after surgery. Using the above mentioned questionnaires, we were able to track several subjective parameters: The degree of irritation of the skin around the stoma; Colostomy leakage; Family support in patient care with colostomy; Patient's optimism about changes made by the colostomy bag; Patient comfort on the location of the colostomy at the abdomen.

2.2 Results

We started the data analysis by calculating gender distribution, 58 (55.8%) male patients and 46 (44.2%) female patients. The mean age was 65 + -5.7 years. All patients received surgical treatment, consisting of Miles type ARAP and terminal colostomy. Neoadjuvant treatment has been recommended according to the National Comprehensive Cancer Network. In our study, 43

patients benefited from it. There were 8 emergency admissions, the rest being scheduled interventions. Most emergency situations were bowel obstruction, but we also experienced severe cases of bleeding. All of these patients were informed about the permanent colostomy and expressed their written consent. We analyzed the scores of 104 patients from which we extracted and compared the 5 parameters we used in the 5-day questionnaire and in the 9-month 1 year questionnaire. The degree of irritation of the skin around the stoma at 5 days after surgery was significantly lower, with a median score of 4 (3; 4) than after 9 months -1 year, where the median was 3 (2; 3) with value of $p < 0.001$. After 9 months, patients with permanent colostomy accused skin lesions around the colostomy, even if they used special ointments for several hours a day when needed. In the evaluation of patients regarding colostomy detachment and leakage, we observed lower grades at 5 days after surgery, median being 2 (2; 4) than after 9 months -1 year, where the median was 3 (3; 3), with $p = 0.5$. With the passage of time, patients have learned the correct method of using the colostomy bag in the skin. The availability of family support and care of the patient with colostomy had similar degrees, both at the 5-day assessment with median = 4 (3, 5) and at the reevaluation of 9 months - 1 year with median = 4 (4;), with statistic value with $p < 0.001$. We noticed that the involvement of family members increased slightly from the time of surgery to the 1-year assessment. Regarding patient optimism given the changes made by the colostomy bag, the scores were higher within 5 days of surgery, with a median of 3 (2; 4) than in the 9-month-1 year questionnaire, where. The median was 2 (1; 2) with $p < 0.001$. Patient comfort score on the location of the colostomy in the abdomen was satisfactory with a median of 3 (2; 4;) 5 days after surgery, with a slight improvement at 9 months -1 year with a median of 3 (3; 4;), with $p = 0.05$. Surgeons in our clinic performed terminal colostomy in the left iliac fossa, in the middle of the line joining the navel and the left antero-left iliac spine.

2.3 Conclusions

- Leakage of the colostomy bag is the most common concern for the patient.
- Skin irritation caused by prolonged contact with the colostomy bag was one of the parameters that worsened in the long-term assessment and can be improved by modernizing colostomy equipment.
- Preoperative marking of colostomy position at the abdomen improves the quality of life and decreases the number of colostomy bags used.
- Even though the patients have benefited from family support, the colostomy have had a profoundly negative impact on the optimism level of these patients.

3. Evaluation of risk factors that influence survival at 5 years after surgery for rectal cancer

3.1 Material and methods

The survival rate at 5 years and the risk factors that influenced it were analyzed in a retrospective study of 426 patients diagnosed between 2009-2013 with malignant rectal tumors admitted and treated in Surgery III Clinic. Patients enrolled in the study were T1-T4 tumor operated with anterior rectal resection (RAR) or abdominoperineal rectal resection (ARAP) by conventional or

laparoscopic approach. The data collected included information on TNM status, tumor grade differentiation, disease recurrence, resection margins, type of surgery, age and gender characteristics of the patient, comorbidities and neoadjuvant treatment. Of the total of 427 patients, we selected 102 patients with no neoadjuvant treatment between 2012-2013 period and we analyzed survival at 3 years evaluating two histopathological factors: microscopic peritumoral inflammation and necrosis. The histopathological results were analyzed on the fixed tissue microscope lamella of patients with rectal cancer and the percentage of inflammation and necrosis was determined. Substances used to fix the tissue to the microscope slides did not damage the tissues over time, and the results of these blades could be used retrospectively. Each case was taken and all sections of tumor tissue were examined. After determining the percentage of inflammatory changes in each patient, it was ranked using a Klintrup score for inflammation: Minimal-Medium Inflammatory Infiltration - Grade 1; Increased inflammatory infiltration - Grade 2; Inflammatory infiltrate that disturbs cellular architecture - grade 3. For the degree of necrosis we used the Richards score: peritumoral necrosis <10% - grade 1, peritumoral necrosis 10-30% - grade 2 and > 30% peritumoral necrosis - grade 3.

