

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



**STRATEGII DE AMELIORARE A TRATAMENTULUI
CHIRURGICAL AL CANCERULUI COLORECTAL**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**DOCTORAND
DR. ZAHARIE FLORIN**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF. DR. LIVIU VLAD**

2012

Cuprins

A. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	1
1. Tratamentul chirurgical al cancerului colo-rectal.....	2
2. Factori de management postoperator ce pot influența evoluția pacienților cu intervenții chirurgicale pentru cancere colo-rectale.....	14
B. CONTRIBUȚII PERSONALE	30
1. Managementul chirurgical în urgență al ocluziilor prin cancere colonice și rectale	31
i. Introducere	31
ii. Material și metodă	32
iii. Rezultate	34
iv. Discuții	52
v. Concluzii	55
2. Factorii de risc ai fistulelor anastomotice după chirurgia neoplaziilor colo-rectale	56
i. Introducere	56
ii. Material și metodă	57
iii. Rezultate	59
iv. Discuții	72
v. Concluzii	78
3. Amputația de rect asistată laparoscopic versus abord clasic	79
i. Introducere	79
ii. Material și metodă	80
iii. Rezultate	81
iv. Discuții	102
v. Concluzii	112
4. Rezecția laparoscopică a cancerului rectal cu excizia completă a mezorectului (TME)	113
i. Pregătirea preoperatorie	113

ii. Dispozitiv operator.....	114
iii. Tehnica operatorie	115
iv. Rezultate	122
v. Discuții	126
vi. Concluzii	129
5. Concluzii generale	130
6. Bibliografie	132

Cuvinte cheie: cancer colorectal; ocluzie intestinală; fistulă anastomotică; amputație de rect asistată laparoscopic; rezecție totală a mezorectului; rezecție laparoscopică;

Capitolul I

Managementul chirurgical în urgență al ocluziilor prin cancere colonice și rectale

Material și Metodă

Din 1898 pacienți diagnosticați cu neoplazii colorectale și tratați în cadrul Clinicii Chirurgie III Cluj-Napoca pe o perioadă de 10 ani, 635 pacienți s-au prezentat în urgență cu diagnosticul de ocluzie intestinală. Dintre aceștia au fost excluși din studiu pacienții cu perforație și peritonită asociată, cei la care s-au practicat derivații interne sau pacienții supuși intervențiilor tip Hartman fără repunere ulterioară în tranzit. Astfel, s-a alcatuit un lot global de studiu de 590 de pacienți.

Rezultate

PARAMETRII	Lotul I (1 timp)	LOTULII (2/3 timpi)	p
	Valoare	Valoare	
Vârstă	67.89±14.13	68.77±13.96	0.373
Sex (B/F)	140/127	169/154	0.760
Mediu (R/U)	161/107	189/134	0.453
Comorbidități	41.94%	41.48%	0.671
Hb(g/l) - Mediana (range)	10.3 (6.2),	9.8 (5.1)	0,074
Proteine serice totale - Mediana (range)	5(1.2)	5.6 (1.1)	0.472
Morbiditate generală	25.85%	25.38%	0.745
Mortalitatea	9,36%	11.45%	0.439
Fistula anastomotică	9.73%	10.83%	0.675
Durăță de spitalizare (zile)	9	15.4	0.029
Administrare antibiotice (zile)	13	16	0,09

Tabelul I. 1: Distribuția parametrilor postoperatori studiați pentru cele două loturi.

Concluzii

Nu se evidențiază complicații mai frecvente în intervențiile singulare comparativ cu intervențiile seriate. Principalul avantaj al intervențiilor într-un singur timp pentru cancerle colorectale ocluzive este reprezentat de faptul că anulează neajunsurile unor intervenții chirurgicale seriate cum ar fi stoma și implicațiile psiho-sociale, calitatea scăzută a vieții, sechelele postoperatorii date de reintervențiile chirurgicale abdominale.

Capitolul II

Factorii de risc ai fistulelor anastomotice după chirurgia neoplaziilor colo-rectale

Material și Metodă

Au fost analizați retrospectiv 1743 pacienți supuși rezecțiilor colice urmate de anastomoze primare fără stomii temporare de protecție. Dintre aceștia, 1689 pacienți (lotul I) nu au dezvoltat fistulă anastomotică postoperatorie, iar restul de 54 de pacienți (lotul II) au dezvoltat fistulă anastomotică postoperatorie.

Rezultate:

Parametrul	OR	95% CI	p
Pierderea în greutate (>4 kg)	1.0	0.9-1.2	0.832
Obezitatea	1.2	0.8-1.5	0.874
Fumatul	1.2	0.5-1.3	0.893
Uzul de alcool	1.1	0.7-1.4	0.785
Patologia cardiovasculară	1.0	0.8-1.2	0.687
Diabet	1.3	0.7-1.4	0.787
Patologia pulmonară	1.2	0.9-1.7	0.598
Hemoglobina (<11 mg/dl)	1.4	1.0-1.8	0.026
Leucocitele >10.000/mm ³	1.4	0.9-1.5	0.687
Proteinele serice < 60g/l	1.3	1.1-1.7	0.034

Tabelul II.1: Analiza multivariabilă a lotului studiat

Concluzii

Valorile scăzute ale hemoglobinei (Hb) și ale proteinelor serice (PS) totale sunt semnificativ asociate cu fistula anastomotică; pacienții cu $PS < 6,0$ g/dl și $Hb < 9,9$ mg/dl prezintă un grad înalt de risc pentru dezvoltarea fistulei anastomotice.

Capitolul III

Amputația de rect asistată laparoscopic versus abord clasic

Material și metodă

Studiul a fost realizat pe un număr de 172 de pacienți diagnosticați cu cancer rectal în Clinica Chirurgie III, în intervalul ianuarie 2008 – 31 decembrie 2011. Dintre aceștia, 29 de cazuri au beneficiat de intervenție laparoscopică, iar restul de 143 au urmat intervenția clasică Miles/Lloyd-Davies.

