I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest ”Vasile Goldiș” din Arad ȘCOALA DOCTORALĂ MULTIDISCIPLINARĂ

Arad, 2024

“VASILE GOLDIȘ”
WESTERN UNIVERSITY
of ARAD

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

ABORDAREA PACIENTULUI CU CANCER COLORECTAL: PROVOCĂRI ȘI STRATEGII ÎN MANAGEMENTUL DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC

Doctorand**: Diaconescu Răzvan Gheorghe**

Coordonator științific: **Prof. Univ. Dr. Totolici Bogdan**

Departamentul: **Chirurgie Generală, Facultatea de Medicină, Universitatea de Vest „Vasile Goldiș" din Arad**

PhD THESIS SUMMARY

APPROACHING THE COLORECTAL CANCER PATIENT: CHALLENGES AND STRATEGIES IN DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT

Doctoral Student: Diaconescu Răzvan Gheorghe

Scientific Coordinator: Prof. Univ. Dr. Totolici Bogdan

Department: General Surgery, Faculty of Medicine, "Vasile Goldiș" Western University of Arad

"VASILE GOLDIȘ"
WESTERN UNIVERSITY
of ARAD

LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI **2**

PARTEA GENERALĂ **1**

SCOPUL ȘI IMPORTANȚA PRACTICĂ A LUCRĂRII 3

1. IPOTEZA DE LUCRU **4**

2. PROVOCĂRILE CHIRURGIEI CANCERULUI COLORECTAL ÎN TIMPUL PANDEMIEI DE COVID-19 ÎN ROMÂNIA: UN STUDIU RETROSPECTIV PE TREI ANI **9**

2.1 OBIECTIVELE STUDIULUI: 9
2.3 MATERIAL ȘI METODĂ 9
2.3.1 Concepția cercetării și considerații etice *9*
2.1.1 Criterii de includere și definiții *10*
2.1.2 Variabilele colectate *11*
2.4 REZULTATE 12
2.6 CONCLUZII 12

3. EXPLORAREA INFLUENȚEI VÂRSTEI, GENULUI ȘI INDICELUI DE MASĂ CORPORALĂ ASUPRA LOCALIZĂRII CANCERULUI COLORECTAL **13**

3.1 OBIECTIVELE STUDIULUI: 13
3.5 REZULTATE 13
3.7 CONCLUZII 16

4. EFICACITATEA COMPARATIVĂ A MODALITĂȚILOR CHIRURGICALE, ENDOSCOPICE, TRANSANALE DE REZECȚIE ȘI RADIOTERAPIE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI RECTAL **18**

4.1 OBIECTIVELE STUDIULUI: 18
4.7 DISCUȚII 18
4.8 CONCLUZII 23

5. PNEUMORAHIE SECUNDARĂ UNUI CANCER RECTAL AVANSAT LOCAL CU ABCES PRESACRAL - PREZENTARE DE CAZ **24**

5.1 OBIECTIVELE STUDIULUI: 24
5.3 PREZENTARE DE CAZ ȘI ANALIZA LITERATURII DE SPECIALITATE 24
5.5 DISCUȚII 27
5.6 CONCLUZII 29

6. DISCUȚII GENERALE **30**

ORIGINALITATEA TEZEI **35**

CONCLUZII FINALE **36**

BIBLIOGRAFIE **37**

LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

Abreviere	Definiție	Abreviere	Definiție
ABG	Analiza gazelor arteriale	**ACS**	Sindrom coronarian acut
ALT	Alanin aminotransferază	**APACHE II**	Scorul de severitate al evaluării fiziologice acute și cronice
aR1	Rezecție marginală	**ARF**	Insuficiență renală acută
AST	Aspartat aminotransferază	**BUN**	Uree sanguină
CCR	Cancer colorectal	**CPP**	Presiune cerebrală de perfuzie
CHF	Insuficiență cardiacă congestivă	**CT**	Tomografie computerizată
CRP	Proteina C-reactivă	**dMMR**	Deficiență de reparare a nepotrivirii bazelor
DIC	Coagulare intravasculară diseminată	**EBRT**	Radioterapie cu fascicul extern
DFS	Supraviețuire fără boală	**GCS**	Scorul Glasgow Coma
GGT	Gama-glutamil transferază	**HR**	Frecvență cardiacă
ICP	Presiune intracraniană	**LDH**	Lactat dehidrogenază
IMC	Indice de masă corporală	**LARS**	Sindromul de rezecție anterioară redusă
IBD	Boală inflamatorie intestinală	**MODS**	Disfuncție multiplă de organe
IL-6	Interleukina 6	**MPE**	Măsuri de screening
IMRT	Radioterapie modulată cu intensitate	**M1**	Metastaze la distanță
MSI-H	Instabilitate microsatelitară înaltă	**NSTEMI**	Infarct miocardic acut fără supradenivelare ST
NEWS	Scorul de evaluare timpurie a stării	**PR**	Pneumorahie
PD-1	Inhibitor de moarte celulară programată-1	**SaO2**	Saturația de oxigen
PNI	Pneumonie nosocomială	**SOFA**	Scorul de evaluare a organelor secvențiale pentru insuficiență
RP	Pneumorahie	**TME**	Rezecție mezorectală totală
SBRT	Radioterapie stereotactică a corpului	**TaTME**	Excizie mezorectală totală transanală
STEMI	Infarct miocardic acut cu supradenivelare ST	**TEM**	Microchirurgie endoscopică totală
Troponină	Troponină I și T	**VAP**	Pneumonie asociată ventilatorului
ESD	Rezectie endoscopică a submucoasei	**EMD**	Disecția endoscopică a mucoasei
EFTR	Rezecție endoscopică transmurală	**RTE**	Radioterapie externă

PARTEA GENERALĂ

STADIUL ACTUAL AL CUNOAŞTERII

Cancerul colorectal reprezintă o afecţiune malignă care afectează colonul sau rectul, fiind una dintre cele mai comune forme de cancer la nivel mondial. Acest tip de cancer poate apărea în orice moment al vieţii, însă este mai frecvent la persoanele în vârstă, vârful de incidenţă regăsindu-se între 60 şi 70 de ani. Cancerul colorectal (CCR) este un tip comun de cancer care necesită o abordare comprehensivă în managementul pacienţilor. Această lucrare îşi propune să sintetizeze constatările actuale din cercetare privind diagnosticul şi tratamentul CCR. Incidenţa cancerului colorectal variază în funcţie de factori precum vârsta, sexul, istoricul familial şi stilul de viaţă. În general, este mai frecvent la bărbaţi decât la femei şi este mai des întâlnit în ţările cu nivel socioeconomic ridicat, unde dieta şi stilul de viaţă pot contribui la riscul de dezvoltare al acestei afecţiuni [1]. Tratamentul cancerului colorectal depinde de stadiul bolii şi poate include multiple opţiuni de tratament precum intervenţiile endoscopice, chirurgicale, chimioterapie, radioterapie şi imunoterapie. Chirurgia este adesea utilizată pentru îndepărtarea tumorii şi a ţesutului afectat, iar chimioterapia şi/sau radioterapia pot fi administrate înainte sau după intervenţia chirurgicală pentru a reduce riscul de recurenţă a cancerului, dar şi pentru a îmbunătăţi şansele de vindecare. Aplicarea imunoterapiei bazate pe inhibitori ai punctelor de control imun (ICI) la pacienţii cu CCR a dus la rezultate satisfăcătoare în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea, iar multipli agenţi imunoterapeutici, inclusiv Pembrolizumab, Nivolumab şi Ipilimumab, au fost aprobaţi pentru tratamentul CCR avansat. Apariţia altor terapii imune, cum ar fi celulele T modificate cu receptor antigenic chimeric (CAR-T) sau vaccinurile împotriva cancerului, au contribuit, de asemenea, la dezvoltarea imunoterapiei pentru CCR. În cadrul acestei secţiuni, rezumăm descoperirile recente din studiile clinice privind eficacitatea imunoterapiei în CCR şi descriem pe scurt mecanismele asociate cu rezistenţa intrinsecă a tumorii la ICI-uri [2]. Cancerul colorectal reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică, iar gestionarea acestuia necesită o abordare cuprinzătoare. În ultimii ani, cercetările au evidenţiat progrese semnificative în diagnosticul şi tratamentul CCR-ului. Studiile au demonstrat că nivelurile mai ridicate de triptază serică sunt asociate cu

CCR-ul, sugerând un posibil rol al triptazei în angiogeneza tumorilor colorectale și indicându-le pe acestea ca posibili biomarkeri predictivi pentru răspunsul la intervenția chirurgicală radicală [3]. În paralel, o altă direcție de cercetare a constat în dezvoltarea unui scor imunologic adaptat biopsiei de diagnostic, care prezice răspunsul la tratamentul neoadjuvant și selectează pacienții eligibili pentru strategii de tratament personalizate [4]. În ceea ce privește diagnosticul imagistic, studiile au evidențiat eficacitatea diagnostică și semnificația prognostică a invaziei venoase extramurale detectate prin rezonanță magnetică (RMN) la pacienții cu CCR [5]. De asemenea, s-a demonstrat că RMN-ul poate fi util în evaluarea invaziei venoase extramurale și în evaluările prognostice în cazul pacienților cu CCR [6]. Cu toate acestea, încă există provocări în alegerea tratamentului adecvat în ceea ce privește metastazele pulmonare din CCR, evidențiate prin studiile care au subliniat necesitatea cercetării suplimentare pentru determinarea abordării terapeutice optime [7]. Într-un alt context, cercetările recente au evidențiat eficacitatea diagnostică a modelelor radiomice și a RMN-ului cu contrast dinamic cantitativ în predicția invaziei venoase extramurale din CCR [8]. Aceste descoperiri subliniază potențialul terapiilor imunologice și al tehnicilor avansate de imagistică pentru îmbunătățirea managementului pacienților cu CCR. În concluzie, cancerul colorectal este o afecțiune complexă, însă cu o detecție precoce și un tratament adecvat, șansele de supraviețuire și recuperare sunt semnificative. Educația și conștientizarea sunt deosebit de importante în prevenirea și gestionarea acestei boli, iar cercetările continue în domeniu aduc speranța pentru îmbunătățirea viitoare a tratamentelor și rezultatelor pentru acești pacienți.

SCOPUL ȘI IMPORTANȚA PRACTICĂ A LUCRĂRII

Principalul scop al acestei teze de doctorat a fost analiza detaliată a succesiunii de etape de la diagnostic până la tratament, a factorilor extrinseci și intrinseci implicați în managementul pacientului cu cancer colorectal și, cel puțin la nivel ipotetic, îmbunătățirea rezultatului final în condițiile unei provocări extreme, precum pandemia COVID-19.

În același timp, am dorit să examinăm dacă restructurarea sistemului de sănătate determinată de această situație extremă a dus la progresia stadiului tumoral și la rezultate pe termen lung mai slabe.

Importanța practică a lucrării constă în posibilitatea implementării unor concluzii în viitoarele ghiduri de medicină de calamitate, în partea de planificare și pregătire, în partea de management, precum și o mai bună colaborare multidisciplinară în subcapitolul dedicat cancerului colorectal.

1.IPOTEZA DE LUCRU

Într-un studiu multicentric publicat în 2022, efectuat în Italia pe perioada ianuarie 2018-decembrie 2021, s-a constatat că întârzierea în diagnostic și tratament în timpul unei provocări externe, precum pandemia COVID-19, a dus în mod direct la rate de supraviețuire pe termen lung mai scăzute [9].

Timpul de la diagnostic până la tratament, stadiul cancerului și tipul histopatologic, complexitatea intervenției chirurgicale, comorbiditățile pacientului reprezintă o ecuație matematică complexă în care rezultatul poate fi influențat considerabil. Datele din literatură susțin acest lucru, astfel că întârzierea în cazurile oncologice stadiul I-III cu 6-8 săptămâni are un impact negativ asupra supraviețuirii pe termen lung [10].

Pornind de la aceste considerente și bazat pe practica curentă, ne-am propus să adaptăm strategia de management și diagnostic a cancerului colorectal în arealul nostru, având la dispoziție tehnicile chirurgicale și non-chirurgicale actuale, definite și prezentate în articolele din teză.

În același timp, am explorat cazurile de cancer colorectal prezente în practica curentă, pentru a putea evidenția și trage concluziile necesare generate de situația extremă cauzată de întârzierea diagnosticării la timp a neoplaziei de tub digestiv.

Obiectivele acestei cercetări sunt:

Studiul 1:

Analizarea schimbărilor în practica chirurgicală și accesul la tratament pentru pacienții cu cancer colorectal în timpul pandemiei de COVID-19 în România.

Evaluarea impactului pandemiei asupra diagnosticului și managementului cancerului colorectal, evidențiind provocările specifice întâlnite în chirurgia acestui tip de cancer în perioada pandemiei.

Identificarea adaptărilor necesare în practicile chirurgicale și protocolul de gestionare a pacienților cu cancer colorectal pentru a minimiza riscul de întârzieri în diagnostic și tratament.

Studiul 2:

Investigarea aspectelor multidimensionale ale cancerului colorectal, inclusiv factorii de risc, markerii tumorali și modalitățile de diagnosticare.

