UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„CAROL DAVILA", BUCUREŞTI
ŞCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

CORELAȚII ÎNTRE CARACTERISTICILE CLINICE, BIOLOGICE ȘI ANATOMOPATOLOGICE ȘI EVOLUȚIA POSTOPERATORIE PRECOCE ÎN CANCERUL COLONIC COMPLICAT

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR DRAGOȘ ȘERBAN

Student-doctorand:
SILAGHI ADRIAN-MARIUS

ANUL
2026

Cuprins....4
Introducere
I PARTEA GENERALĂ 14
1. Influența inflamației asupra apariției și evoluției cancerului colonic....15
2. Complicațiile evolutive ale cancerului colonic....17
2.1 Factori determinanți pentru apariția formelor complicate de cancer colonic....17
2.2 Ocluzia intestinală....19
2.3 Perforația intestinală....19
2.4 Hemoragia digestivă inferioară....20
3. Managementul chirurgical al cancerului de colon în regim de urgență.....21
3.1 Managementul tumorilor ocluzive....21
3.2 Managementul tumorilor colonice perforate....23
3.3 Managementul tumorilor hemoragice....25
4. Complicațiile postoperatorii în chirurgia cancerului colonic....27
4.1 Fistula anastomotică....27
4.2 Hemoragia la nivelul anastomozei....30
4.3 Infecțiile plăgii postoperatorii....32
4.4 Complicațiile precoce ale stomelor....35
II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ....37
5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale....38
5.1 Scopul, motivația studiului doctoral....38
5.2 Ipoteza de lucru și obiectivele specifice studiului de cercetare....39
6. Metodologia generală a cercetării....41
6.1 Considerații generale....41
6.2 Criterii de selecție a pacienților din studiu....41
6.3 Materiale și metode....43
6.4 Analiza statistică a datelor....46
7. Valoarea predictivă a parametrilor clinici și inflamatori asupra riscului de apariție a complicațiilor postoperatorii precoce în cancerul colonic complicat.....47
7.1 Introducere....47
7.2 Materiale și metodă....48
7.3 Rezultate....50
7.4 Discuții....62
8. Influența markerilor clinici și paraclinici preoperatori asupra managementului operator și asupra mortalității precoce în chirurgia cancerului colonic complicat.....69
8.1 Introducere....69
8.2 Materiale și metode....70
8.3 Rezultate....72
8.4 Discuții....89
9. Contribuții personale și concluzii....98
9.1 Contribuții personale....98

9.2 Concluzii.....101
10. Bibliografie.....106

Introducere

Cancerul colonic reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, prin incidența crescută și mortalitatea asociată. În ciuda progreselor realizate în screening, diagnostic precoce și tratament oncologic multimodal mulți pacienți continuă să se prezinte în serviciile de urgență cu forme complicate ale bolii[1]. Ocluzia intestinală, perforația tumorală asociată cu peritonită și hemoragia digestivă inferioară constituie principalele modalități de prezentare în regim de urgență și impun totodată stabilirea rapidă a unei conduite terapeutice[2].

Managementul chirurgical al cancerului colonic în regim de urgență diferă de cel electiv întrucât se bazează pe controlului rapid al ocluziei, sepsisului, hemoragiei sau instabilității hemodinamice având ca obiectiv principal salvarea vieții în detrimentul radicalității oncologice, a continuității digestive sau a calității vieții pacientului[3].

Pacienții cu cancer colonic complicat sunt frecvent vârstnici, cu multiple comorbidități la care se pot adăuga dezechilibrele hidroelectrolitice, sepsisul, insuficiențele de organ și inflamația sistemică, element central al progresiei tumorale și al carcinogenezei[4]. Cumulul acestor factori reduce rezerva fiziologică și crește riscul de complicații postoperatorii, reintervenție, spitalizare prelungită și mortalitate precoce[5].

Inflamația sistemică constituie veriga de legătură dintre carcinogeneza, progresia neoplaziei și evoluția postoperatorie, întrucât răspunsul inflamator generat atât de celulele maligne, cât și de ocluzie, ischemie, perforație, contaminare peritoneală sau sepsis poate amplifica dezechilibrul biologic al pacientului[4] și poate favoriza apariția complicațiilor postoperatorii precoce.

Deși evaluarea inflamației prin parametri biologici uzuali, precum proteina C reactivă, raportul neutrofile-limfocite, raportul plachete-limfocite și indicele inflamator sistemic, a fost studiată în cancerul colonic operat electiv și în alte neoplazii digestive, rolul acestor markeri în chirurgia de urgență a cancerului colonic complicat rămâne insuficient definit[6]. În acest context, teza de față urmărește să stabilească dacă acești parametri pot anticipa riscul de complicații postoperatorii, fistulă anastomotică și mortalitate și dacă pot contribui la individualizarea conduitei chirurgicale.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Influența inflamației asupra apariției și evoluției cancerului colonic

Dezvoltarea cancerului colonic reprezintă un proces complex, determinat de acumularea progresivă a modificărilor genetice și epigenetice, în asociere cu influența factorilor de mediu și a micromediului tumoral[7]. Transformarea malignă a epiteliului colonic implică frecvent alterarea căii de semnalizare WNT și a genei APC[8], urmată de apariția unor modificări suplimentare ale genelor KRAS, TP53 sau TGFBR2, care favorizează proliferarea, invazia locală și metastazarea[7].