Rezultate

PARAMETRII	INTERVENȚIE CLASICĂ	INTERVENȚIE LAPAROSCOPICĂ	p
	Valoare	Valoare	
Pierderi sangvine intraoperatorii	364.85±223.78	220±104.38	0,001
Reluare alimentare per os (zile)	2.63±0.96	2.00±0.65	0.005
Reluare tranzit intestinal (zile)	2.45±0.16	1.92±0.38	0,028
Durată de specializată (zile)	8.05±0.91	10.32±0.45	0,034

Tabel III.1. Parametrii intra și postoperatori la cele două loturi de pacienți.

PARAMETRII	INTERVENȚIE CLASICĂ		INTERVENȚIE LAPAROSCOPICĂ		p
	NR.	%	NR.	%	
Complicațiile postoperatorii	48	33.6	5	12.8	0.019
Complicațiile plăgii	29	20.3	0	0	0.004
Decese postoperatorii	5	3.5	0	0	0.527
Durata operației >200 min	103	72,02	3	10,34	<0.001
Administrare antibiotice > 3 zile	86	60,84%	6	20,7	<0.001
Administrare antialgice > 3 doze	89	62,43	6	20,68	<0.001
Mobilizare precoce	28	19,58	20	68,9	0.0002
Durată spitalizare > 6 zile	61	42,65	4	13,8	0.0004

Tabel III.2. Parametrii intra și postoperatori la cele două loturi de pacienți.

Concluzii

Rezecția abdominoperineală a cancerului rectal asistată laparoscopic este fezabilă, sigură și eficientă. Poate fi relizată în condiții depline de siguranță de către o echipă cu experiență și reduce rata de complicații postoperatorii, nevoia de transfuzii de sânge, administrarea de antibiotice și antialgice, permițând reluarea mai rapidă a tranzitului intestinal, scurtând durata de spitalizare și oferind rezultate estetice superioare.

Pe lângă avantajele oferite pacientului (morbidity și mortalitate scăzută), abordul laparoscopic oferă avantaje și chirurgului: vizualizarea facilă a plexului vezico-prostatic, disecție facilă la nivelul spațiului pelvic, absența complicațiilor parietale și aderențele scăzute postoperatorii.

Capitolul IV

Rezecția laparoscopică a cancerului rectal cu excizia completă a mezorectului

Material și metodă

O serie de 10 de pacienți consecutivi cu diagnosticul de neoplasm rectal mijlociu/superior au fost supuși rezecție de rect pe cale laparoscopică cu excizia totală a mezorectului (TME).

Tehnica operatorie

Timpii cheie a intervenției chirurgicale, expuși în detaliu în cadrul tezei de doctorat, includ: expunerea adecvată a regiunii pelvine; mobilizarea colonului sigmoid și ligatura pediculilor vasculari; mobilizarea flexurii splenice; disecția mezorectului; extragerea piesei operatorii și realizarea anstomozei colo-rectale.

Rezultate

Durata medie a operației [limite]	160 min [120 – 240 min]
Pierderea de sânge medie intraoperatorie [limite]	75 ml [50 – 100 ml]
Durata medie de spitalizare [limite]	5,7 zile [2 – 16 zile]
Reluarea tranzitului intestinal pentru gaze (zile)	1,3 zile [1 zi – 2 zile]
Reluarea alimentației lichidiene per os (toți pacienții)	Ziua 1 p.o
Suprimare sondă urinară (toți pacienții)	Ziua 2 p.o.
Mobilizare activă completă (toți pacienții)	Ziua 1 p.o.

Tabelul IV.2: Datele operatorii și rezultatele post-operatorii pe termen scurt

Nici un pacient nu a necesitat administrarea de antialgice opioide. Morbiditatea postoperatorie a fost de 10% (1 caz). Un singur pacient a prezentat disfuncție tranzitorie a vezicii

urinare (incontinență urinară) în prima zi după suprimarea sondei vezicale; disfuncția a dispărut complet până la externare. Nici un pacient nu a prezentat incontinență pentru materiile fecale. Nu am avut nici un caz de supurație a plagii operatorii și nu am înregistrat nici o complicație generală (cardiacă, pulmonară sau de altă natură). Nu am înregistrat nici un deces.

Perioada medie de urmărire postoperatorie a fost de 9 luni (cu limite cuprinse între 6 și 12 luni). Nu avem date complete în ceea ce privește complicațiile genitale (impotența); nu am înregistrat nici un caz recidivă locală sau la locul de implantare a trocarelor.

Concluzii

TME prin abord laparoscopic este o procedură viabilă, sigură și eficientă, cu morbiditate și mortalitate scăzută având în același timp toate avantajele abordului minim invaziv.

Concluzii generale

- După repartitia pe sexe a existat o predominanță a cancerului rectal la bărbați.
- Repartitia pe decade de vârstă a evidențiat o incidență maximă a neoplasmului rectal în decada 60-70 de ani.
- Consumul de fumat și alcool au reprezentat factor de risc pentru cancerul de rect.
- Manifestările clinice cele mai frecvente apărute în studiu au fost rectoragiile și alternanța diareea-constipație.
- Incidență redusă a mortalității și morbidității postoperatorii justifică efectuarea rezecțiilor colice cu anastomoză colo-rectale în același timp operator, în cadrul intervențiilor în urgență pentru ocluzie intestinală prin cancer colo-rectale.
- Principalul avantaj al intervențiilor într-un singur timp pentru cancerul colorectal ocluziv este reprezentat de faptul că anulează neajunsurile unor intervenții chirurgicale seriate cum ar fi stoma și implicațiile psiho-sociale, calitatea scăzută a vieții, sechelele postoperatorii date de reintervențiile chirurgicale abdominale.
- Valorile scăzute ale hemoglobinei serice și a proteinelor serice sunt asociate semnificativ cu fistula anastomotică. Prin urmare, riscul dehiscentei poate fi prezis cu o mai mare acuratețe, în beneficiul pacienților care necesită măsuri adiționale (administrarea preoperatorie de sânge și de proteine) pentru a îmbunătăți viabilitatea anastomozei.