Explorarea diversității opțiunilor terapeutice disponibile pentru tratamentul cancerului colorectal, inclusiv intervențiile chirurgicale, chimioterapia, radioterapia și terapiile biologice.

Sublinierea importanței unei abordări integrate în managementul pacienților cu cancer colorectal, care să includă aspecte medicale, psihosociale și de îngrijire paliativă pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Studiul 3:

Investigarea influenței vârstei, genului și indicele de masă corporală (IMC) asupra localizării cancerului colorectal.

Evaluarea modului în care acești factori pot influența opțiunile de tratament și prognosticul pacienților cu cancer colorectal.

Sublinierea importanței unei abordări individualizate în diagnosticul și tratamentul cancerului colorectal, luând în considerare variațiile demografice și antropometrice ale pacienților.

Studiul 4:

Analiza detaliată a unui caz complex de cancer rectal avansat, complicat de formarea unui abces presacral și dezvoltarea unei pneumorahii.

Evidențierea particularităților și provocărilor întâmpinate în managementul unor astfel de situații clinice complexe.

Identificarea intervențiilor medicale necesare pentru tratarea complicațiilor asociate și adaptarea deciziilor clinice în funcție de evoluția bolii și particularitățile fiecărui caz în parte.

Studiul 1 este un studiu retrospectiv care se desfășoară pe o perioadă de trei ani și aduce o perspectivă importantă în contextul temei ample a doctoratului care se concentrează pe abordarea pacientului cu cancer colorectal. Întrucât pandemia de COVID-19 a avut un impact semnificativ asupra sistemului de sănătate și al gestionării pacienților cu afecțiuni oncologice, acest studiu retrospectiv este esențial pentru înțelegerea provocărilor specifice întâlnite în chirurgia cancerului colorectal în această perioadă dificilă.

Prin analiza datelor colectate în decursul a trei ani, autorii explorează schimbările în practica chirurgicală, accesul la tratament și rezultatele chirurgiei pentru pacienții cu cancer

colorectal în contextul pandemiei. Această analiză retrospectivă oferă o imagine detaliată a modului în care pandemia a influenţat diagnosticul şi managementul cancerului colorectal în România, furnizând informaţii valoroase pentru optimizarea strategiilor de abordare a pacienţilor în situaţii de criză.

Articolul subliniază importanţa adaptării practicilor chirurgicale şi a protocolului de gestionare a pacienţilor în timpul pandemiei pentru a minimiza riscul de întârzieri în diagnostic şi tratament, precum şi pentru a asigura un echilibru adecvat între necesităţile de sănătate publică şi cele individuale ale pacienţilor. În lumina acestor descoperiri, articolul oferă o bază solidă pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de abordare a pacienţilor cu cancer colorectal în situaţii de criză sanitară, evidenţiind necesitatea unei planificări şi coordonări adecvate între profesioniştii din domeniul medical.

Studiul 2 al acestei teze doctorale indică o direcţie de cercetare ce explorează aspectele multidimensionale ale acestui tip de cancer, servind drept bază solidă pentru a susţine relevanţa şi coerenţa temei propuse. În primul rând, cercetarea în domeniul cancerului colorectal necesită o fundamentare solidă în ceea ce priveşte aspectele biologice, diagnostice şi terapeutice ale bolii. Capitolul analizează în mod detaliat factorii de risc, markerii tumorali şi modalităţile de diagnosticare, oferind o panoramă comprehensivă a bazei biologice a cancerului colorectal. Această fundamentare este esenţială pentru a asigura o înţelegere profundă a mecanismelor implicate în patogeneza bolii şi pentru a identifica posibilele ţinte terapeutice.

În al doilea rând, este explorată diversitatea opţiunilor terapeutice disponibile pentru tratamentul cancerului colorectal, inclusiv intervenţiile chirurgicale, chimioterapia, radioterapia şi terapiile biologice. O astfel de analiză exhaustivă este deosebit de utilă într-un context doctoral, deoarece oferă o bază solidă pentru evaluarea eficacităţii şi tolerabilităţii diferitelor regimuri terapeutice. În plus, sunt discutate noile abordări terapeutice, cum ar fi terapiile ţintite molecular, oferind astfel perspective promiţătoare pentru cercetarea şi dezvoltarea ulterioară a tratamentului cancerului colorectal.

Nu în ultimul rând, se subliniază importanţa unei abordări integrate în managementul pacienţilor cu cancer colorectal, care să includă aspecte nu numai medicale, ci şi psihosociale şi de îngrijire paliativă. Această perspectivă holistică este în concordanţă cu tendinţele actuale din practica medicală, care recunosc importanţa unei îngrijiri comprehensive şi personalizate a pacienţilor oncologici. Astfel, un aspect important ar putea fi explorarea modalităţilor de

îmbunătățire a calității vieții și a rezilienței pacienților în fața diagnosticului și tratamentului cancerului colorectal.

În concluzie, acest capitol furnizează o perspectivă detaliată și actualizată asupra acestei afecțiuni, oferind o bază solidă pentru elaborarea unei teze doctorale în domeniul oncologiei. Prin abordarea sa multidisciplinară și integrată, se oferă nu numai informații relevante și actualizate, ci se și stimulează explorarea unor aspecte noi și promițătoare în cercetarea și practica medicală legate de cancerul colorectal.

Studiul 3 reprezintă o contribuție semnificativă în domeniul abordării pacientului cu cancer colorectal, în special în ceea ce privește înțelegerea factorilor care pot influența localizarea cancerului în colon și rect. În contextul temei ample a doctoratului care se concentrează pe cancerul colorectal și modul său de abordare, acest studiu devine o resursă esențială pentru explorarea interacțiunii complexe dintre caracteristicile individuale ale pacienților și localizarea specifică a tumorii.

Prin analiza unui eșantion mare și divers de pacienți diagnosticați cu cancer colorectal, articolul examinează modul în care vârsta, genul și indicele de masă corporală (IMC) pot influența localizarea tumorii. Rezultatele furnizate în acest studiu pot oferi o înțelegere mai profundă a factorilor de risc și a pattern-urilor de localizare a cancerului colorectal, ceea ce este crucial pentru dezvoltarea unor strategii de diagnostic și tratament personalizate.

De asemenea, acest articol subliniază importanța abordării individualizate a pacienților cu cancer colorectal, luând în considerare variațiile în ceea ce privește caracteristicile demografice și antropometrice. Întrucât localizarea tumorii poate influența semnificativ opțiunile de tratament și prognosticul pacientului, înțelegerea modului în care acești factori pot interacționa devine esențială pentru îmbunătățirea managementului clinic al cancerului colorectal.

Prin urmare, articolul furnizează o platformă solidă de cercetare pentru dezvoltarea ulterioară a strategiilor de abordare a pacienților cu cancer colorectal, subliniind necesitatea unei evaluări comprehensive a caracteristicilor individuale ale pacienților pentru optimizarea diagnosticului, tratamentului și gestionării ulterioare a acestei afecțiuni.

Studiul 4 reprezintă o contribuție valoroasă la tema de doctorat concentrată pe abordarea pacientului cu cancer colorectal. Această lucrare oferă o analiză detaliată a unui caz complex de cancer rectal, accentuând particularitățile și provocările întâmpinate în

managementul unor astfel de situaţii. Studiul de caz prezentat ilustrează modul în care complicaţiile asociate cu forme avansate de cancer colorectal, cum ar fi formarea unui abces presacral şi dezvoltarea unei pneumorahii, pot influenţa decisiv abordarea terapeutică şi prognosticul pacientului.

Prin focalizarea pe un caz specific, articolul contribuie la înţelegerea mai amplă a cancerului colorectal şi a impactului acestuia asupra calităţii vieţii pacienţilor. În plus, detalierea intervenţiilor medicale necesare în faţa unor complicaţii severe precum abcesul presacral subliniază importanţa unei abordări multidisciplinare în tratamentul cancerului colorectal. Aceasta este esenţială în formarea unui specialist în domeniu, permiţându-i să înţeleagă nu doar aspectele chirurgicale, ci şi pe cele medicale şi de urgenţă care pot apărea în cursul tratamentului. Mai mult, articolul îşi propune să arate cum deciziile clinice trebuie să fie adaptate în funcţie de evoluţia bolii şi de particularităţile fiecărui caz în parte.

Discuţiile din cadrul articolului despre opţiunile de tratament şi despre gestionarea complicaţiilor reflectă direct tematica doctoratului, punând în lumină necesitatea unei înţelegeri profunde a cancerului colorectal. În concluzie, articolul analizat se încadrează perfect în cadrul temei de doctorat prin contribuţia sa la extinderea cunoştinţelor legate de managementul cancerului colorectal. Abordarea unui caz atât de complex şi detaliat îmbogăţeşte literatura de specialitate şi oferă un punct de referinţă important pentru cercetările ulterioare în acest domeniu. Aceste detalii fac din studiul de caz nu doar un exemplu ilustrativ, ci şi o sursă de inspiraţie pentru abordări inovative şi personalizate în tratamentul cancerului colorectal.

2. PROVOCĂRILE CHIRURGIEI CANCERULUI COLORECTAL ÎN TIMPUL PANDEMIEI DE COVID-19 ÎN ROMÂNIA: UN STUDIU RETROSPECTIV PE TREI ANI

2.1 Obiectivele studiului:

- Analizarea schimbărilor în practica chirurgicală și accesul la tratament pentru pacienții cu cancer colorectal în timpul pandemiei de COVID-19 în România.
- Evaluarea impactului pandemiei asupra diagnosticului și managementului cancerului colorectal, evidențiind provocările specifice întâlnite în chirurgia acestui tip de cancer în perioada pandemiei.
- Identificarea adaptărilor necesare în practicile chirurgicale și protocolul de gestionare a pacienților cu cancer colorectal pentru a minimiza riscul de întârzieri în diagnostic și tratament.

2.3 Material și metodă

2.3.1 Concepția cercetării și considerații etice

Pacienții au fost înrolați în studiul retrospectiv de cohortă dacă internarea lor în spital a avut loc între martie 2019 și martie 2022. Cercetarea a fost realizată la Clinica Universitară de Chirurgie Generală afiliată Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara. Baza de date administrativă care a fost utilizată aparținea populației internate a clinicii și cuprindea atât populația studiului, cât și caracteristicile considerate relevante. Plângerile majore, informațiile demografice, intervențiile chirurgicale efectuate și alte date clinice au fost identificate din înregistrările digitale și din foile de observație. Aceste tipuri de date ale pacienților au fost protejate de legislația privind confidențialitatea și de acordul pacienților, care au fost examinate de medici certificați și de alți lucrători autorizați din domeniul sănătății care

au luat parte la prezentul proiect de cercetare. Clinica de chirurgie generală, ca auxiliar al Spitalului Clinic Județean de Urgență Timiș „Pius Brînzeu" funcționează în baza legilor Comisiei Locale de Etică, care aprobă cercetarea științifică ce funcționează în baza următoarelor reglementări: (1) Articolul 167 din Legea nr. 95/2006, art. 28, capitolul VIII din Ordinul 904/2006; (2) Directivele UE privind GCP 2005/28/CE; (3) Conferința internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman (ICH). La 6 iunie 2022, ancheta care este acum în curs de desfășurare a primit permisiunea de a continua și i s-a atribuit numărul 304.

2.1.1 Criterii de includere și definiții

Pacienții identificați cu intervenții chirurgicale pentru cancerul colorectal în dosarele lor personale au fost considerați eligibili pentru includerea în studiul actual. Datele au fost identificate prin codurile de diagnostic ale Clasificării Internaționale a Bolilor (ICD-10). Obiectivul acestui studiu a fost de a compara cazurile de cancer colorectal din perioada pre-pandemică cu perioada pandemiei COVID-19. Pre-pandemia a fost definită de cele 12 luni din martie 2019 până în martie 2020, până în momentul declarării oficiale în România [11]. Primul an al pandemiei de COVID-19 a fost din martie 2020 până în martie 2021, în timp ce al doilea an a cuprins următoarele 12 luni. Campania mondială de vaccinare împotriva COVID-19 a atins apogeul în al doilea an al pandemiei, permițând relaxarea restricțiilor guvernamentale [12,13]. Fiind o instituție terțiară implicată în tratamentul cancerului colorectal, toți pacienții au fost îndrumați către instituția investigată de furnizorii de asistență medicală primară sau secundară. Toate spitalizările eligibile ulterioare și investigațiile efectuate la Departamentul de Chirurgie Generală au fost incluse în cercetarea actuală. Alte criterii de includere au fost vârsta pacientului de cel puțin 18 ani și consimțământul pacientului de a se angaja în cercetări clinice cu înregistrări private complete. Pacienții au fost excluși dacă fișele lor medicale nu conțineau informații vitale sau documentele acordului. Pacienții fără teste, diagnostice sau consimțământ verificabil de a participa la studiu au fost excluși. În plus, datele pacienților care nu au avut stadializarea cancerului colorectal nu au fost incluse în analiză. Stadializarea cancerului colorectal este esențială pentru identificarea stadiului neoplazic, evaluarea gradului de infiltrare a celulelor tumorale și stabilirea unui profil precis al pacientului. Având în vedere stadializarea cancerului de metastaze tumorale (TNM), care este utilizată atât de Societatea Americană de Cancer, cât și de Societatea Europeană de Coloproctologie, pacienții cu cancer

colorectal pot fi clasificaţi în mai multe etape, variind de la stadiul 0 (intramucosal) la stadiul IV (boală metastatică) [14,15]. Diagnosticul de cancer colorectal a fost luat în considerare numai dacă o biopsie cu rezultat patologic a confirmat malignitatea, permițând determinarea opțiunilor optime de tratament, a prognosticului și a ratei de supraviețuire. Gradarea tumorii s-a efectuat în cadrul analizei histopatologice, fiind clasificată de la I la IV, astfel: gradul I – bine diferențiat, gradul II – moderat diferențiat, gradul III – slab diferențiat; gradul IV – nediferențiat sau anaplazic, conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) [16].