Inflamația cronică poate contribui atât la inițierea carcinogenezei, cât și la supraviețuirea clonelor neoplazice. Celulele inflamatorii recrutate în micromediul tumoral eliberează citokine, factori de creștere și specii reactive de oxigen și azot, care pot produce leziuni ale ADN-ului, instabilitate genomică și modificări ale expresiei genice[9]. Cu activarea unor căi de semnalizare precum NF-κB și JAK/STAT ce stimulează proliferarea și supraviețuirea celulelor tumorale, angiogeneza, invazia tisulară și inhibarea răspunsului imun antitumoral[10].

2. Complicațiile evolutive ale cancerului colonic

O proporție importantă dintre pacienții cu cancer colonic se prezintă în serviciile de urgență cu ocluzie intestinală, perforație tumorală sau hemoragie digestivă inferioară. Apariția acestor complicații este influențată de localizarea și dimensiunea tumorii, gradul de stenozare a lumenului, extensia locală, caracteristicile histologice și întârzierea diagnosticului[11].

Ocluzia intestinală reprezintă cea mai frecventă formă de prezentare în urgență. Tumorile colonului stâng, în special cele sigmoidiene, produc mai frecvent obstrucție datorită calibrului redus al lumenului și consistenței crescute a conținutului intestinal[12]. Distensia progresivă determină tulburări hidroelectrolitice, deshidratare, translocație bacteriană și afectarea perfuziei peretelui intestinal. În formele severe pot apărea ischemia, necroza și perforația diastatică, în special la nivelul ceculuI[13].

Perforația poate surveni la nivelul tumorii sau proximal de aceasta și determină contaminare peritoneală, peritonită și sepsis. Perforația liberă este asociată cu un prognostic mai sever decât perforația localizată, deoarece produce o contaminare abdominală extinsă și o

deteriorare rapidă a stării generale[14]. În aceste cazuri, obiectivul principal al tratamentului este controlul sursei septice,în detrimentul rezecției oncologice [15].

Hemoragia digestivă inferioară poate varia de la pierderi cronice, responsabile de anemie cronică, până la hemoragii acute cu instabilitate hemodinamică. Această ultimă forma de prezentare constituie o indicație absolută pentru intervenția chirurgicală imediată dar rar este prezentă[14].

3. Managementul chirurgical al cancerului de colon în regim de urgență

Tratamentul cancerului colonic complicat trebuie individualizat în funcție de localizarea tumorii, mecanismul complicației, gradul contaminării peritoneale, stabilitatea hemodinamică, funcția organelor și de comorbiditățile pacientului. Spre deosebire de chirurgia electivă, în urgență nu este întotdeauna posibilă efectuarea unei stadializări complete sau a unei pregătiri preoperatorii adecvate[16].

Pentru tumorile obstructive ale colonului drept, hemicolectomia dreaptă cu anastomoză primară poate fi efectuată la pacienții stabili, cu perfuzie tisulară adecvată și fără contaminare peritoneală severă. În cazul tumorilor colonului stâng, opțiunile includ rezecția cu anastomoză primară, operația Hartmann, colectomia subtotală sau realizarea unei stome de derivație. Alegerea depinde de severitatea ocluziei, viabilitatea colonului proximal și riscul estimat de fistulă anastomotică[17].

Stentarea endoscopică poate fi utilizată la unii pacienți selectați cu tumori obstructive, fie cu intenție paliativă, fie ca punte către chirurgia programată. Această strategie permite decompresia colonului, corectarea dezechilibrelor biologice și efectuarea ulterioară a unei intervenții în condiții elective. Utilizarea acestei metode moderne este însă condiționată de disponibilitatea expertizei endoscopice și de evitarea perforației[18].

În perforația tumorală, atitudinea terapeutica are ca obiectiv controlul sepsisului prin rezecția segmentului afectat, lavaj și drenaj peritoneal. La pacienții instabili, cu peritonită generalizată sau insuficiență de organ, realizarea unei stome poate fi mai sigură decât anastomoza primară[19]. În hemoragia tumorală, indicația și amploarea intervenției sunt stabilite în funcție de severitatea pierderilor sanguine, posibilitatea controlului endoscopic și statusul oncologic al pacientului[17].