- La pacienții la care s-a practicat amputația de rect pe cale laparoscopică, pierderile sangvine intraoperatorii, reluarea alimentației per os (zile), a tranzit intestinal (zile) precum și durata de spitalizare (zile) au fost semnificativ mai reduse.
- Pentru pacienții la care s-a practicat amputație de rect, mobilizarea postoperatorie a fost semnificativ mai rapidă în cadrul lotului cu abord laparoscopic, iar durata intervenției chirurgicale laparoscopice a fost similară cu cea clasică.
- Pentru pacienții supuși amputației de rect, morbiditatea postoperatorie generală precum și complicațiile de plagă au fost semnificativ mai mari în cadrul lotului de abord clasic
- Pentru pacienții supuși amputației de rect, numărul pacienților ce au necesitat administrarea de antibiotice > 3 zile, și de antialgice > 3 doze a fost semnificativ mai mic în lotul pacienților supuși intervenției pe cale laparoscopică
- Pentru pacienții supuși amputației de rect, numărul pacienților ce au necesitat o durată de spitalizare > 6 zile a fost semnificativ mai mic în lotul pacienților supuși intervenției pe cale laparoscopică
- Dintre complicațiile postoperatorii apărute după amputația de rect, retenția urinară a predominat la pacienții supuși intervenției pe cale laparoscopică, iar supurațiile la cei operați clasic.
- TME prin abord laparoscopic este o procedură viabilă, sigură și eficientă, cu morbiditate și mortalitate scăzută având în același timp toate avantajele abordului minim invaziv.
- Laparoscopia în mâinile unui chirurg cu experiență este o metodă sigură și eficientă, cu o rată de morbiditate și mortalitate scăzută, permitând totodată și conservarea sfîcterului anal în intervenții chirurgicale cu intenție curativă la pacienții diagnosticați cu neoplasme rectale joase.
- Nu trebuie uitat însă că, în ciuda multiplelor avantaje, abordul laparoscopic rămâne un procedeu de chirurgie minim-invazivă avansată, care datorită complexității procedurale prezintă și riscuri importante.

CURRICULUM VITAE

A. DATE PERSONALE

1. Nume : Zaharie
2. Prenume : Vasile-Florin
3. Data și locul nașterii : 17 05 1974
4. Cetățenie : romana
5. Stare civilă : casatorit, 2 copii
6. Studii

Instituția	Liceul Liceul de Matematica Fizica Zalau	Facultatea Facultatea de Medicina Generala, UMF Iuliu Hatieganu Cluj- Napoca	Secundariat Clinica Chirurgie III Cluj-Napoca
Perioada	1988-1992	1992-1998	2001-2007
Grade sau diplome obținute	1992 Diploma de bacalaureat	1998 Diploma de licenta: acordarea titlului de medic, specializarea medicina generala	2007-Diploma de medic specialist, specialitatea Chirurgie Generala

7. Titlul științific: asistent universitar UMF Cluj-Napoca, medic specialist, specialitatea chirurgie generala
8. Experiență personală

Perioada:	Medic stagiar 1999-2000 Martie 2001-martie 2007-medic rezident Octombrie 2006-prezent doctorand cu frecventa UMF `Iuliu Hatieganu` Cluj-Napoca Mai 2007-prezent medic specialist Chirurgie Generala 1 martie 2008-prezent asistent universitar UMF `Iuliu Hatieganu` Cluj-Napoca
Locul:	Clinica III Chirurgie,
Instituția:	UMF `Iuliu Hatieganu` Cluj-Napoca
Funcția:	Medic specialist , asistent universitar
Descriere:	Activitate clinica si didactica

9. Locul de muncă actual: UMF `Iuliu Hatieganu` Cluj-Napoca
 10. Vechime la locul de muncă actual : din mai 2008
 11. Membru al asociațiilor profesionale:
- Societatea Romana de Nanomedicina (membru fondator)
 - Membru al Asociației Romane pentru Chirurgie Endoscopica si alte Tehnici interventionale (ARCE) din 2004 și în prezent.
 - Membru al International Association of Surgeon and Gastroenterologists (IASG) din 2004 si in prezent.
 - Membru al Societatii Romane de Chirurgie din 2002 pana in prezent
12. Limbi străine cunoscute: engleza
 13. Alte competențe:
 14. Specializări și calificări: medic specialist Chirurgie Generala

B. CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE LA PRESTIGIUL UNIVERSITĂȚII

“Extinderea frontului de cercetare al UMF Cluj-Napoca prin infiintarea primului centru national de studiu al radioterapiei intraoperatorii cu accelerador mobil de electroni in tratamentul tumorilor maligne-RADIOMOB”. IMPACT.Director de proiect: Conf. Dr. Iancu Cornel.	Cercetator	2007
“Terapia tintita molecular a neoplasmului <u>pancreatic</u> prin excitarea optica rezonanta LASER a <u>nanotuburilor</u> de carbon functionalizate chimic si internalizate celular. NANOPAN” Director proiect: Conf. Dr. Iancu Cornel PNCDI-PARTENERIATE	Cercetator, Membru in echipa de cercetare	2007-2010
Nanoterapia fototermică selectivă a hepatocarcinomului prin internalizare intracelulară și mecanism de activare Laser a nanotuburilor de carbon bio-ligand funcționalizate.NANOHEP. Director de proiect: Conf. Dr. C Iancu. PNCDI-PARTENERIATE-42-115 Valoare totala proiect: 2.000.000 RON	Cercetator	2008 - 2011
Profilaxia cancerului colo-rectal prin generarea, testarea și modularea vaccinurilor pe bază de celule stem nediferențiate.VACSTEM. Director de proiect: Sef de lucrări Dr. OE. Bălă PNCDI-PARTENERIATE-42-111 Valoare totala proiect: 2.000.000 RON	Cercetator	2008 - 2011
Evaluarea și modularea biodisponibilității și citotoxicității nanotuburilor de carbon	Cercetator	2008- 2011

cu aplicații biomoleculare. NANOCITOX. Director de proiect: Conf. Dr. SV. Clichici. PNCDI-PARTENERIATE-42-112 Valoare totala proiect: 2.000.000 RON		
---	--	--