2.1.2 Variabilele colectate

Membrii echipelor clinice au adunat informații anonimizate despre toți pacienții cu cancer colorectal diagnosticaţi pe parcursul perioadei de cercetare. Au fost colectate următoarele variabile: (1) caracteristicile de fond – vârsta, sexul, indicele de masă corporală, consumul de substanțe, locul de origine, starea civilă, sursa de referință, prezența COVID-19; (2) caracteristicile cancerului colorectal în timpul perioadei de studiu – numărul de comorbidități, distribuția anatomică, clasificarea tumorii, stadializarea TNM, agresivitatea tumorală; (3) caracteristicile și rezultatele chirurgiei cancerului colorectal - proporția de CRC, numărul de operații elective și prezentări de urgență, tipul de intervenție chirurgicală efectuată și rezultatele; (4) analiza factorilor de risc.

2.4 Rezultate

Numărul tuturor intervențiilor chirurgicale din secție a scăzut considerabil din martie 2020, când a început pandemia SARS-CoV-2 în România. Aceasta a fost urmată de introducerea măsurilor de izolare pentru a preveni răspândirea COVID-19. Cu toate acestea, numărul de noi intervenții în cancerul colorectal nu a scăzut și a rămas același ca în anul anterior începerii pandemiei COVID-19. În timpul pandemiei, mai puțini pacienți noi au fost raportați sau examinați în ambulatoriu, iar mai multe cazuri au fost intervenții de urgență.

2.6 Concluzii

Literatura existentă sugerează că pandemia SARS-CoV-2 este responsabilă de o scădere a capacității medicale de diagnosticare a cancerului și de o creștere a numărului de întârzieri ale tratamentului din cauza constrângerilor de protejare a pacienților existenți de infecția cu SARS-CoV-2, fără a crește proporțiile stadiilor avansate. Cu toate acestea, rezultatele clinicii noastre demonstrează că intervenția chirurgicală pentru cancerul colorectal poate fi efectuată fără riscuri semnificative în timpul pandemiei COVID-19, dar numai dacă sunt respectate cu strictețe ghidurile de prevenire a infecției cu SARS-CoV-2. Chiar dacă numărul total de operații chirurgicale elective s-a redus pe parcursul anilor pandemici, numărul intervențiilor pentru cancerul colorectal a rămas stabil. Cu toate acestea, cercetarea noastră într-un singur centru nu exclude problema că ar fi putut exista o creștere semnificativă a numărului de cazuri de cancer colorectal care nu au fost diagnosticate corect, ceea ce poate fi asociat cu rezultate mai slabe și rate mai mari de mortalitate în următorii ani. Prin urmare, sistemele de sănătate se pot pregăti pentru viitor prin implementarea unor departamente speciale pentru gestionarea pacienților contagioși, în loc de reorganizarea departamentelor chirurgicale-oncologice

3. EXPLORAREA INFLUENȚEI VÂRSTEI, GENULUI ȘI INDICELUI DE MASĂ CORPORALĂ ASUPRA LOCALIZĂRII CANCERULUI COLORECTAL

3.1 Obiectivele studiului:

- Investigarea influenței vârstei, genului și IMC asupra localizării cancerului colorectal.
- Evaluarea modului în care acești factori pot influența opțiunile de tratament și prognosticul pacienților cu cancer colorectal.
- Sublinierea importanței unei abordări individualizate în diagnosticul și tratamentul cancerului colorectal, luând în considerare variațiile demografice și antropometrice ale pacienților.

3.5 Rezultate

Studiul prezent a implicat o analiză cuprinzătoare a 830 de pacienți diagnosticați cu cancer colorectal, împărțiți în trei grupuri distincte de vârstă: adulți tineri (27–49 de ani), adulți de vârstă mijlocie (50–74 de ani) și adulți vârstnici (75–88 de ani).

O analiză detaliată a distribuției localizării cancerului a relevat un model variabil în funcție de grupele de vârstă. În cazul adulților tineri, cele mai frecvent diagnosticate localizări au fost rectul (13,56%) și colonul ascendent (12,5%). La adulții de vârstă mijlocie, cancerul a fost predominant localizat în rect (74,86%) și colonul ascendent (70,83%). În rândul adulților vârstnici, rectul (11,58%) și colonul ascendent (16,67%) au rămas cele mai frecvente localizări pentru neoplasmele maligne.

O analiză statistică a acestei distribuții a concluzionat că variațiile în localizarea cancerului în diferitele grupuri de vârstă nu au fost statistic semnificative, cu o p-valoare de 0,502 (Tabelul 1).

Variabilă	Adulți Tineri (27–49 ani)	Adulți Mijlocii (50–74 ani)	Vârstnici (75–88 ani)	Valoare p
NW	21.96 (1.49)	22.47 (1.75)	22.74 (1.73)	0.022
OW	26.52 (1.26)	27.31 (1.35)	27.26 (1.26)	0.015
OB	34.23 (3.17)	33.44 (3.44)	32.26 (2.13)	0.16

Tabel 3. 1 Compararea indicele de masă corporală în diferite grupuri de vârstă

Douăzeci şi doi de pacienţi nu au fost incluşi în acest tabel din cauza localizării nespecificate a cancerului de colon (C18.9: neoplasm malign: colon, nespecificat). Când se ia în considerare populaţia de pacienţi indiferent de vârstă, rectul (43,81%) şi colonul ascendent (14,85%) au fost cele mai frecvente localizări pentru neoplasmele maligne. Acestea au fost urmate de joncţiunea rectosigmoidiană (9,41%), colonul transvers (9,16%), flexura hepatică (7,05%), flexura splenică (6,06%), colonul descendent (5,94%) şi cecum (3,71%) (Figura 2).

Tabel 3. 2 Odds ratio pentru neoplasmul rectului și colonului ascendent în funcție de vârstă, indicele de masă corporală, stadiul cancerului și gen.

Variabilă	Neoplasm Malign al Rectului		Neoplasm Malign al Colonului Ascendent	
	OR	Valoarea p	OR	Valoarea p
Intercept	0.713 [0.543; 0.938]	0.0157	0.13 [0.0874; 0.195]	1.87 × 10−23
Vârstă				
(50–74 ani) (R)				
(27–50 ani)	1.24 [0.813; 1.9]	0.315	1.13 [0.622; 2.05]	0.69
(74–88 ani)	1.12 [0.721; 1.74]	0.613	1.69 [0.98; 2.93]	0.0589
IMC				
NW (18.5–24.9) (R)				
OW (25.0–29.9)	1.16 [0.848; 1.59]	0.353	1.15 [0.747; 1.77]	0.529
OB (30.0–47.0)	1.56 [1.07; 2.27]	0.0213	0.882 [0.506; 1.54]	0.657
Stadiul cancerului	0.771 [0.563; 1.06]	0.105	1.1 [0.715; 1.68]	0.674
Genul				
Feminin (R)	0.864 [0.653; 1.14]	0.305	1.27 [0.861; 1.88]	0.226

Note: R = referință, IMC = Indice de masă corporală, OR = Odds Ratio

O trecere către un stil de viaţă sedentar şi o creştere a aportului alimentar duce la acumularea de grăsime viscerală în exces, hipertrofia adipocitelor în grăsimea subcutanată şi pierderea masei musculare şi a forţei. Adipocitele de dimensiuni mai mari sunt asociate cu o eliberare mai mare de acizi graşi liberi, care pot cauza rezistenţă la insulină şi alte tulburări metabolice. În plus, excesul de grăsime viscerală duce la o supraproducţie de acizi graşi liberi furnizaţi ficatului, ducând în timp la leziuni hepatice şi producerea de citokine proinflamatorii, chemokine şi modele moleculare asociate leziunii. Pe măsură ce indivizii avansează în vârstă, există o reducere a hormonilor anabolici, care, împreună cu efectele directe ale îmbătrânirii şi o scădere a activităţii, duc la o atrofie musculară mai pronunţată şi o mai mare disfuncţie a ţesutului adipos. Mecanismele de îmbătrânire acţionează la nivel celular şi organismal [17].

Tabel 3. 3 Compararea stadiilor cancerului pe diferite grupuri de indice de masa corporala.

Stadiul	Prezenţa neoplaziei	Normoponderal N=370	Supraponderal N=300	Obez N=160	Valoare p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Stadiul 1	Da	11 (2.97%)	11 (3.67%)	2 (1.25%)	0.002
	Nu	359 (97.03%)	289 (96.33%)	158 (98.75%)	
Stadiul 2	Da	88 (23.78%)	82 (27.33%)	36 (22.5%)	0.43
	Nu	282 (76.22%)	218 (72.67%)	124 (77.5%)	
Stadiul 3	Da	134 (36.22%)	134 (44.67%)	76 (47.5%)	0.02
	Nu	236 (63.78%)	166 (55.33%)	84 (52.5%)	
Stadiul 4	Da	137 (37.03%)	73 (24.33%)	46 (28.75%)	0.002
	Nu	233 (62.97%)	227 (75.67%)	114 (71.25%)	

O mai profundă înţelegere a acestei traiectorii a fost furnizată de un studiu transversal la scară largă. Acest studiu a constatat cum creşterea majoră în greutate în viaţa adultă, în special o creştere de 10 kg sau mai mult, a fost asociată cu factori nefavorabili de stil de viaţă, reflectând menţinerea prelungită a obiceiurilor proaste. În mod interesant, bărbaţii care erau relativ subponderali în tinereţe, fapt indicat de un IMC scăzut la vârsta de 20 de ani, adesea prezentau o acumulare mai mare de grăsime viscerală legată de creşterea în greutate. Aceste constatări subliniază importanţa abordării factorilor de stil de viaţă pentru a preveni creşterea majoră în greutate în viaţa adultă şi pentru a atenua riscurile asociate pentru sănătate. Astfel, tranziţia de

la tinerețe la bătrânețe, influențată de alegerile de stil de viață și mecanismele de îmbătrânire, rezultă în schimbări fiziologice semnificative cu posibile implicații pentru sănătate [18].

Investigațiile suplimentare din studiul nostru au dezvăluit relația dintre stadiul CRC și IMC și au arătat că pacienții cu IMC mai mare au o prevalență mai mare a CRC în stadiul 3 (p = 0,02), iar pacienții cu IMC mai mic au o prevalență mai mare a CRC în stadiul 4 (p = 0,002). Cu toate acestea, un studiu care se aliniază parțial cu studiul nostru, realizat de Spychalski et al., a constatat o tendință negativă între stadiu și grupul IMC (p = 0,014), ceea ce înseamnă că, având un IMC mai mare, stadiul CRC era mai mic [19]. Această diferență în constatări ar putea fi atribuită diferențelor în populația studiată, metodologiei, dimensiunii eșantionului sau pierderii în greutate asociate cancerului. Credem că pierderea în greutate observată la pacienții cu CRC în stadiul 4 poate fi atribuită unei interacțiuni complexe a diferiților factori din medii tumorale micro și macro. Revizuirea literaturii evidențiază rolul semnificativ al citokinelor pro-inflamatorii, cum ar fi TNF-α, IL-6 și IL-1, și al anumitor chemokine, precum CXCL8/IL-8, ca agenți procașectici produși de diferite tipuri celulare din TME asociate cu cașexia în CRC. Cu toate acestea, evaluarea rolului celulelor TME individuale în cașexia asociată cu CRC rămâne o sarcină dificilă datorită lipsei unui model ideal in vivo de cașexie indusă de CRC, a mecanismelor și căilor de semnalizare suprapuse în progresia CRC și a naturii interrelaționate a cașexiei induse de cancer. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege mai bine mecanismele detaliate ale malnutriției în CRC și rolul proceselor de autofagie asociate cu celulele TME în inducerea cașexiei dată de cancer [20].

3.7 Concluzii

Studiul nostru prezintă dovezi convingătoare că obezitatea crește semnificativ riscul de CRC, cu pacienții obezi demonstrând o prevalență semnificativ mai mare a cancerului rectal în comparație cu cei cu greutate normală. Acest lucru este evidențiat și de relația observată între stadiul CRC și IMC, unde pacienții cu IMC mai mare erau mai susceptibili să prezinte CRC în stadiul 3, în timp ce cei cu IMC mai mic erau mai predispuși la CRC în stadiul 4. În mod interesant, investigația noastră a dezvăluit, de asemenea, diferențe distincte între grupurile de vârstă în categoriile de greutate normală și supraponderală, cu o tendință remarcabilă de creștere a valorilor medii ale greutății odată cu înaintarea în vârstă. Cu toate acestea, această schemă nu a fost observată în categoria obezității, indicând faptul că relația dintre vârstă și greutate poate

varia în funcţie de intervalul de IMC. În cadrul grupului de pacienţi vârstnici, am detectat o asociere borderline semnificativă între CRC în localizările proximale şi vârstă. Deşi acest rezultat nu a atins semnificaţia statistică, sugerează o tendinţă potenţială care necesită investigaţii suplimentare.