3.2 Results

In our study, in the group of 426 patients, we noticed a significantly lower survival, 96 male vs 46 female deaths. In the group of 102 patients, however, we noticed an almost equal survival, 11 male versus 10 female deaths. In the present study, survival at 5 years had a rate of 79% for the group of 102 patients and 67% to 5.5 years for the group of 426 patients. Patients with stage III-IV disease had significantly lower survival compared to stage I-II. Laparoscopic surgery has better results in the short term compared to open surgery, examining survival at 5 years, it has been concluded that there is no significant difference between the two techniques, while being safe and effective. Neoadjuvant treatment in the CR is an important prognostic factor, influencing long-term outcomes. Of the 23 patients who underwent neoadjuvant treatment, there were 2 deaths, and of the 403 patients who did not do neoadjuvant radiochemistry, there were 140 deaths. However, we note in the present study a small number of patients who have undergone neoadjuvant treatment. Patients had limited access to neoadjuvant radiotherapy due to the fact that there was only one radiotherapy center in 2009-2013, and the demand was very high. Compared to the 2014-2016 period, when more than 70 cases of neoadjuvant treatment for the middle and lower CR were recorded in our clinic, the positive impact of the increase in the number of radiotherapy centers is evident. In our study, unfortunately, 73% of cases were in the T3-T4 stages, diagnosed at presentation by imaging or postoperative methods or after the final histopathological outcome. Stages T3 and T4 are considered negative prognostic factors in survival of patients, with statistical significance, $p = 0.006$. In the analysis of lymphatic invasion in patients, we noticed that 35 (33.7%) of deaths were with N2 ganglion invasion, with statistical significance, $p = 0.001$. In the present study, the majority of patients had a moderate degree of differentiation of the tumor (G2), with a total of 209 patients, of which 56 deaths, with statistical significance, $p = 0.002$. In multivariate analysis, patients with G2 have a 1.35-fold higher mortality risk (OR = 1.35). In our analysis, we highlighted 21 deaths from a total of 35 patients with microscopic venous invasion ($p = <0.001$), of which 7 had distant metastases with a 28-month survival average. In patients with lymphatic vascular invasion, we had 41 deaths of a total of 107 patients with $p = <0.001$. Of these, 6 had distant metastases and 91 patients had secondary lymph node metastases. It is also observed in our study that these two variables increase the risk of secondary determinations. In the multivariate analysis of these variables, we have illustrated that patients with lymphatic vascular invasion (OR = 1.4) and microscopic vein invasion (OR = 2.66)

have a significantly higher mortality risk. In the present study there were 16 patients with positive resection margin, 12 of them with positive circumferential resection margin and the remaining 4 with positive distal resection margin. Of these, 10 patients died, with statistical significance, $p = 0.01$, and in the multivariate analysis of the variables, we pointed out that the resection margin R1 (OR 1.68) is a negative prognostic factor.

In our study, we used the Klintrup score to determine the degree of inflammation in the tumor. We have noticed that 52.5% (11 cases) of all deaths had minimal-medium inflammatory infiltration, with statistical significance ($p = 0.05$). The group of patients with inflammatory infiltration grade 3 did not develop distant metastases or local recurrence, with survival of 80.9% at follow-up for 3 years. Patients with increased inflammatory infiltration and inflammatory infiltration that disrupt peritumoral cellular architecture have significantly improved survival. For patients with tumors outside the digestive area it is accepted that tumor necrosis, a common feature of solid tumors, is the result of a chronic ischemic lesion due to rapid tumor growth, the degree of necrosis being considered to reflect the level of intratumoral hypoxia. Regarding tumor necrosis, in the present study, we noticed that most of the deaths, 67% (14 deaths) had necrosis <10%. There were 2 deaths with a necrosis of more than 30%, indicating that a low level of tumor necrosis can be considered a negative prognostic factor but without statistical significance.

3.3 Conclusions

- In our study, it has been shown that the moderate differentiated tumor grade is a negative prognostic factor of the same value as the poorly differentiated tumor grade confirmed in the literature.

- Patients with elevated microscopic peritumoral inflammation had significantly better survival rates, with no recurrent tumor or secondary determinations in long-term follow-up.

- The low degree of microscopic peritumoral necrosis may be considered a negative prognostic factor in the survival of patients with rectal neoplasia.

- In our analysis we also confirm the results from the literature regarding the absence of a significant difference between laparoscopic and classic surgery in global survival at 5 years; patients with no neoadjuvant therapy, with lymphatic invasion, microscopic venous invasion and T3-T4, N1-N3 stages had significantly lower survival rates.

4. General conclusions

In addition to the risk factors quoted in the literature and confirmed by our study, we have highlighted the parameters that negatively influence the perioperative morbidity in the rectal cancer: localization of the tumor in the middle rectum; admission with hypoproteinemia, rectal tumors with diameter over 7 cm, ischemic heart disease and diabetes mellitus. The greatest risk of developing anastomotic fistula was among patients with anterior rectal resections with the location of the tumor in the middle rectum and patients with a slow resumption of intestinal transit. At present, laparoscopic rectal cancer surgery is superior to the classic approach, including in our clinic, which is demonstrated by a low rate of morbidity when the intervention is performed safely by an experienced team. With regard to survival at 5 years, there are no

significant differences between the two surgical approaches, as concluded both by our clinical trials and international literature studies. Patients with definitive colostomy still remain a separate category, requiring a surveillance program to monitor the difficulties associated with their psychological condition. The findings in our study show that detachment of the colostomy bag and leakage is the most frequent preoccupation of the patient. The skin problems caused by the colostomy bag were one of the parameters that worsened in the long-term evaluation. Our study confirms that colostomy have a negative impact on patient optimism, even if they have increased family support. Preoperative marking of colostomy position in the abdomen improves the quality of life and decreases the number of colostomy bags used. Concerning the experimental study, we highlighted two histopathological factors and concluded that the high degree of inflammation and microscopic peritumoral necrosis increases the survival of patients and it is necessary that they be part of the protocol of the histopathological result.