C. CONTRIBUȚII DIDACTICE

D. CONTRIBUȚII PROFESIONALE

Lucrări elaborate și / sau publicate :

-in extenso

a. In strainatate:

1. **Zaharie F**, Mocan L, Tomus C, Zaharie R, Iancu C. Laparoscopic Low Anterior Resection with Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer. Hepatogastroenterology. 2011 Aug 31;59(114).
2. Mocan L , Tabaran F, Mocan T, Bele C, Orza A, Lucan C, Stiufiuc R, Manaila I, Iulia F, Iancu D, **Zaharie F**, Osian G, Vlad L, Iancu C. Selective ex-vivo photothermal ablation of human pancreatic cancer with albumin functionalized multiwalled carbon nanotubes. Int J Nanomedicine. 2011, 6, 915-928.
3. Iancu C, Mocan L, Bele C, Orza A, Tabaran F., Catoi C, Stiufiuc R, Stir A, Matea C, Iancu D, Agoston-Coldea L, **Zaharie F**, Mocan T., Carbon nanotube-enhanced laser thermal ablation for the destruction of liver cancer cells *in vitro* by specific delivery of multi-walled carbon nanotubes (MWCNT) functionalized **with** human serum albumin (HSA), Int J Nanomed
4. Iancu C; Ilie IR; Georgescu CE; Ilie R; Biris AR; Mocan T; Mocan L; **Zaharie F**; Todea-Iancu D; Susman S; Rus Ciuca D; Biris AS. Applications of Nanomaterials in Cell Stem Therapies and the Onset of Nanomedicine.PSTJ, 2009, Dec; 27(6):562 – 574

b. In tara

Nr.	Autori	Titlul lucrării	Revista de specialitate
1	C. Iancu, M. Tantau, O. Bala, L. Achimas-Cadariu, M. Pandrea, A. Necula, F. Zaharie	Laparoscopic Enucleation of Gastric Leiomyoma	Applied Medical Informatics, vol. 8, No. 1,2, p. 74-77 2001
2	C. Iancu, O. Bala, M. Tantau, D. Ionescu, F. Zaharie , Al.	Laparoscopic Total Colectomy for	Romanian Journal of Gastroenterology ,

	Necula, M. Pandrea, M. Bodea	Asymptomatic Familial Adenomatous Polyposis	march 2002 vol 11 no. 1, 47-51 (index medline)
3	C. Iancu, L. Vlad, O. Bala, D. Munteanu, L. Achicas, M. Tantau, I. Mihali, F. Zaharie , M. Pandrea, E. Bota, A. Borda	Duodeno-pancreatectomia in experienta Clinicii Chirurgie III Cluj-Napoca	Quo Vadis, vol 4 nr 1 martie 2002, 13-17
4	V. Andreica, R. Zaharie, D. Pasca, O. Pascu, Z. Sparchez, C. Iancu, D. Dumitra, S. Serban, E. Chiorean, M. Rusu, F. Zaharie , L. Ciumarnean	Melanom malign rectal	Revista Romana de Ultrasonografie 2004, vol 6, nr 2-3, 123-130 2004
5	C. Iancu, F. Zaharie , L. Mocan, O. Bala, D. Todea-Iancu, L. Vlad	Interventii chirurgicale multiple pentru extirparea metastazelor de melanom malign	Clujul Medical, Vol. LXXX, nr. 3, p. 680-687 2007
6	C. Iancu, G. Osian, L. Mocan, Teodora Mocan, F. Zaharie , Dana Todea-Iancu, O. Bala, Raluca Bodea, N. Al-Hajjar, F. Pop, I.C.Puia, F. Graur, D. Munteanu, L. Vlad	Managementul rezectiilor colorectale in tratamentul ocluziilor intestinale neoplazice. Experienta Clinicii Chirurgie III Cluj-Napoca	Revista Chirurgia februarie 2008 , vol 103, nr. 1, pag 45-53 (index ISI)
7	C. Iancu, L.C. Mocan, D. Todea-Iancu, T. Mocan, I. Acalovschi, D. Ionescu, F.V. Zaharie , G. Osian, C.I. Puia, V. Muntean	Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer	Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases sept 2008, vol 17 nr 3 pag 299-303 (index ISI)
8	C. Iancu, L.C. Mocan, Dana Todea-Iancu, Teodora Mocan, F.V.Zaharie , F. Graur, I.C.Puia, D. Munteanu, O. Bălă, Lucia Agoșton-Coldea, F. Mihăileanu, C. Mitre, Dana Ionescu, L.E. Vlad	Survival prognostic factors in patient with resection og liver metastasis from colorectal cancer	Romanian Journal of Internal Medicine, Vol. 46, No. 3, p. 229-238 2008
9	Dana Todea-Iancu, Cornel Iancu, Raluca Bodea, Ghinea Robert, Hosu Miana, Pop Călin, Matei Adela, Oprea Sandu, Micu Carmen, Neagoș Horațiu, Mocan Lucian, Zaharie Florin	Anatomic Variations in the Gallbladder	Journal of Clinical Anatomy and Embryology, Vol. I, no. 5, p. 39-46 2008
10	C. Tomuș, C. Iancu, O. Bălă, F. Graur, L. Furcea, F. Zaharie , L. Mocan, L. Mocan	Hepatectomiile pentru leziuni focale hepatice benigne: mortalitate, morbiditate și factorii de risc corelați cu complicațiile postoperatorii	Chirurgia, Vol. 104, Nr. 3, p. 275-280 2009