4. EFICACITATEA COMPARATIVĂ A MODALITĂȚILOR CHIRURGICALE, ENDOSCOPICE, TRANSANALE DE REZECȚIE ȘI RADIOTERAPIE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI RECTAL

4.1 Obiectivele studiului:

- Investigarea aspectelor multidimensionale ale cancerului colorectal, inclusiv factorii de risc, markerii tumorali și modalitățile de diagnosticare.
- Explorarea diversității opțiunilor terapeutice disponibile pentru tratamentul cancerului colorectal, inclusiv intervențiile chirurgicale, chimioterapia, radioterapia și terapiile biologice.
- Sublinierea importanței unei abordări integrate în managementul pacienților cu cancer colorectal, care să includă aspecte medicale, psihosociale și de îngrijire paliativă pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților.

4.7 Discuții

După revizuirea literaturii de specialitate, devine evident cum cancerul rectal poate fi tratat eficient prin trei modalități principale: intervenție chirurgicală, terapie endoscopică și metode de rezecție transanală, în special TEM. Intervenția chirurgicală, în special procedurile precum excizia mezorectală totală (TME), este considerată standardul recomandat datorită ratei sale ridicate de succes în îndepărtarea tumorii, rezultatelor favorabile de supraviețuire pe termen lung și ratelor scăzute de recurență locală [21,22]. TME este procedura chirurgicală recomandată, care presupune extragerea tumorii rectale și a ganglionilor limfatici pararectali pentru o mai bună evaluare patologică, păstrând în același timp țesuturile înconjurătoare în afara fasciei rectale [21,23]. Opțiunile chirurgicale au arătat rezultate promițătoare, cu rate scăzute de recurență locală și rate de supraviețuire îmbunătățite. Selectarea pacienților pentru tratamentul chirurgical ia în considerare factori precum stadiul bolii, starea generală de sănătate și preferințele individuale [24]. Rezultatele tratamentului chirurgical sunt evaluate pe baza ratelor de supraviețuire, a ratelor de recurență locală, a ratelor de metastaze la distanță, a

complicaţiilor postoperatorii şi a măsurilor privind calitatea vieţii [24]. Perioada de recuperare după intervenţia chirurgicală poate fi lungă, necesitând un angajament semnificativ de timp. Nu s-a observat nicio îmbunătăţire a supravieţuirii fără boală la 3 ani pentru TaTME faţă de TME laparoscopic pentru pacienţii cu cancer rectal [25]. Rezultate echivalente au fost demonstrate între TME şi TME transabdominal în ceea ce priveşte supravieţuirea, recurenţa şi supravieţuirea fără boală pe baza meta-analizei [26].

Tratamentul endoscopic, pe de altă parte, joacă un rol semnificativ, deoarece reprezintă o alternativă mai puţin invazivă, în special pentru tumorile rectale în stadiu incipient. Este utilizat în mod obişnuit la pacienţii cu leziuni superficiale sau la cei care nu sunt eligibili pentru intervenţii chirurgicale din cauza comorbidităţilor [27]. Procedurile endoscopice sunt utilizate pentru îndepărtarea sau ablaţia tumorii, evitând astfel intervenţiile chirurgicale complexe. Această abordare cuprinde tehnici precum TME, deşi cu un risc mai mare de recurenţă locală comparativ cu tratamentul chirurgical. În timp ce tratamentul endoscopic poate fi eficient în cazuri selectate, utilitatea sa poate fi limitată atunci când se ocupă de tumori mai avansate sau complexe [22]. Tratamentele endoscopice, inclusiv TME, deşi eficiente pentru cancerul rectal în stadiu incipient, prezintă riscuri mai mari comparativ cu intervenţiile chirurgicale.

Metodele transanale, cum ar fi TEM, oferă o alternativă de tratament minim invazivă şi eficientă pentru anumite tipuri de cancer rectal în stadiu incipient, dar există limitări în ceea ce priveşte evaluarea ganglionilor limfatici şi adecvarea pentru tumorile mai mari. TEM este procedura endoscopică standard de aur pentru îndepărtarea precisă a tumorii rectale şi a ţesutului mezorectal înconjurător [22]. TEM îşi propune să minimizeze riscul de recurenţă locală şi să îmbunătăţească rezultatele pe termen lung. Diferite proceduri endoscopice sunt utilizate pe baza caracteristicilor tumorii. Polipectomia şi excizia locală sunt utilizate pentru tumorile mici sau polipii limitaţi la straturile interioare ale peretelui rectal. Rezecţia endoscopică a mucoasei (EMR) se efectuează pentru tumorile mai mari, superficiale, situate în stratul mucos al rectului [28]. Disecţia endoscopică submucoasă (ESD) permite rezecţia blocului tumorilor mai mari, fără lifting [28]. Selecţia pacientului pentru tratamentul endoscopic ia în considerare factori precum dimensiunea tumorii, localizarea, stadiul şi absenţa implicării ganglionilor limfatici sau a metastazelor la distanţă [28]. Rezultatele tratamentului endoscopic variază în funcţie de caracteristicile tumorii, selecţia pacientului şi amploarea rezecţiei. Conservarea funcţiei anale şi măsurile privind calitatea vieţii sunt considerente importante.

Tratamentul endoscopic oferă avantaje, cum ar fi natura sa mai puţin invazivă în comparaţie cu intervenţia chirurgicală, timpul de recuperare mai scurt şi potenţialul de conservare a funcţiei anale [29]. Cu toate acestea, are limitări, cum ar fi riscul de îndepărtare incompletă a tumorii, care poate necesita tratamente suplimentare. Selecţia atentă a pacientului, cu luarea în considerare a caracteristicilor tumorii şi disponibilitatea specialiştilor cu experienţă în endoscopie sunt cruciale pentru obţinerea rezultatelor optime.

Rezecţia transanală este o altă tehnică utilizată pentru îndepărtarea tumorilor rectale. Rectul este accesat prin anus, iar rezecţia se efectuează cu instrumente speciale. Permite îndepărtarea locală a tumorii fără a fi nevoie de intervenţii chirurgicale abdominale extinse [29]. Rezecţia transanală poate fi efectuată ca o procedură chirurgicală individuală sau în combinaţie cu alte abordări chirurgicale. Tehnica rezecţiei transanale variază în funcţie de mărimea şi localizarea tumorii. Aceasta poate implica excizie locală sau rezecţii mai extinse, cum ar fi microchirurgia endoscopică transanală (TEM), care permite îndepărtarea precisă a tumorii, păstrând în acelaşi timp funcţia anală [30]. Selecţia pacientului pentru rezecţia transanală ia în considerare factori precum stadiul tumorii, dimensiunea, localizarea, absenţa implicării ganglionilor limfatici sau a metastazelor la distanţă, starea generală de sănătate, preferinţele, dar şi expertiza şi resursele disponibile. Rezultatele rezecţiei transanale depind de caracteristicile tumorii, de selecţia pacientului şi de amploarea rezecţiei. Conservarea funcţiei anale şi măsurile privind calitatea vieţii sunt considerente importante. Rezecţia transanală oferă avantaje precum natura sa minim invazivă, potenţialul de conservare a funcţiei anale şi timpul de recuperare mai scurt în comparaţie cu procedurile chirurgicale mai extinse [30]. Cu toate acestea, prezintă un risc de recurenţă locală şi poate să nu fie fezabilă sau adecvată pentru toate cazurile. Selecţia atentă a pacientului şi luarea în considerare a caracteristicilor tumorii sunt esenţiale pentru obţinerea rezultatelor optime. Radioterapia joacă, de asemenea, un rol vital în gestionarea cancerului rectal, acţionând ca tratament primar şi ca măsură suplimentară alături de intervenţia chirurgicală. Această tehnică utilizează radiaţii puternice pentru a elimina celulele canceroase sau pentru a împiedica creşterea lor. Există o serie de modalităţi de radioterapie disponibile [31]. EBRT (radioterapia cu fascicul extern), metoda predominantă, implică direcţionarea radiaţiilor dintr-o sursă externă, de obicei folosind un accelerator liniar, către locul tumorii. Poate fi administrat înainte de intervenţia chirurgicală (neoadjuvant), după intervenţia chirurgicală (adjuvant) sau ca tratament paliativ pentru boala nerezecabilă sau

metastatică [32]. Radioterapia neoadjuvantă se referă la furnizarea de radiații înainte de intervenția chirurgicală pentru a reduce dimensiunea tumorii și pentru a spori rezultatele chirurgicale. În schimb, brahiterapia implică plasarea surselor radioactive direct în sau în apropierea tumorii, servind ca terapie de impuls în combinație cu EBRT sau ca tratament primar în cazuri specifice [32]. Chimioradioterapia neoadjuvantă a devenit o parte integrantă a abordării tratamentului pentru cancerul rectal avansat local. Aceasta implică de obicei o combinație de chimioterapie și radioterapie [33]. Terapia administrată după intervenția chirurgicală, poate fi recomandată pacienților cu caracteristici cu risc crescut, cum ar fi îndepărtarea incompletă a tumorii [34]. Impactul radioterapiei asupra rezultatelor tratamentului cancerului rectal este influențat de o varietate de factori. Acestea includ abordarea aleasă a tratamentului, stadiul tumorii și selecția atentă a pacienților. Atunci când este utilizată împreună cu chimioterapia, radioterapia a demonstrat rezultate pozitive prin îmbunătățirea controlului local și minimizarea probabilității de recurență locală [35]. De asemenea, a fost legată de îmbunătățirea supraviețuirii globale și a supraviețuirii fără boală, în special în cazurile de cancer avansat local. Progresele în tehnicile de radioterapie, cum ar fi IMRT (radioterapia modulată cu intensitate), au permis o direcționare mai precisă a țesuturilor tumorale, economisind în același timp țesuturile sănătoase din jur. Acest lucru poate duce la îmbunătățirea eficacității și la reducerea toxicității. În plus, dezvoltarea unor tehnici precum SBRT (radioterapia stereotactică a corpului) a extins opțiunile de tratament și poate oferi beneficii în cazuri selectate. Prin individualizarea planurilor de tratament și luând în considerare caracteristicile specifice ale tumorii fiecărui pacient și starea generală de sănătate, furnizorii de asistență medicală pot optimiza rezultatele și pot minimiza limitările asociate cu standardul actual de îngrijire. Cu toate acestea, este esențial să se ia în considerare potențialele efecte adverse legate de radioterapie. Acestea cuprind modificări de lungă durată în funcționarea intestinelor sau a sistemului urinar care persistă pe o durată prelungită [36].

Imunoterapia este o opțiune de tratament promițătoare pentru pacienții cu cancer colo-rectal, în special pentru cei cu status MSI-H / dMMR [37,38]. Cancerul colorectal MSI-H/dMMR (CRC) reprezintă 12-15% din toate cazurile de CRC și este mai probabil să apară în cancerele de pe partea dreaptă. Cu toate acestea, doar 2% dintre pacienții cu cancer rectal sunt MSI-H. Mai mult, o revizuire retrospectivă a 73 de pacienți cu cancer colorectal dMMR / MSI-H confirmat care au primit orice tip de inhibitor al morții celulare programate-1 (PD-1) înainte de

intervenția chirurgicală a arătat că 84,9% dintre pacienți au obținut un răspuns obiectiv, 23,3% prezentând un răspuns complet și 61,6% un răspuns parțial. Ratele de supraviețuire globală și fără boală la 2 ani au fost de 100% pentru pacienții care au suferit intervenții chirurgicale după ce au fost tratați cu inhibitori PD-1 [39]. În studiul KEYNOTE-177, pembrolizumab a arătat o supraviețuire superioară fără progresie comparativ cu chimioterapia în carcinomul colorectal MSI-H / dMMR stadiul IV [40].

Rezultatele analizei literaturii de specialitate se aliniază cu cunoștințele existente privind tratamentul cancerului rectal și pot informa deciziile privind politica de sănătate cu privire la tratamentul cancerului rectal. Intervențiile chirurgicale, cum ar fi TME, sunt acceptate pe scară largă datorită succesului demonstrat în obținerea unor rezultate oncologice mai bune. Aceste proceduri asigură îndepărtarea adecvată a tumorii, rezultând rate mai mici de recurență locală și o supraviețuire îmbunătățită pe termen lung. Clinicienii ar trebui să acorde prioritate tratamentului chirurgical, în special TME, ca abordare standard pentru cancerul rectal, ori de câte ori este posibil. În timp ce terapiile endoscopice și tehnicile de rezecție transanală prezintă beneficii potențiale pentru tumorile în stadiu incipient, acestea nu sunt durabile pentru cazurile avansate, dar riscul de recurență locală trebuie luat în considerare cu atenție. Chirurgii ar trebui să dobândească expertiză în TME și tehnici de rezecție transanală, iar centrele medicale ar trebui să aibă acces la echipe multidisciplinare și modalități avansate de imagistică pentru stadializarea precisă și planificarea tratamentului. Implementarea acestor constatări în practica clinică poate necesita instruire și resurse suplimentare. Acest lucru va contribui la îmbunătățirea calității îngrijirii acordate pacienților cu cancer rectal și la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului. Factorii de decizie din domeniul sănătății ar trebui să recunoască importanța asigurării accesului la centre specializate cu chirurgi experimentați și echipe multidisciplinare.

În consecință, această revizuire a relevat lacune în cunoștințele noastre actuale despre terapia cancerului rectal, cum ar fi necesitatea unor cercetări suplimentare care să compare eficacitatea relativă și efectele pe termen lung ale diferitelor tratamente, precum și o investigație mai profundă a modului în care trăsăturile pacienților, caracteristicile tumorii și aspectele sistemului de sănătate influențează alegerea terapiei și impactul rezultatelor. În plus, rămâne o mare nevoie de cercetare în abordări de ultimă oră, cum ar fi terapiile țintite și procedurile chirurgicale minim invazive, pentru a umple aceste lacune și pentru a îmbunătăți

opţiunile de tratament pentru cancerul rectal. Sunt necesare studii suplimentare care să compare direct eficacitatea relativă şi rezultatele pe termen lung ale diferitelor abordări de tratament. Cercetarea care se concentrează asupra modului în care caracteristicile pacientului, caracteristicile tumorii şi factorii sistemului de sănătate influenţează deciziile de tratament şi impactul rezultatelor sunt esenţiale. Mai mult decât atât, evaluarea metodelor inovatoare, cum ar fi tehnicile chirurgicale minim invazive şi terapiile ţintite, poate contribui la completarea acestor lacune de cunoştinţe şi la îmbunătăţirea tratamentului cancerului rectal.

4.8 Concluzii

În concluzie, tratamentul chirurgical, în special TME, rămâne standardul recomandat pentru cancerul rectal datorită eficacităţii sale dovedite în realizarea rezecţiei tumorale complete şi îmbunătăţirea rezultatelor pe termen lung.

Tratamentul endoscopic şi tehnicile de rezecţie transanală oferă alternative minim invazive pentru cazurile selectate în stadiu incipient. În funcţie de caracteristicile specifice ale pacientului şi ale tumorii, alegerile de tratament trebuie făcute individual, luând în considerare resursele şi cunoştinţele sistemului. Pentru a îmbunătăţi în continuare rezultatele terapiei individualizate în cazurile de cancer rectal, cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe completarea lacunelor informaţionale care au fost descoperite.

5. PNEUMORAHIE SECUNDARĂ UNUI CANCER RECTAL AVANSAT LOCAL CU ABCES PRESACRAL - PREZENTARE DE CAZ

5.1 Obiectivele studiului:

- Analiza detaliată a unui caz complex de cancer rectal avansat, complicat de formarea unui abces presacral şi dezvoltarea unei pneumorahii.
- Evidenţierea particularităţilor şi provocărilor întâmpinate în managementul unor astfel de situaţii clinice complexe.
- Identificarea intervenţiilor medicale necesare pentru tratarea complicaţiilor asociate şi adaptarea deciziilor clinice în funcţie de evoluţia bolii şi particularităţile fiecărui caz în parte.

5.3 Prezentare de caz şi analiza literaturii de specialitate

O pacientă în vârstă de 63 de ani a fost internată în departamentul de urgenţă prezentând o multitudine de simptome indicând o boală sistemică severă, inclusiv pirexie cu o temperatură de 38,8°C, frisoane, paloare, pierdere semnificativă în greutate de cincisprezece kilograme în ultimele trei luni şi hemoragie rectală. În plus, a prezentat scurgere urât mirositoare din regiunea perineală şi incontinenţă fecală. Simptomul acut care a determinat vizita de urgenţă a fost debutul brusc al slăbiciunii bilaterale a extremităţilor inferioare, experimentată mai devreme în aceeaşi zi în timp ce încerca să meargă. Istoricul medical al pacientei a fost notabil pentru hipertensiune arterială necontrolată, pentru care nu a respectat terapia antihipertensivă prescrisă, şi sângerare rectală cronică care începuse cu câţiva ani înainte. Ea a fost, de asemenea, identificată ca fiind o consumatoare de alcool şi tutun. Examenul clinic a evidenţiat o pacientă conştientă, de sex feminin, care prezenta paloare, tahicardie la o rată de 106 bătăi pe minut şi tensiune arterială de 110/60 mmHg. Respiraţia a prezentat un miros care indica consumul recent de alcool, pe care ulterior l-a negat. Pacienta a prezentat

dificultăţi progresive în menţinerea unei poziţii verticale, prezentare atribuită unei combinaţii de anemie, deshidratare şi sepsis. Ea a raportat, de asemenea, că se confrunta cu disconfort perineal cronic. La o inspecţie ulterioară, s-a observat că zona perineală este compromisă de o masă neoplazică expansivă care se extinde cranial atât spre canalul rectal, cât şi spre cel vaginal, cu dovezi ale unei fistule recto-vaginale. Neoplasmul a fost observat ca fiind infectat, urât mirositor şi hemoragic, cu materii fecale identificate în tractul vaginal (**Eroare! Fără sursă de referinţă.**).

Testele de sânge au arătat anemie (hemoglobină de 5 g/dl, hematocrit de 16,7%), leucocitoză de 21,130/ml cu neutrofile 92%, albumină de 1,5 g/dl şi trombocite de 524,000/ml. A fost efectuată o tomografie computerizată (CT), dezvăluind un neoplasm rectal care prezenta invazie locală în ţesutul uterin şi peretele vaginal posterior. În plus, imagistica a demonstrat un abces retrorectal caracterizat prin prezenţa atât a componentelor aerului, cât şi a fluidului, precum şi a pneumorahiei (**Eroare! Fără sursă de referinţă.**,**Eroare! Fără sursă de referinţă.**,**Eroare! Fără sursă de referinţă.**,**Eroare! Fără sursă de referinţă.**)

A fost stabilit diagnosticul de carcinom rectal perforat local avansat, în stadializare cT4bN2M1, însoţit de un abces retrorectal şi fistulă recto-vaginală. Considerente secundare de diagnostic au inclus pneumorahia, sepsis, anemie, incontinenţă fecală, abuz cronic de alcool, consum excesiv de tutun şi hipertensiune arterială necontrolată. Manifestările neurologice la momentul prezentării au fost minime, caracterizate prin instabilitate posturală şi ameţeli. Având în vedere starea critică a pacientului şi invazia tumorală locală extinsă, strategia chirurgicală imediată a implicat drenajul abcesului, biopsia tumorală şi crearea unei colostomii terminale pentru a atenua riscul de contaminare fecală în regiunea afectată (deoarece tumora nu provoca un fenomen obstructiv). Au fost iniţiate intervenţii de terapie intensivă, cuprinzând transfuzie de sânge, terapie cu fluide, administrare de antibiotice cu spectru larg şi management analgezic. Acest management acut a fost menit să stabilizeze pacienta în vederea pregătirii pentru terapii neo-adjuvante, urmată de o intervenţie chirurgicală definitivă, implicând pelvectomie posterioară şi potenţiale proceduri reconstructive perineale. În timpul perioadei iniţiale de tratament care a durat câteva ore, pacienta a prezentat o slăbiciune izolată a extremităţilor inferioare, fără manifestări neurologice suplimentare, ceea ce a făcut-o incapabilă să menţină o poziţie verticală. Ulterior, aceasta a fost transportată în sala de operaţie unde s-a executat o colostomie finală laparoscopică la nivelul colonului sigmoid proximal. Aderenţele

intraperitoneale au fost observate în cavitatea pelvină, deşi nu au existat indicatori perceptibili de infecţie intraabdominală. Drenarea abcesului retrorectal a fost facilitată pe cale rectală şi a fost introdus un cateter Foley cu două lumene pentru a permite irigarea şi drenajul continuu al cavităţii afectate. Mai multe probe bioptice au fost recoltate pentru analize patologice suplimentare şi conţinutul abcesului a fost trimis la laborator pentru a identifica germenele patogen. Traiectoria postoperatorie a fost caracterizată de episoade de alterare a statusului mental şi de scădere progresivă a forţei musculare a extremităţilor inferioare, care a fost urmată ulterior în a treia zi postoperatorie de compromiterea forţei membrelor superioare. Evaluarea neurologică a evidenţiat slăbiciune motorie bilaterală care afecta atât extremităţile superioare, cât şi cele inferioare, însoţită de o atenuare generalizată a funcţiei senzoriale la nivelul extremităţilor inferioare. Hiporeflexia a fost observată în reflexele tendoanelor profunde atât la nivelul membrelor superioare, cât şi la cele inferioare, iar reflexele de tresărire a gleznei au fost absente bilateral. Având în vedere prezenţa aerului intraspinal, după cum reiese din diagnosticul de pneumorahie, a existat suspiciunea unei potenţiale comunicări cu abcesul retrorectal sau posibilitatea unei infecţii anaerobe a coloanei vertebrale cu microorganisme diseminate provenite din abces.

Din laborator am descoperit că Escherichia coli a fost bacteria din abces, iar culturile de sânge au fost negative. În a cincea zi postoperatorie, pacienta a prezentat pierderea completă a funcţiei membrelor. În urma unei revizuiri a literaturii medicale, s-a luat decizia clinică de a continua intervenţia chirurgicală pentru a elimina sursa potenţială de contaminare a coloanei vertebrale, chiar şi cu riscul de a obţine doar o rezecţie oncologică subtotală a carcinomului rectal. Sub anestezie generală, a fost efectuată o rezecţie abdominoperineală pe linia mediană xifoidiană, laparotomie pubiană, cuprinzând o histerectomie en-bloc, anexectomie bilaterală şi vulvectomie posterioară; de asemenea, s-a efectuat o excizie a ţesuturilor perineale cutanate şi subcutanate implicate. Hemostaza a fost dificil de menţinut din cauza modificărilor inflamatorii locale şi a invaziei neoplazice, necesitând ambalarea regiunilor pelvine şi perineale cu bureţi hemostatici, plasturi şi tifoane sterile. După operaţie, pacienta a fost transferată la unitatea de terapie intensivă din cauza instabilităţii respiratorii, necesitând ventilaţie mecanică. În primele 24 de ore postoperator, pacienta a necesitat o reintervenţie urgentă din cauza hemoragiei continue. În ciuda unei căutări exhaustive, nu a fost localizată nicio sursă identificabilă de sângerare. Au fost aplicaţi agenţi hemostatici sub formă de bureţi şi plasturi şi a fost efectuată

reambalarea regiunilor pelvine și perineale pentru a controla hemoragia. La patruzeci și opt de ore după procedură, pacienta și-a recăpătat conștiința și a prezentat tranzit intestinal la nivelul colostomei. Aceasta era stabilă hemodinamic și folosea o mască de oxigen facial pentru suport respirator. Funcția motorie a membrelor superioare a fost parțial restaurată, permițându-i să manipuleze obiecte cu mâinile. Sensibilitatea a fost prezentă la nivelul extremităților inferioare, deși funcția motorie a rămas compromisă. Pansamentul abdominal a fost extras în a treia zi postoperatorie, cu înlocuirea concomitentă a celui perineal. Acest pansament perineal a fost ulterior îndepărtat în a șasea zi postoperatorie și înlocuit cu tifon steril. Terapia sistemică cu antibiotice a fost redusă, în paralel cu recuperarea incrementală a funcției motorii inferioare a extremităților inferioare. Până în a șaptea zi postoperatorie, pacienta și-a recăpătat capacitatea de a-și mișca picioarele. Evaluările neurochirurgicale și neurologice ulterioare au delimitat nevoile terapeutice în curs de desfășurare și au urmărit recuperarea neurologică progresivă a pacientului. Din păcate, pacienta a cedat brusc în a 25-a zi după internare, datorită unui stop cardiorespirator, probabil secundar unei embolii pulmonare. O examinare post-mortem nu a fost efectuată, deoarece legislația a permis rudelor pacientului să renunțe la această procedură. Anterior decesului, pacienta a recuperat în cea mai mare parte funcția motorie a extremităților superioare și a prezentat capacitatea de mișcare a piciorului și flexia susținută a genunchiului, dar nu a fost capabilă să stea în picioare sau să meargă. Raportul anatomo-patologic a arătat cancer rectal stadiul IV A cu T4bN2bLV2Pn1M1aR1 (**Eroare! Fără sursă de referință.**, **Eroare! Fără sursă de referință.**).

5.5 Discuții

Apariția pneumocefaliei și a pneumorahiei, definite ca prezența aerului în bolta craniană și canalul spinal, oferă un tablou clinic complex cu diverse fundamente etiologice [41]. Cazurile actuale prezintă confluența acestor fenomene cu alte afecțiuni medicale severe, cum ar fi carcinomul rectal avansat local, diverticulita și abcesele presacrate, complicând și mai mult luarea deciziilor diagnostice și terapeutice. Două căi principale pot facilita intrarea aerului în aceste structuri neuronale: o breșă în teaca nervului dural a plexului nervului sacral și plexurile venoase presacrale [42,43]. Prima a fost descrisă ca o complicație mai puțin frecventă în contextul adenocarcinoamelor rectale metastatice cu eroziune osoasă adiacentă. Această breșă

permite aerului să se infiltreze în spațiile subarahnoide atât ale cavităților craniene, cât și ale coloanei vertebrale.