11	Zaharie F, Iancu C, Tanțău M, Mocan L, Bartoș A, Mihăileanu F, Iancu D, Tomuș C, Zaharie R, Vlad L.	Laparoscopic treatment of a large trichobezoar in the stomach with gastric perforation and abdominal wall abscess.	Chirurgia (Bucur). 2010 Sep-Oct;105(5):713-6.
12	Zaharie F, Mocan L, Mocan T, Tomus C, Hodor V, Al Hajjar N, Munteanu D, Puia I, Bala O, Zaharie R, Ilie O, Bartos D, Bartos A, Vlad L, Iancu C.	Surgical management of malignant large bowel obstructions	Chirurgia (Bucur). 2011 Jul-Aug;106(4):479-84.
13	Zaharie F, Mocan L., Tomus C., Zaharie Roxana, Iancu C.	Laparoscopic low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer	Hepato-Gastroenterology 2012;59:00-00 DOI 10.5754/HGE 11470
14	Zaharie F, Mocan L, Tomus C, Mocan Teodora, Zaharie Roxana, Bartos Dana, Bartos A, Vlad L, Iancu C	Factorii de risc ai fistulelor anastomotice după chirurgia neoplaziilor colo-rectale	Chirurgia. 2012; 107(1): 27-32
15	Zaharie F, Mocan L, Tomus C, Zaharie Roxana, Bartos Dana, Iancu C	Thoracoscopic and laparoscopic Esophagectomy with cervical manual anastomosis for esophageal cancer	Hepato-Gastroenterology. 2012; 59(118): Ahead of print

-in rezumat

Nr.	Autori	Titlul lucrării	Congrese, conferințe, simpozioane
1	C. Iancu, O. Bala, I. Acalovschi, A. Necula, M. Pandrea, H. Radu, I. Mihali, A. Mirica, F. Zaharie	Laparoscopic adrenalectomies-transperitoneal approach	Congress abstracts, 3-rd Romanian Congress of Laparoscopic Surgery, Romanian Journal of Gastroenterology, Vol. 10, no. 2
2	C. Iancu, O. Bala, F. Zaharie , E. Bota, G. Indoitu	Limfadenectomia in cancerul gastric	Zilele Oncologice Clujene 9-12 oct 2002
3	C. Iancu, O. Bala, F. Zaharie , E. Bota, G. Indoitu	Limfadenectomia in cancerul de pancreas	Zilele Oncologice Clujene 9-12 oct 2002
4	C. Iancu, O. Bala, F. Zaharie , E. Bota, G. Indoitu	Limfadenectomia in cancerul de colon	Zilele Oncologice Clujene 9-12 oct 2002
5	C. Puia, F. Zaharie	Gastroenteroanastomoza pe cale laparoscopica	Primul Congres ARCE 17-18 oct. 2002 Bucuresti
6	C. Iancu, O. Bala, F.	Pseudochisto-	Zilele UMF`Iuliu Hatieganu`

	Zaharie , E. Bota	jejunoanastomoza pe ansa exclusa in Y a la Roux asistata laparoscopic	Cluj-Napoca 2-6 decembrie 2002
7	C. Iancu, O. Bala, F. Zaharie , E. Bota	Laparoscopically assisted Roux en Y pseudocystojejunostomy	4-th Romanian Congress of Laparoscopic Surgery, may 28-31, 2003
8	F. Zaharie , C. Iancu, A. Borda, D. Axente	Chist renal drept rezolvat pe cale laparoscopica	Simpozion National cu tema Chirurgia Urologica Laparoscopica, Cluj-Napoca, 21-22 mai 2004
9	C. Iancu, L. Vlad, O. Bala, D. Munteanu, I.C. Puia, Fl. Pop, H. Radu, G. Osian, N. Al Hajjar, F. Graur, A. Necula, F. Zaharie , A. Borda, D. Axente, Fl. Mihaileanu	Reinterventii laparoscopice	Al II-lea Congres National al ARCE, Cluj-Napoca 15-17 septembrie 2004
10	C. Iancu, O. Bala, F. Zaharie , I. Acalovschi	Pseudochisto-jejunoanastomoza pe ansa in Y a la Roux asistata laparoscopic	Al II-lea Congres National al ARCE, Cluj-Napoca 15-17 septembrie 2004
11	C. Iancu, O. Bala, F. Zaharie , A. Borda, D. Axente, Fl. Mihaileanu	Interventii laparoscopice de varf	Al II-lea Congres National al ARCE, Cluj-Napoca 15-17 septembrie 2004

-coautor la monografii

Nr	Autori	Titlu	Editura
1	C. Iancu-prim autor Coautori-L. Achimas, V. Andreica, O. Bala, C. Bodolea, D. Dumitrascu, M. Iancu, A. Necula, M. Tantau, F. Zaharie	Chirurgia Stomacului	SRIMA 2001

International Books Chapters

Iancu C, Ilie I, Mocan L, Georgescu C, Ilie R, Duncea I, **Mocan T**, Iancu D., Zaharie F. "Human Cord Blood-Derived Stem Cells in transplantation and regenerative medicine". In: "Stem Cells", InTech, 2011, ISBN: 978-953-307-232-