Peisajul diagnostic pentru pneumorahie este în continuă evoluție, cu modalități avansate de imagistică ce oferă perspective fără precedent asupra acestui fenomen rar, dar semnificativ din punct de vedere clinic. Tomografia computerizată (CT) rămâne standardul de aur pentru diagnosticarea PR, având în vedere sensibilitatea și specificitatea sa ridicată în detectarea chiar și a urmelor de aer în canalul spinal. Mai mult, scanările CT oferă detalii anatomice valoroase care pot fi critice pentru planificarea chirurgicală și pentru recunoașterea etiologiilor potențiale, cum ar fi breșe în dura sau anomalii vasculare [44]. Cu toate acestea, utilitatea imagisticii prin rezonanță magnetică nu trebuie neglijată. Deși, în general, este mai puțin sensibil decât CT pentru detectarea aerului, RMN-ul oferă un contrast superior al țesuturilor moi și poate fi de neprețuit pentru identificarea anomaliilor concomitente, cum ar fi compresia măduvei spinării sau patologia intramedulară.

În plus, RMN-ul prezintă mai puține riscuri legate de expunerea la radiații, o considerație non-trivială în anumite populații, cum ar fi femeile însărcinate și pacienții pediatrici [45]. RMN-ul poate prezice dificultățile locale și provocările anatomice la pacienții cu cancer colorectal, atât pentru chirurgia deschisă, cât și pentru cea minim invazivă, prin aproximarea dimensiunii structurilor mezorectului și osoase [46]. Există lucrări care tind să favorizeze abordarea robotică pentru cancerul rectal, în special pentru cazurile dificile cu pelvis îngust, indice de masă corporală ridicat și/sau sex masculin, dar acest lucru necesită competență în chirurgia minim invazivă și un chirurg experimentat, iar în cazul nostru, nu puteam risca introducerea suplimentară de aer în coloana vertebrală prin insuflarea pneumoperitoneului [47].

În ciuda acestor tehnici avansate de imagistică, provocările diagnostice persistă, în special în contextul patologiilor coexistente, cum ar fi tumorile sau infecțiile, care pot ascunde prezentarea. O abordare multidisciplinară, care încorporează atât evaluări radiologice, cât și clinice, este, prin urmare, esențială pentru diagnosticarea precisă și gestionarea ulterioară [41,48]. Pe scurt, în timp ce CT rămâne modalitatea imagistică primară pentru diagnosticarea PR, rolul RMN este din ce în ce mai recunoscut, iar o strategie de diagnostic nuanțată, individualizată este esențială pentru îngrijirea optimă a pacientului, așa cum se vede în

revizuirea noastră; studii mai recente au folosit ambele metode [49,50]. Procedura Hartmann a fost utilizată în toate cazurile. Această procedură are mai multe avantaje - în timp ce îndepărtează partea afectată a intestinului, scade posibilitatea unei fistule anastomotice care reprezintă o ameninţare la adresa vieţii pacientului după operaţie, un aspect foarte important pentru acei pacienţi cu insuficienţă neurologică severă. Niciunul dintre studiile identificate nu a menţionat o inversare a procedurii. Studii recente evidenţiază o rată variabilă a inversărilor procedurii Hartmann, variind între 17% (colostomie pentru ischemie intestinală) şi 85% (colostomie după traumatisme). Aceste procente subliniază natura multifactorială a luării deciziilor în chirurgia colorectală. Factorii care influenţează aceste rate includ comorbidităţile pacientului, vârsta, severitatea iniţială a bolii şi complicaţiile postoperatorii. Literatura de specialitate indică, de asemenea, progrese în tehnicile chirurgicale şi îngrijirea postoperatorie, influenţând potenţial aceste rate. Cu toate acestea, decizia de inversare este complexă, necesitând o analiză echilibrată a riscurilor şi beneficiilor. Această variabilitate a ratelor de inversare subliniază necesitatea unei evaluări individualizate a pacientului şi a unei abordări nuanţate a îngrijirii chirurgicale post-colorectale [51]. Unul dintre motivele rezultatului cazului nostru ar putea fi amplitudinea intervenţiei chirurgicale, complicaţiile postoperatorii şi prezenţa cancerului avansat, deoarece toate celelalte cazuri au implicat o boală benignă sau o perioadă lungă de timp după operaţia primară de cancer. Având în vedere aceste etiologii şi căi multiple de intrare a aerului, cazurile subliniază importanţa unei abordări nuanţate, multidisciplinare, care implică gastroenterologie, neurochirurgie, oncologie şi boli infecţioase pentru un management optim. Monitorizarea simptomelor neurologice subtile rămâne crucială, deoarece acestea pot servi drept indicatori timpurii pentru intervenţia imediată, evitând potenţial compromiterea neurologică ulterioară. Această complexitate clinică este amplificată şi mai mult atunci când PR şi pneumocefalia apar în contextul unor afecţiuni sistemice severe, cum ar fi malignitatea şi sepsisul. Prin urmare, descoperirile noastre nu numai că contribuie la creşterea cantităţii de literatură, ci şi la creşterea gradului de conştientizare a factorilor de risc pentru aceste afecţiuni, în special atunci când sunt complicate de malignitate şi infecţie.

5.6 Concluzii

Cazul nostru a prezentat mai multe caracteristici unice care au complicat formularea unei traiectorii simple de tratament, inclusiv carcinomul rectal avansat local, starea clinică

generală influențată a pacientului și debutul insidios al simptomelor neurologice. În timp ce am reușit să atenuăm faza acută a bolii, pacientul a cedat în cele din urmă complicațiilor sistemice.

6. DISCUȚII GENERALE

Această teză abordează provocările și adaptările necesare în managementul cancerului colorectal în contextul unei crize medicale globale, accentuând impactul pandemiei COVID-19 asupra sistemelor de sănătate. Pandemia a necesitat o realocare semnificativă de resurse și personal, creând provocări majore în îngrijirea medicală, inclusiv în tratamentul cancerului colorectal. Conform studiilor consultate, s-a identificat că o întârziere de peste 40 de zile în intervenția chirurgicală poate scădea rata de supraviețuire la cinci ani pentru cancerul colorectal în stadiul III, în timp ce întârzieri de până la două-trei luni pentru stadiile I-II nu au arătat modificări semnificative în supraviețuire [52].

În cadrul unui studiu retrospectiv efectuat la Clinica de Chirurgie II a SCJUT, s-a observat o cohortă mică de pacienți cu CRC în stadii incipiente. Aceasta a generat întrebări despre posibilitatea utilizării radioterapiei ca alternativă viabilă pentru pacienții cu stadiul T1-T2 de cancer rectal. Analiza literaturii și meta-analizelor a indicat rate de supraviețuire globală la cinci ani de 73% și 61%, respectiv, pentru pacienții tratați prin radioterapie, sugerând că aceasta poate diminua presiunea pe sălile de operație și poate oferi o opțiune eficientă, mai ales în contextul întârzierilor tratamentului chirurgical care ar putea accelera progresia bolii [10,53,54].

Deși recomandările NCCN spun că înlocuirea intervenției chirurgicale cu radio și chimioterapia nu reprezintă o soluție viabilă, realocarea pacienților către centre cu mai multe resurse și expertiză fiind cea mai bună abordare, în specificul arealului nostru, unde situația de calamitate a blocat aproape complet activitatea în sălile de chirurgie, putem reconsidera tratamentul astfel încât să reducem progresia bolii.

Studiul a evidențiat, de asemenea, că existența centrelor de radioterapie cu experiență în cancerul rectal oferă o soluție promițătoare pentru gestionarea acestor pacienți, în special când contraindicațiile anestezice fac chirurgia o opțiune de rezervă. O analiză suplimentară a datelor a relevat o corelație între indicele de masă corporală (IMC), genul, vârsta și riscul crescut de cancer rectal, sugerând necesitatea prioritizării pacienților cu IMC de 30 sau mai mare pentru

efectuarea endoscopiei digestive inferioare, aceasta fiind o strategie cheie în îmbunătățirea ratei de succes a programelor de screening.

In ceea ce priveste stadiul IV tumoral, unde s-au constatat modificari semnificative statistic (12% in 2019 fata de 12.5% in 2020 si 25% in 2021, cu un p=0.038), atitudinea terapeutica unanim acceptata in majoritatea cazurilor este terapia sistemica urmata sau nu de interventia chirurgicala [55,56], in cazurile cu intentie de curabilitate . In acest scenariu dat al pacientului, efectuarea de proceduri oncologice inainte de momentul interventiei chirurgicale poate aduce un plus in managementul pacientului, prin o mai buna organizare a logisticii necesare exciziei tumorale si a metastazelor.

Contextul pandemiei a adus în discuție și necesitatea reconsiderării practicilor de screening, întrebându-se dacă ar fi suficientă efectuarea unei rectosigmoidoscopii după descoperirea unui cancer rectal, sau dacă circumstanțele medicale de urgență impun realizarea unei colonoscopii totale.

Provocarea dată de pandemie a inițiat discuții privind managementul resurselor și timpului de așteptare pentru intervențiile chirurgicale, în special în fazele avansate ale pandemiei când resursele erau direcționate către pacienții COVID-19 pozitivi. Aceasta a ilustrat necesitatea dezvoltării și aplicării strategiilor eficiente pentru gestionarea pacienților cu CRC în situații de criză, pentru a maximiza utilizarea resurselor și a asigura o îngrijire optimă.

O meta analiza efectuata in 2021 de catre Pararas N. [57] a aratat ca de-a lungul perioadei pandemice si prepandemice stadiul T3 al CRC a fost cel mai frecvent intalnit, comparativ cu studiul efectuat in teza noastra. Mai mult, numarul de cazuri de chirurgie minim invaziva nu a diferit statistic semnificativ intre cele 2 grupuri de pacienti studiate, respectiv grupul de pacienti cu CRC prepandemic versus pandemic; [57] in paralel, cazurile de tumora Tis- T1 nu au prezentat nici ele diferente semnificative statistic, ceea ce ne poate duce la concluzia ca in situatia data, povara asupra salilor de chirurgie poate fi scazuta,cu directionarea cazurilor catre echipe multidisciplinare formate din gastroenterolog, radioterapeut, oncolog.

În ceea ce privește stadiul III, cel mai frecvent întâlnit în cele două studii, trialul FOxTROT a arătat că 6 săptămâni de chimioterapie preoperatorie urmate de 18 săptămâni de chimioterapie adjuvantă au demonstrat o scădere tumorală semnificativă și o supraviețuire mai bună pe termen lung [58].

Terapia neoadjuvantă totală, o combinație de chimioradioterapie utilizată pentru stadiul II/III în cancerul rectal, a demonstrat rezultate cu un răspuns complet de până la 38% [59]. În cadrul bazelor de date colectate în această teză, s-a observat că stadiul II-III reprezintă cele mai multe cazuri de CRC, atât în perioada prepandemică, cât și în perioada pandemică, incluzând pacienți care au suferit intervenții chirurgicale și pacienți tratați exclusiv oncologic. Dintre pacienții cu intervenții chirurgicale, mai puțin de 10% au beneficiat de radio sau chimioterapie.

Putem concluziona că, pentru această categorie de pacienți, efectuarea unor proceduri de radiochimioterapie nu numai că ar putea aduce un avantaj în amânarea intervenției chirurgicale, dar ar putea, de asemenea, să ducă la rezultate mai bune pe termen lung în termeni de supraviețuire.

În ceea ce privește localizarea la nivel colorectal și împărțirea în cancer rectal, cancer la nivelul colonului drept și cancer la nivelul colonului stâng, observăm din studiul nostru că există o asociere statistică semnificativă doar între IMC, cancerul rectal și vârstă. De-a lungul cercetării, nu au existat diferențe semnificative statistic de-a lungul celor 7 ani (2016-2023) în ceea ce privește localizarea CRC, în concordanță cu metaanaliza lui Pararas et al., care demonstrează că nu există o diferență semnificativă (P semnificativ) între tumorile descoperite pe colonul drept și cele pe colonul stâng în situațiile pre- și pandemice [57]. Acest lucru susține în continuare ipoteza și strategia necesității unei colonoscopii totale efectuate în orice circumstante, la populatia de risc.

Testul FOBT efectuat ca si metoda de screening poate reduce incidenta CRC cu 20% la 18 ani de urmarire [60]. Testul FIT, cu o senzitivitate de 91% si o specificitate de 90% rezultatate dintr- o metaanaliza [61] este superior FOBT atat datorita rezultatelor cat si pregatirii, fiind utilizat insa in tara noastra mult mai putin ca si primul. In situatia data de provocarea extrema in medicina de calamitate, cum ar fi in cazul nostru Pandemia Covid 19, aceste teste din materiile fecale cu un rezultat negativ, la nivel de recomandare trebuie repetate peste 1 an, timp in care conditiile de presiune din sistemul sanitar se pot diminua, asigurand astfel accesul pacientilor la gold standardul diagnosticarii, colonoscopia, ce permite detectia si extractia polipilor, cu protectia pe termen lung anti CRC [62–64].