6

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



**STRATEGIES FOR IMPROVING THE SURGICAL
TREATMENT OF COLORECTAL CANCER**

THESIS ABSTRACT

**DOCTORAL STUDENT
DR. ZAHARIE FLORIN**

**SCIENTIFIC LEADER
PROF. DR. LIVIU VLAD**

2012

Table of contents

A. CURRENT KNOWLEDGE	1
1. Surgical treatment of colorectal cancer	2
2. Postoperative management factors that may influence the evolution of patients with surgery for colorectal cancers	14
B. PERSONAL CONTRIBUTIONS	30
1. Emergency surgical management of colon and rectal cancer occlusions.....	31
i. Introduction	31
ii. Material and methods	32
iii. Results	34
iv. Discussion	52
v. Conclusions	55
1. Risk factors for anastomotic fistulas after colorectal cancer surgery.....	56
i. Introduction.....	56
ii. Material and methods.....	57
iii. Results.....	59
iv. Discussion.....	72
v. Conclusions	78
2. Laparoscopically assisted versus conventional approach in rectal amputation.....	79
i. Introduction.....	79
ii. Material and methods.....	80
iii. Results.....	81
iv. Discussion.....	102
V. Conclusions.....	112

3. Laparoscopic rectal cancer resection with total mesorectal excision (TME).....	113
i. Preoperative preparation	113
ii. Surgical device.....	114
iii. Surgical technique	115
iv. Results	122
v. Discussion	126
vi. Conclusions	129
4. General conclusions	130
5. Bibliography.....	132

Keywords: colorectal cancer, bowel obstruction, anastomotic fistula, laparoscopically assisted rectal amputation, total mesorectal excision, laparoscopic resection

Chapter I

Emergency surgical management of colon and rectal cancer occlusions

Material and Methods

Out of 1898 patients diagnosed with colorectal cancer and treated within the Third Surgical Clinic, Cluj-Napoca, for a period of 10 years, 635 patients came to the emergency unit with bowel obstruction diagnosis. Among these, patients with associated perforation and peritonitis, those with internal derivatives or patients who underwent Hartman interventions without subsequent bowel transit resumption, have been excluded from the study. Thus, the overall study group comprised 590 patients.

Results

PARAMETERS	Series I (1 cycle)	Series II (2/3 cycles)	p
	Value	Value	
Age	67.89±14.13	68.77±13.96	0.373
Gender (M/F)	140/127	169/154	0.760
Area (rural/urban)	161/107	189/134	0.453
Comorbidities	41.94%	41.48%	0.671
Hb(g/l) - Median (range)	10.3 (6.2),	9.8 (5.1)	0,074
Total serum proteins – median (range)	5(1.2)	5.6 (1.1)	0.472
General morbidity	25.85%	25.38%	0.745
Mortality	9,36%	11.45%	0.439
Anastomotic fistula	9.73%	10.83%	0.675
Hospital stay (days)	9	15.4	0.029
Antibiotic Administration (days)	13	16	0,09

Table I. 1: Distribution of postoperative parameters studied for the two groups.

Conclusions

There is no evidence of more frequent complications in single versus serial interventions. The main advantage of single interventions for occlusive colorectal cancer is represented by the fact that they cancel the shortcomings of serial surgery such as stoma and psychosocial implications, low quality of life, postoperative sequelae due to abdominal surgical reinterventions.

Chapter II

Risk factors for anastomotic fistulas after colorectal cancer surgery

Material and Methods

A number of 1743 patients undergoing colic surgical resections followed by primary anastomosis without temporary protective stomas were retrospectively analyzed. Of these, 1689 patients (group I) did not develop postoperative anastomotic fistula, and the remaining 54 (group II) developed postoperative anastomotic fistula.

Results

Parameter	OR	95% CI	p
Weight loss (>4 kg)	1.0	0.9-1.2	0.832
Obesity	1.2	0.8-1.5	0.874
Smoking	1.2	0.5-1.3	0.893
Alcohol consumption	1.1	0.7-1.4	0.785
Cardiovascular pathology	1.0	0.8-1.2	0.687
Diabetes	1.3	0.7-1.4	0.787
Pulmonary pathology	1.2	0.9-1.7	0.598
Hemoglobin (<11 mg/dl)	1.4	1.0-1.8	0.026
Leukocytes >10.000/mm ³	1.4	0.9-1.5	0.687
Serum proteins < 60g/l	1.3	1.1-1.7	0.034

Table II.1: Multivariate analysis of study group

Conclusions

Low levels of hemoglobin (Hb) and total serum proteins (SP) are significantly associated with anastomotic fistula; patients with SP<6.0 g/dl and Hb<9.9 mg/dl have a high risk for developing anastomotic fistula.

Chapter III

Laparoscopically assisted versus conventional approach in rectal amputation

Material and methods

The study was conducted on a total number of 172 patients diagnosed with rectal cancer in Third Surgical Clinic, between January 2008 - December 31st, 2011. Of these, 29 cases underwent laparoscopic intervention, and the remaining 143 underwent Miles/Lloyd-Davies conventional intervention.

Results

PARAMETERS	CONVENTIONAL INTERVENTION	LAPAROSCOPIC INTERVENTION	p
	Value	Value	
Intraoperative blood loss	364.85±223.78	220±104.38	0,001
Resume eating by mouth (days)	2.63±0.96	2.00±0.65	0.005
Resume bowel transit (days)	2.45±0.16	1.92±0.38	0,028
Hospital stay (days)	8.05±0.91	10.32±0.45	0,034

Table III.1. Intra and postoperative parameters in the two study groups.

PARAMETERS	CONVENTIONAL INTERVENTION		LAPAROSCOPIC INTERVENTION		p
	No.	%	No.	%	
Postoperative complications	48	33.6	5	12.8	0.019
Wound complications	29	20.3	0	0	0.004
Postoperative death	5	3.5	0	0	0.527
Intervention time > 200 min	103	72,02	3	10,34	<0.001
Antibiotic therapy > 3 zile	86	60,84%	6	20,7	<0.001
Antialgic therapy > 3 doses	89	62,43	6	20,68	<0.001
Early mobilization	28	19,58	20	68,9	0.0002
Hospital stay > 6 days	61	42,65	4	13,8	0.0004

Table III.2. Intra and postoperative parameters in the two study groups.

Conclusions

Laparoscopically assisted abdominoperineal resection of rectal cancer is feasible, safe and efficient. It can be performed under full safety conditions by an experienced team and it reduces the rate of postoperative complications, the need for blood transfusions, antibiotics and painkillers, allowing a faster resumption of bowel transit, shortening the hospital stay and providing superior aesthetic results.