O alternativa in cazurile in care nu se poate efectua colonoscopia o reprezinta Colono-CT, metoda ce are o senzitivitate intre 67%-94% pentru leziunile ≥10 mm si specificitate de

86%-98% [65,66]. Aceasta tehnica este operator dependenta, dar principalul avantaj il reprezinta utilizarea de mai putine resurse umane, cum ar fi medicul anestezist. In conditiile unei provocari in diagnosticul CRC, reprezinta o solutie de rezerva viabila, cu mentiunea ca un rezultat pozitiv ar impune efectuarea unei colonoscopii si preluare de biopsii. Se emite intrebarea: ne putem baza pe acest rezultat pentru a interveni chirurgical? In ipoteza in care efectuarea unei colonoscopii de confirmare ar putea fi amanata cu mai mult de 6-8 saptamani [10], progresia tumorala ar putea escalada stadiul tumoral si beneficiul chirurgical nu ar mai fi cel scontat.

Deşi este relativ recent introdus în diagnosticul cancerului colorectal (CRC), biomarkerul sangvin Septin 9 metilat poate depista CRC în stadiile timpurii. Conform unor metaanalize, acesta prezintă o senzitivitate de 62% și o specificitate de 90% [67]. În cazul unui rezultat pozitiv al testului pentru biomarkerul Septin 9 metilat, se impune efectuarea unei colonoscopii. Cu toate acestea, provocarea în diagnosticul cancerului colorectal (CRC) rămâne sub responsabilitatea endoscopistului. În caz de circumstanţe excepţionale, testul endoscopic poate fi înlocuit cu imagistica de înaltă rezonanţă, reducând astfel presiunea asupra medicului gastroenterolog.

Prezentarea cazului de pneumorahie la un pacient cu cancer rectal serveşte ca un semnal de alarmă cu privire la posibilele complicaţii ale bolii. Acest scenariu are scopul de a creşte gradul de conştientizare în rândul comunităţii medicale şi de a sublinia importanţa prezentării la medic.

Studiul a evidenţiat, de asemenea, că existenţa centrelor de radioterapie cu experienţă în tratamentul cancerului rectal oferă o soluţie promiţătoare pentru gestionarea acestor pacienţi, mai ales atunci când contraindicaţiile anestezice fac chirurgia o opţiune de rezervă. O analiză suplimentară a datelor a relevat o corelaţie între indicele de masă corporală (IMC), genul, vârsta şi riscul crescut de cancer rectal. Aceasta sugerează necesitatea prioritizării pacienţilor cu un IMC de 30 sau mai mare pentru efectuarea endoscopiei digestive inferioare, această fiind o strategie cheie în îmbunătăţirea ratei de succes a programelor de screening.

Contextul pandemiei a subliniat necesitatea reconsiderării practicilor de screening, întrebându-se dacă ar fi suficientă efectuarea unei rectosigmoidoscopii după descoperirea unui cancer rectal, sau dacă circumstanţele medicale de urgenţă impun realizarea unei colonoscopii totale.

Criza COVID-19 a inițiat discuții privind managementul resurselor și timpul de așteptare pentru intervențiile chirurgicale, în special în fazele avansate ale pandemiei când resursele erau direcționate către pacienții COVID-19 pozitivi. Aceasta a ilustrat necesitatea dezvoltării și aplicării strategiilor eficiente pentru gestionarea pacienților cu CRC în situații de criză, pentru a maximiza utilizarea resurselor și a asigura o îngrijire optimă.

Această cercetare subliniază importanța detectării precoce a cancerului. Conform datelor GLOBOCAN, în 2020, prevalența globală a cancerului a atins 19,3 milioane de cazuri noi și 10 milioane de decese, iar prevalența pe cinci ani a persoanelor care trăiesc după un diagnostic de cancer a fost estimată la 50,6 milioane [68],[69]. Participarea la screening și prezentarea promptă la medic în cazul simptomelor suspecte sunt esențiale pentru îmbunătățirea ratelor de supraviețuire, reducerea morbidității tratamentului și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

În concluzie, teza propune adaptarea continuă a strategiilor de tratament și screening în contextul schimbărilor din sistemele de sănătate induse de crize medicale, pentru a asigura o gestionare eficientă și eficace a pacienților cu cancer colorectal. Aceste abordări, validate prin cercetare și practică, sunt esențiale pentru a răspunde provocărilor emergente și pentru a optimiza rezultatele pe termen lung în oncologia colorectală.

ORIGINALITATEA TEZEI

Această lucrare cuprinde patru articole acceptate în reviste indexate ISI.

Au fost realizate două baze de date, una în cadrul SCJUT Pius Brânzeu și alta în cadrul Asociației OncoHelp.

S-au folosit două tipuri de studii: un studiu transversal și un altul retrospectiv.

S-au utilizat loturi heterogene de pacienți, în perioade diferite de timp, pentru o analiză cât mai clară a informațiilor.

Pentru articolul de review, au fost incluse aproximativ 83 de articole, necesitând accesarea a cel puțin șase baze de date internaționale pentru căutarea articolelor.

CONCLUZII FINALE

Medicina de catastrofă prezintă o situaţie reală care poate interveni oricând, necesitând existenţa unor protocoale bine stabilite ce pot fi implementate rapid în orice unitate medicală.

Pandemia SARS-CoV-2 nu a determinat o creştere semnificativă a stadiilor avansate ale cancerului colorectal.

Studiile nu au găsit asocieri clare între variabile precum BMI, stadiul TNM şi tipul de intervenţie chirurgicală sau non-chirurgicală, dar în contextul pandemiei, unele cazuri bine selectate pot beneficia de alternative la practica standard TME.

Sunt necesare studii şi tehnici noi pentru a optimiza tratamentul CRC în orice scenariu, inclusiv în situaţii de catastrofă.

BIBLIOGRAFIE

1. Ionescu, V.A.; Gheorghe, G.; Bacalbasa, N.; Chiotoroiu, A.L.; Diaconu, C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (Kaunas)* **2023**, *59*, 1646, doi:10.3390/medicina59091646.
2. Zhao, W.; Jin, L.; Chen, P.; Li, D.; Gao, W.; Dong, G. Colorectal Cancer Immunotherapy-Recent Progress and Future Directions. *Cancer Lett* **2022**, *545*, 215816, doi:10.1016/j.canlet.2022.215816.
3. Correlation between Serum Tryptase, Mast Cells Positive to Tryptase and Microvascular Density in Colo-Rectal Cancer Patients: Possible Biological-Clinical Significance | PLOS ONE Available online: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0099512 (accessed on 12 February 2024).
4. El Sissy, C.; Kirilovsky, A.; Van den Eynde, M.; Muşină, A.-M.; Anitei, M.-G.; Romero, A.; Marliot, F.; Junca, A.; Doyen, J.; Mlecnik, B.; et al. A Diagnostic Biopsy-Adapted Immunoscore Predicts Response to Neoadjuvant Treatment and Selects Patients with Rectal Cancer Eligible for a Watch-and-Wait Strategy. *Clinical Cancer Research* **2020**, *26*, 5198–5207, doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0337.
5. Lee, E.S.; Kim, M.J.; Park, S.C.; Hur, B.Y.; Hyun, J.H.; Chang, H.J.; Baek, J.Y.; Kim, S.Y.; Kim, D.Y.; Oh, J.H. Magnetic Resonance Imaging-Detected Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer before and after Preoperative Chemoradiotherapy: Diagnostic Performance and Prognostic Significance. *Eur Radiol* **2018**, *28*, 496–505, doi:10.1007/s00330-017-4978-6.
6. Bae, J.S.; Kim, S.H.; Hur, B.Y.; Chang, W.; Park, J.; Park, H.E.; Kim, J.H.; Kang, H.-J.; Yu, M.H.; Han, J.K. Prognostic Value of MRI in Assessing Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: Multi-Readers' Diagnostic Performance. *Eur Radiol* **2019**, *29*, 4379–4388, doi:10.1007/s00330-018-5926-9.
7. Schlijper, R.C.J.; Grutters, J.P.C.; Houben, R.; Dingemans, A.-M.C.; Wildberger, J.E.; Raemdonck, D.V.; Cutsem, E.V.; Haustermans, K.; Lammering, G.; Lambin, P.; et al. What to Choose as Radical Local Treatment for Lung Metastases from Colo-Rectal Cancer: Surgery or Radiofrequency Ablation? *Cancer Treatment Reviews* **2014**, *40*, 60–67, doi:10.1016/j.ctrv.2013.05.004.
8. Yu, X.; Song, W.; Guo, D.; Liu, H.; Zhang, H.; He, X.; Song, J.; Zhou, J.; Liu, X. Preoperative Prediction of Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: Comparison of the Diagnostic Efficacy of Radiomics Models and Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Frontiers in Oncology* **2020**, *10*.
9. Rottoli, M.; Gori, A.; Pellino, G.; Flacco, M.E.; Martellucci, C.; Spinelli, A.; Poggioli, G.; COVID–Colorectal Cancer (CRC) Study Group Colorectal Cancer Stage at Diagnosis Before vs During the COVID-19 Pandemic in Italy. *JAMA Netw Open* **2022**, *5*, e2243119, doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.43119.
10. Grass, F.; Behm, K.T.; Duchalais, E.; Crippa, J.; Spears, G.M.; Harmsen, W.S.; Hübner, M.; Mathis, K.L.; Kelley, S.R.; Pemberton, J.H.; et al. Impact of Delay to Surgery on Survival in Stage I-III Colon Cancer. *European Journal of Surgical Oncology* **2020**, *46*, 455–461, doi:10.1016/j.ejso.2019.11.513.
11. Tirnea, L.; Bratosin, F.; Vidican, I.; Cerbu, B.; Turaiche, M.; Timircan, M.; Margan, M.-M.; Marincu, I. The Efficacy of Convalescent Plasma Use in Critically Ill COVID-19 Patients. *Medicina* **2021**, *57*, 257, doi:10.3390/medicina57030257.

12. Citu, I.M.; Citu, C.; Gorun, F.; Motoc, A.; Gorun, O.M.; Burlea, B.; Bratosin, F.; Tudorache, E.; Margan, M.-M.; Hosin, S.; et al. Determinants of COVID-19 Vaccination Hesitancy among Romanian Pregnant Women. *Vaccines* **2022**, *10*, 275, doi:10.3390/vaccines10020275.

13. Citu, I.M.; Citu, C.; Gorun, F.; Sas, I.; Tomescu, L.; Neamtu, R.; Motoc, A.; Gorun, O.M.; Burlea, B.; Bratosin, F.; et al. Immunogenicity Following Administration of BNT162b2 and Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccines in the Pregnant Population during the Third Trimester. *Viruses* **2022**, *14*, 307, doi:10.3390/v14020307.

14. Kushi, L.H.; Doyle, C.; McCullough, M.; Rock, C.L.; Demark-Wahnefried, W.; Bandera, E.V.; Gapstur, S.; Patel, A.V.; Andrews, K.; Gansler, T. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer with Healthy Food Choices and Physical Activity. *CA Cancer Journal for Clinicians* **2012**, *62*, 30–67, doi:10.3322/caac.20140.

15. Rosen, R.D.; Sapra, A. TNM Classification. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2024.

16. Histological Grading in Colorectal Cancer: New Insights and Perspectives. *Histology and Histopathology* **2015**, 1059–1067, doi:10.14670/HH-11-633.

17. Palmer, A.K.; Jensen, M.D. Metabolic Changes in Aging Humans: Current Evidence and Therapeutic Strategies. *J Clin Invest* **2022**, *132*, e158451, doi:10.1172/JCI158451.

18. Takebe, N.; Tanno, K.; Ohmomo, H.; Hangai, M.; Oda, T.; Hasegawa, Y.; Takanashi, N.; Sasaki, R.; Shimizu, A.; Sasaki, A.; et al. Weight Gain After 20 Years of Age Is Associated with Unfavorable Lifestyle and Increased Prevalence of Metabolic Disorders. *Diabetes Metab Syndr Obes* **2021**, *14*, 2065–2075, doi:10.2147/DMSO.S300250.

19. Spychalski, P.; Kobiela, J.; Wieszczy, P.; Kamiński, M.F.; Reguła, J. Clinical Stages of Colorectal Cancer Diagnosed in Obese and Overweight Individuals in the Polish Colonoscopy Screening Program. *United European Gastroenterol J* **2019**, *7*, 790–797, doi:10.1177/2050640619840451.

20. Kasprzak, A. The Role of Tumor Microenvironment Cells in Colorectal Cancer (CRC) Cachexia. *Int J Mol Sci* **2021**, *22*, 1565, doi:10.3390/ijms22041565.

21. The Genomics of Colorectal Cancer in Populations with African and European Ancestry | Cancer Discovery | American Association for Cancer Research Available online: https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/5/1282/694522/The-Genomics-of-Colorectal-Cancer-in-Populations (accessed on 22 April 2024).

22. Ribeiro, M.S.; Wallace, M.B. Endoscopic Treatment of Early Cancer of the Colon. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* **2015**, *11*, 445–452.

23. Delibegovic: Introduction to Total Mesorectal Excision - Google Academic Available online: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Introduction+to+Total+Mesorectal+Excision&author=Delibegovic,+S.&publication_year=2017&journal=Med.+Arch.&volume=71&pages=434&doi=10.5455/medarh.2017.71.434-438 (accessed on 22 April 2024).

24. Seow-En, I.; Chen, W.T.-L. Laparoscopic Abdominoperineal Resection. In *Mastering Endo-Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery: ELSA Manual*; Lomanto, D., Chen, W.T.-L., Fuentes, M.B., Eds.; Springer Nature: Singapore, 2023; pp. 525–536 ISBN 978-981-19375-5-2.

25. Koedam, T.W.A.; van Ramshorst, G.H.; Deijen, C.L.; Elfrink, A.K.E.; Meijerink, W.J.H.J.; Bonjer, H.J.; Sietses, C.; Tuynman, J.B. Transanal Total Mesorectal Excision (TaTME) for Rectal Cancer: Effects on Patient-Reported Quality of Life and Functional Outcome. *Tech Coloproctol* **2017**, *21*, 25–33, doi:10.1007/s10151-016-1570-z.

26. Moon, J.Y.; Lee, M.R.; Ha, G.W. Long-Term Oncologic Outcomes of Transanal TME Compared with Transabdominal TME for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Endosc* **2022**, *36*, 3122–3135, doi:10.1007/s00464-021-08615-7.

27. Curraj, E.; Carlier, F.M.; Dumonceaux, M.; Evrard, P.; Rondelet, B.; Devogelaer, J.-P.; Boutsen, Y. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in a Belgian Cohort of Lung Transplant Candidates: The PROgres Study. *Swiss Med. Wkly* **2023**, *153*, 4S.

28. Kichler, A.J.; Diehl, D.L. Wide-Field Endoscopic Mucosal Resection of Laterally Spreading Rectal Tumors Using a Multiband Ligation Endoscopic Mucosal Resection Technique. *VideoGIE* **2022**, *7*, 53–57, doi:10.1016/j.vgie.2021.10.010.

29. Althumairi, A.A.; Gearhart, S.L. Local Excision for Early Rectal Cancer: Transanal Endoscopic Microsurgery and Beyond. *Journal of Gastrointestinal Oncology* **2015**, *6*, doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.022.

30. Emolo, J.; Ramos-Delgado, D.; Sands, D.R. When Is Transanal Endoscopic Surgery Appropriate? *Surg Oncol* **2022**, *43*, 101773, doi:10.1016/j.suronc.2022.101773.

31. Gong, L.; Zhang, Y.; Liu, C.; Zhang, M.; Han, S. Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *496 International Journal of Nanomedicine* **2021**, *16*, 1083–1102.

32. Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy | IJN Available online: https://www.dovepress.com/application-of-radiosensitizers-in-cancer-radiotherapy-peer-reviewed-fulltext-article-IJN (accessed on 22 April 2024).

33. Feeney, G.; Sehgal, R.; Sheehan, M.; Hogan, A.; Regan, M.; Joyce, M.; Kerin, M. Neoadjuvant Radiotherapy for Rectal Cancer Management. *World Journal of Gastroenterology* **2019**, *25*, 4850–4869, doi:10.3748/wjg.v25.i33.4850.

34. Gao, P.; Huang, X.; Song, Y.; Sun, J.; Chen, X.; Sun, Y.; Jiang, Y.; Wang, Z. Impact of Timing of Adjuvant Chemotherapy on Survival in Stage III Colon Cancer: A Population-Based Study. *BMC Cancer* **2018**, *18*, 234, doi:10.1186/s12885-018-4138-7.

35. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients with Endometrial Carcinoma | International Journal of Gynecologic Cancer Available online: https://ijgc.bmj.com/content/31/1/12 (accessed on 22 April 2024).

36. Gamboa, A.C.; Lee, R.M.; Maithel, S.K. The Role of Radiation for Pancreatic Adenocarcinoma 2020, *3*, 72–80.

37. Cancers | Free Full-Text | Challenges and Therapeutic Opportunities in the dMMR/MSI-H Colorectal Cancer Landscape Available online: https://www.mdpi.com/2072-6694/15/4/1022 (accessed on 22 April 2024).

38. Saberzadeh-Ardestani, B.; Jones, J.C.; Hubbard, J.M.; McWilliams, R.R.; Halfdanarson, T.R.; Shi, Q.; Sonbol, M.B.; Ticku, J.; Jin, Z.; Sinicrope, F.A. Association Between Survival and Metastatic Site in Mismatch Repair–Deficient Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Pembrolizumab. *JAMA Network Open* **2023**, *6*, e230400, doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.0400.

39. New Standard of Care for Early dMMR/MSI-H Colorectal Cancer? Available online: https://www.medscape.com/viewarticle/987012 (accessed on 22 April 2024).

40. Final Overall Survival for the Phase III KN177 Study: Pembrolizumab versus Chemotherapy in Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient (MSI-H/dMMR) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). | Journal of Clinical Oncology Available online: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3500 (accessed on 22 April 2024).

41. Oertel, M.F.; Korinth, M.C.; Reinges, M.H.T.; Krings, T.; Terbeck, S.; Gilsbach, J.M. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Pneumorrhachis. *Eur Spine J* **2006**, *15*, 636–643, doi:10.1007/s00586-006-0160-6.

42. Batson, O.V. The Vertebral Vein System. Caldwell Lecture, 1956. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **1957**, *78*, 195–212.

43. Willheim, K.; Jurjevic, A.; Tomic, Z. Pneumocephalus as a Complication of Metastases and Eroding Infection in the Sacral Region. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **1998**, *64*, 136–137, doi:10.1136/jnnp.64.1.136.

44. Oertel: Pneumorrhachis - Google Academic Available online: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Pneumorrhachis&author=Oertel,+M.F.&author=Korinth,+M.C.&author=Truong,+H.T.&publication_year=2004&journal=Neuroradiology&volume=46&pages=S171 (accessed on 23 April 2024).

45. Santiago, F.R.; Ramos-Bossini, A.J.L.; Wáng, Y.X.J.; Barbero, J.P.M.; Espinosa, J.G.; Martínez, A.M. The Value of Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography in the Study of Spinal Disorders. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* **2022**, *12*, 3947986–3943986, doi:10.21037/qims-2022-04.

46. Ferenc, T.; Popić, J.; Vidjak, V. Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Malignant Gynaecological Tumours. *Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis* **2022**, *58*, 100–112, doi:10.21860/medflum2022_275127.

47. Pan, J.; Wang, B.; Feng, Z.; Sun, Z.; Xia, C.; Zhang, Q.; Ren, S. Robotic versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision for Mid-Low Rectal Cancer with Difficult Anatomical Conditions. *Asian Journal of Surgery* **2022**, *45*, 2725–2732, doi:10.1016/j.asjsur.2022.01.026.

48. Shetty, S.; Aw, J.; Cook, C. Pneumocephalus as a Complication of Diverticulitis. *British Journal of Radiology* **2007**, *80*, e301–e304, doi:10.1259/bjr/20935250.

49. Warsi, A.A.; Mukherjee, S.; Armstrong, C.P. Pneumospine and Pneumocranium – an Unusual Complication of Anastomotic Leak: A Case Report. *Colorectal Disease* **2010**, *12*, 380–381, doi:10.1111/j.1463-1318.2009.01805.x.

50. Amit, A.; Toll, E.C.; Siddique, S.; Nelson, R.J. Pneumorrhachis with Pneumocranium: An Unusual Complication of Intra-Abdominal Sepsis. *British Journal of Neurosurgery* **2011**.

51. Katsura, M.; Fukuma, S.; Chida, K.; Saegusa, Y.; Kanda, S.; Kawasaki, K.; Tsuzuki, Y.; Ie, M. Which Factors Influence the Decision to Perform Hartmann's Reversal in Various Causative Disease Situations? A Retrospective Cohort Study between 2006 and 2021. *Colorectal Disease* **2023**, *25*, 305–314, doi:10.1111/codi.16364.

52. O'Leary, M.P.; Choong, K.C.; Thornblade, L.W.; Fakih, M.G.; Fong, Y.; Kaiser, A.M. Management Considerations for the Surgical Treatment of Colorectal Cancer During the Global Covid-19 Pandemic. *Ann Surg* **2020**, *272*, e98–e105, doi:10.1097/SLA.0000000000004029.

53. Wanis, K.N.; Patel, S.V.B.; Brackstone, M. Do Moderate Surgical Treatment Delays Influence Survival in Colon Cancer? *Diseases of the Colon & Rectum* **2017**, *60*, 1241, doi:10.1097/DCR.0000000000000857.

54. Amri, R.; Bordeianou, L.G.; Sylla, P.; Berger, D.L. Treatment Delay in Surgically-Treated Colon Cancer: Does It Affect Outcomes? *Ann Surg Oncol* **2014**, *21*, 3909–3916, doi:10.1245/s10434-014-3800-9.

55. Nordlinger, B.; Sorbye, H.; Glimelius, B.; Poston, G.J.; Schlag, P.M.; Rougier, P.; Bechstein, W.O.; Primrose, J.N.; Walpole, E.T.; Finch-Jones, M.; et al. Perioperative FOLFOX4 Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC 40983): Long-Term Results of a Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology* **2013**, *14*, 1208–1215, doi:10.1016/S1470-2045(13)70447-9.

56. Nordlinger, B.; Sorbye, H.; Glimelius, B.; Poston, G.J.; Schlag, P.M.; Rougier, P.; Bechstein, W.O.; Primrose, J.N.; Walpole, E.T.; Finch-Jones, M.; et al. Perioperative Chemotherapy

with FOLFOX4 and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC Intergroup Trial 40983): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet* **2008**, *371*, 1007–1016, doi:10.1016/S0140-6736(08)60455-9.

57. Pararas, N.; Pikouli, A.; Papaconstantinou, D.; Bagias, G.; Nastos, C.; Pikoulis, A.; Dellaportas, D.; Lykoudis, P.; Pikoulis, E. Colorectal Surgery in the COVID-19 Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* **2022**, *14*, 1229, doi:10.3390/cancers14051229.

58. Seymour, M.; Morton, D. FOxTROT: An International Randomised Controlled Trial in 1052 Patients (Pts) Evaluating Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) for Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* **2019**, *37*, 3504–3504, doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504.

59. Garcia-Aguilar, J.; Chow, O.S.; Smith, D.D.; Marcet, J.E.; Cataldo, P.A.; Varma, M.G.; Kumar, A.S.; Oommen, S.; Coutsoftides, T.; Hunt, S.R.; et al. Effect of Adding mFOLFOX6 after Neoadjuvant Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer: A Multicentre, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol* **2015**, *16*, 957–966, doi:10.1016/S1470-2045(15)00004-2.

60. Mandel, J.S.; Church, T.R.; Bond, J.H.; Ederer, F.; Geisser, M.S.; Mongin, S.J.; Snover, D.C.; Schuman, L.M. The Effect of Fecal Occult-Blood Screening on the Incidence of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **2000**, *343*, 1603–1607, doi:10.1056/NEJM200011303432203.

61. Imperiale, T.F. Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Tests: Is It Time to Go Back to the Future? *Ann Intern Med* **2007**, *146*, 309–311, doi:10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00013.

62. Zauber, A.G.; Winawer, S.J.; O'Brien, M.J.; Lansdorp-Vogelaar, I.; van Ballegooijen, M.; Hankey, B.F.; Shi, W.; Bond, J.H.; Schapiro, M.; Panish, J.F.; et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med* **2012**, *366*, 687–696, doi:10.1056/NEJMoa1100370.

63. Protection from Colorectal Cancer after Colonoscopy: A Population-Based, Case-Control Study - PubMed Available online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21200035/ (accessed on 30 June 2024).

64. Brenner, H.; Hoffmeister, M.; Arndt, V.; Stegmaier, C.; Altenhofen, L.; Haug, U. Protection from Right- and Left-Sided Colorectal Neoplasms after Colonoscopy: Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst* **2010**, *102*, 89–95, doi:10.1093/jnci/djp436.

65. Colorectal Cancer: CT Colonography and Colonoscopy for Detection--Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed Available online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415247/ (accessed on 30 June 2024).

66. Halligan, S.; Altman, D.G.; Taylor, S.A.; Mallett, S.; Deeks, J.J.; Bartram, C.I.; Atkin, W. CT Colonography in the Detection of Colorectal Polyps and Cancer: Systematic Review, Meta-Analysis, and Proposed Minimum Data Set for Study Level Reporting. *Radiology* **2005**, *237*, 893–904, doi:10.1148/radiol.2373050176.

67. Jin, P.; Kang, Q.; Wang, X.; Yang, L.; Yu, Y.; Li, N.; He, Y.; Han, X.; Hang, J.; Zhang, J.; et al. Performance of a Second-Generation Methylated SEPT9 Test in Detecting Colorectal Neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol* **2015**, *30*, 830–833, doi:10.1111/jgh.12855.

68. Cancer Today Available online: https://gco.iarc.who.int/today/ (accessed on 8 April 2024).

69. Kliemann, N.; Rauber, F.; Bertazzi Levy, R.; Viallon, V.; Vamos, E.P.; Cordova, R.; Freisling, H.; Casagrande, C.; Nicolas, G.; Aune, D.; et al. Food Processing and Cancer Risk in Europe: Results from the Prospective EPIC Cohort Study. *Lancet Planet Health* **2023**, *7*, e219–e232, doi:10.1016/S2542-5196(23)00021-9.