In addition to patient benefits (low morbidity and mortality), the laparoscopic approach also offers surgeon advantages: easy vesico-prostatic plexus visualization, easy dissection in the pelvic area, absence of parietal complications and low postoperative adhesions.

Chapter IV

Laparoscopic rectal cancer resection with total mesorectal excision

Materials and methods

A series of 10 consecutive patients diagnosed with rectal cancer in the middle / upper rectum underwent laparoscopic rectal resection with total mesorectal excision (TME).

Surgical technique

Key moments during surgery, detailed in the thesis, include: adequate exposure of the pelvic region, sigmoid colon mobilization and vascular pedicle ligation, splenic flexure mobilization, mesorectal dissection, extraction of the surgical device, and achievement of colorectal anastomosis.

Results

Mean surgical time [range]	160 min [120 – 240 min]
Mean intraoperative blood loss [range]	75 ml [50 – 100 ml]
Mean hospital stay [range]	5,7 days [2 – 16 days]
Resumption of bowel transit of gas (days)	1,3 days [1 zi – 2 days]
Resumption of liquid nutrition by mouth (all patients)	Day 1 p.o
Catheter removal (all patients)	Day 2 p.o.
Total active mobilization (all patients)	Day 1 p.o.

Table IV.2: Surgical data and short-term postoperative results

No patient required administration of opioid analgesics. Postoperative morbidity was 10% (1 case). A single patient had transient bladder dysfunction (urinary incontinence) in the first day after bladder probe removal; the dysfunction completely disappeared until discharge.

No patient had incontinence for faeces. We had no cases of wound suppuration and no general complication (cardiac, pulmonary or other). There were no deaths.

Mean postoperative follow-up was 9 months (range between 6 and 12 months). We don't have full data regarding genital complications (impotence), we recorded no case of local recurrence or trocar implantation recurrence.

Conclusions

Laparoscopic TME is a feasible, safe and efficient procedure, with low morbidity and mortality while keeping all the advantages of minimally invasive approach.

General conclusions

- There was a predominance of rectal cancer in men, after gender distribution.
- Age distribution showed a maximum incidence of rectal cancer in 60-70 years of age range.
- Smoking and alcohol consumption were risk factor for rectal cancer.
- The most common clinical manifestations occurring in the study were rectorragies and diarrhea-constipation alternation.
- Low incidence of postoperative mortality and morbidity justify the performance of colic resections with colorectal anastomosis within the same surgical time, in emergency interventions for bowel obstructions by colorectal cancer.
- The main advantage of single interventions for occlusive colorectal cancer is that they cancel all the shortcomings of serial surgery such as stoma and psychosocial implications, low quality of life, postoperative sequelae due to abdominal surgical reinterventions.
- Low serum hemoglobin and serum protein values are significantly associated with anastomotic fistula. Therefore, the risk of dehiscence can be more accurately predicted, for the benefit of patients requiring additional measures (preoperative administration of blood and protein) in order to improve the viability of anastomosis.
- In patients who underwent laparoscopic rectal amputation, intraoperative blood loss, resumption of oral diet (days), resumption of bowel transit (days) and length of hospital stay

(days) had significantly lower values.

- For patients who underwent rectal amputation, postoperative mobilization was significantly faster in the laparoscopic group, and laparoscopic surgery duration was similar to that of the conventional approach.
- For patients undergoing rectal amputation, overall postoperative morbidity and wound complications were significantly higher in the conventional approach group.
- For patients undergoing rectal amputation, the number of patients who required antibiotics therapy > 3 days, and analgesics therapy > 3 doses was significantly lower in the laparoscopic approach group.
- For patients undergoing rectal amputation, the number of patients who required hospital stay > 6 days was significantly lower in the laparoscopic group.
- Among the postoperative complications that occurred after rectal amputation, urinary retention was predominant in patients undergoing laparoscopic intervention, and suppurations in the conventional group.
- Laparoscopic TME is a viable, safe and efficient procedure, with low morbidity and mortality while keeping all advantages of minimally invasive approach.
- Laparoscopy in the hands of an experienced surgeon is a safe and effective method, with a low morbidity and mortality rate, also allowing anal sphincter preservation in surgery with curative intent in patients diagnosed with low rectal cancers.
- However, despite the many advantages, the laparoscopic approach remains an advanced minimally invasive surgical procedure, which due to its procedural complexity presents major risks.

Europass Curriculum Vitae

Insert photograph. Remove heading if not relevant (see instructions)

Personal information

First name(s) / Surname(s) **Florin Vasile Zaharie**

Address(es) Cluj-Napoca, Papai Parisz Ferencz 8/3

Telephone(s) 0040749110035

E-mail zaharie.vasile@umcluj.ro

Date of birth 17.05.1974

Gender male

Work experience

- Dates
- ▶ 1999-2000 –Clujana Municipal Hospital - probationer doctor
 - ▶ 2001- 2007- Adult Clinical Hospital “O. Fodor” Cluj-Napoca (presently: *Institute of Gastroenterology and Hepatology Cluj-Napoca*) - Resident Doctor,
 - ▶ 2007-present Adult Clinical Hospital “O. Fodor” Cluj-Napoca (presently: *Institute of Gastroenterology and Hepatology Cluj-Napoca*)- Specialist General Surgery (second degree physician)
 - ▶ 2008-present Assistant Professor at University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca

Other language(s) **English, French**

European level (*)

English

French

Understanding		Speaking		Writing
Listening	Reading	Spoken interaction	Spoken production	
B2	B2	B2	B2	B2
B1	B1	B1	B1	B1

(*) [Common European Framework of Reference for Languages](http://europass.cedefop.europa.eu)

Annexes ► **Publications:** A number of **7 original articles** published in ISI Web of Science - indexed journals (**impact factor ranging from: 0 up to 5.98**). **Total number of articles: 7.**
http://apps.webofknowledge.com/summary.do?SID=V2jEjinde2CM3FbPCIk&product=UA&qid=12&search_mode=GeneralSearch
 ► Complete PUBMED publication list can be found here:
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Zaharie%20F.%22\[Author\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Zaharie%20F.%22[Author])

► **National books chapters published in the field of digestive surgery: 1**

► **International Books Chapters:** Iancu C, Ilie I, Mocan L, Georgescu C, Ilie R, Duncea I, *Mocan T*, Iancu D., **Zaharie F.** "Human Cord Blood-Derived Stem Cells in transplantation and regenerative medicine". In: "Stem Cells", InTech, 2011, In Press, ISBN: 978-953-307-232-6.

► **Professional experience:** +300 organ resections for digestive malignancies (mainly pancreatic, liver and colon cancer); +800 laparoscopic surgical procedures

1. Laparoscopic Low Anterior Resection with Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer. **Zaharie F**, Mocan L, Tomus C, Zaharie R, Iancu C. Hepatogastroenterology. 2011 Aug 31;59(114). doi: 10.5754/hge11470. [Epub ahead of print]
2. Surgical management of malign large bowel obstructions. **Zaharie F**, Mocan L, Mocan T, Tomus C, Hodor V, Al Hajjar N, Munteanu D, Puia I, Bala O, Zaharie R, Ilie O, Bartos D, Bartos A, Vlad L, Iancu C. Chirurgia (Bucur). 2011 Jul-Aug;106(4):479-84. Romanian.
3. Laparoscopic treatment of a large trichobezoar in the stomach with gastric perforation and abdominal wall abscess. **Zaharie F**, Iancu C, Tanțău M, Mocan L, Bartoș A, Mihăileanu F, Iancu D, Tomuș C, Zaharie R, Vlad L. Chirurgia (Bucur). 2010 Sep-Oct;105(5):713-6
4. Liver resection for benign hepatic lesion: mortality, morbidity and risk factors for postoperative complications. Tomuș C, Iancu C, Bălă O, Graur F, Furcea L, **Zaharie F**, Mocan L, Vlad L. Chirurgia (Bucur). 2009 May-Jun;104(3):275-80.

5. Ex vivo photothermal ablation of human pancreatic cancer with albumin functionalized multi-walled carbon nanotubes. Mocan L, Tabaran F, Stiufiuc R, Bele C, Lucan C, Catoi C, Matea C, Iancu D, **Zaharie F**, Vlad L, Mocan T, Iancu C. *Int J Nanomedicine*. 2011 Apr. 28;6:915-928 17;6:129-41.
6. Enhanced laser thermal ablation for the in vitro treatment of liver cancer by specific delivery of multiwalled carbon nanotubes functionalized with human serum albumin. Iancu C, Mocan L, Bele C, Orza AI, Tabaran FA, Catoi C, Stiufiuc R, Stir A, Matea C, Iancu D, Agoston-Coldea L, **Zaharie F**, Mocan T. *Int J Nanomedicine*. 2011 Jan 17;6:129-41.
7. Applications of Nanomaterials in Cell Stem Therapies and the Onset of Nanomedicine. Iancu C, Ilie IR., Georgescu C, Ilie R, Biris AR, Mocan T, Mocan C, **Zaharie F**, Todea-Iancu D., Susman S, Rus Ciuca D., Biris AS.. *Particulate Science and Technology*, 2009, 27(6) , 562 – 574
8. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, Mocan T, Acalovschi I, Ionescu D, **Zaharie FV**, Osian G, Puia CI, Muntean V. *J Gastrointestin Liver Dis*.2008, Sep;17(3):299-303. PubMed PMID: 18836623.
9. Management of colorectal resections for treatment of neoplastic intestinal occlusio Experience of surgery clinic No III, Cluj-Napoca. Iancu C, Osian G, Mocan L, Mocan T, **Zaharie F**, Todea-Iancu D, Bălă O, BodeaR, Al-Hajjar N, Pop F, Puia IC, Graur F, Munteanu D, Vlad L.. *Chirurgia (Bucur)*. 2009 Jan-Feb;103(1):45-51

Member of professional associations

No	Name	City	In quality of:
1	Romanian Society of Nanomedicine	Cluj-Napoca	founder member
2	European Association for Endoscopic Surgery and other interventional techniques	Eindhoven	member
5	European Digestive Surgery	Berna	member
6	Romanian Society of Laparoscopic Surgery	Cluj-Napoca	member
7	Romanian Society of Gastroenterology	Cluj-Napoca	member
8	Romanian Society of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery	Cluj-Napoca	Member
10	Romanian Society of Surgery	Bucharest	member
11	World Association of Hepato-pancreato-Biliary Surgery	Lund	Member

Specializations and qualifications:

1. Laparoscopic Surgery,
2. Digestive Oncologic Surgery,
3. Pancreatic Surgery,
4. Hepatic Surgery,
5. Surgery of the Iatrogenic Lesions

Programme/project	Position	Period
Selective photothermal therapy of hepatocarcinoma by intracellular internalization and LASER activation mechanism of the carbon nanotubes functionalized with bio-ligands. Nanohep 42-115	researcher	2008-2011
Molecular targeted therapy of the pancreatic neoplasm using LASER resonant optical excitation of the carbon nanotubes chemically functionalized and cellular internalized. NANOPAN	researcher	2007-2010
Intraoperative radiotherapy study using a mobile electrons accelerator for digestive malignant tumors treatment. RADIOMOB Impact Project MCT	researcher	2007
Evaluation and modulation of the carbon nanotubes biodistribution and cytotoxicity with biomolecular applications nanocitox 42-112.	researcher	2008-2011
Colorectal cancer prevention by generating, testing and modulating stem cell-based vaccines undifferentiated. 42-111	researcher	2008-2011