4. Complicațiile postoperatorii în chirurgia cancerului colonic

Chirurgia de urgență a cancerului colonic este asociată cu o rată ridicată a complicațiilor

precoce, pe fondul contaminării cavității abdominale, inflamației sistemice, dezechilibrelor metabolice și comorbidităților[20]. Principalele complicații chirurgicale sunt fistula anastomotică, infecțiile plăgii, hemoragia anastomotică și complicațiile precoce ale stomelor[16].

Fistula anastomotică reprezintă una dintre cele mai severe complicații, fiind determinată de interacțiunea dintre factorii tehnici și cei asociați pacientului. Hipoperfuzia, tratamentul vasopresor, sepsisul, obezitatea, anemia, insuficiența renală, contaminarea peritoneală și inflamația sistemică pot afecta vindecarea anastomozei[21]. Manifestările variază de la fistule cu debit redus și colecții localizate până la peritonită generalizată și insuficiență multiplă de organ[22].

Complicațiile plăgii sunt favorizate de caracterul contaminat al intervențiilor, durata operației, diabet, obezitate și statusul imunologic alterat. Acestea pot evolua de la infecții superficiale până la dehiscență fascială și eviscerație. Complicațiile precoce ale stomelor includ ischemia, necroza, retracția, hemoragia, edemul și abcesele peristomale, unele dintre acestea necesitând reintervenție[16].

Formarea unei stome secundare rezecției colonice este o varianta fezabilă, dar care se asociază cu o scădere a calității vieții pacienților și în unele cazuri cu dermatită de contact, dehiscență muco-cutanată și ischemie a segmentului intestinal. Toate acestea sunt grevate de costuri suplimentare și risc crescut de reintervenție[23].

II. PARTEA SPECIALĂ. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

5. Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării

Scopul general al cercetării a fost evaluarea capacității unor parametri clinici, biologici, inflamatori și anatomopatologici de a anticipa evoluția postoperatorie precoce a pacienților operați în regim de urgență pentru cancer colonic complicat. Un obiectiv suplimentar a fost reprezentat de investigarea utilității acestor parametri în procesul decizional intraoperator, în special în alegerea între realizarea unei anastomoze primare și formarea unei stome.

Ipoteza de lucru a pornit de la relația bidirecțională dintre inflamație și carcinogeneză. Inflamația poate participa la inițierea și progresia neoplaziei, iar tumora, împreună cu complicațiile sale evolutive, poate genera un răspuns inflamator sistemic intens. S-a presupus că valorile crescute ale markerilor inflamatori preoperatori, precum proteina C reactivă, raportul neutrofile-limfocite, raportul plachete-limfocite și indicele inflamator sistemic sunt asociate cu

prezența comorbidităților, disfuncțiilor de organ și a formelor clinice severe. Se corelează astfel cu o frecvență mai mare a complicațiilor postoperatorii, cu o severitate crescută a acestora și cu o mortalitate mai ridicată. Totodată, s-a urmărit verificarea ipotezei conform căreia integrarea acestor variabile poate sprijini chirurgul în alegerea unei conduite operatorii individualizate.

Obiectivele specifice ale cercetării au fost reprezentate de caracterizarea profilului demografic și clinic al pacienților cu cancer colonic complicat, identificarea principalelor forme de prezentare, evaluarea comorbidităților și a severității clinice la internare, analiza distribuției topografice și a caracteristicilor anatomopatologice ale tumorilor, descrierea intervențiilor chirurgicale efectuate și determinarea principalelor complicații postoperatorii precoce.

Pentru atingerea obiectivelor au fost realizate două studii complementare. Primul studiu a evaluat valoarea predictivă a parametrilor clinici și inflamatori asupra riscului de apariție a complicațiilor postoperatorii precoce. Cel de-al doilea studiu a analizat influența markerilor clinici și paraclinici preoperatori asupra conduitei operatorii, a riscului de fistulă anastomotică și a mortalității precoce.

6. Metodologia generală a cercetării

Cercetarea a avut un design observațional, retrospectiv, unicentric și nerandomizat. Au fost analizați pacienții diagnosticați cu cancer colonic complicat și tratați chirurgical în regim de urgență în Secția de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic de Urgență „Sfântul Pantelimon” București, în perioada octombrie 2020–noiembrie 2025. Intervalul analizat a inclus atât perioada pandemiei de COVID-19, cât și anii ulteriori, caracterizați printr-o frecvență importantă a prezentărilor tardive și a formelor complicate.

Datele au fost extrase din foile de observație clinică, protocoalele operatorii, buletinele anatomo-patologice și sistemul informatic al spitalului. Cercetarea a fost realizată după obținerea avizului Comisiei de Etică a Spitalului Clinic de Urgență „Sfântul Pantelimon”, nr. 102 din 27.01.2025, cu respectarea principiilor Declarației de la Helsinki.

Au fost incluși pacienții cu vârsta de peste 18 ani, diagnosticați la prezentare cu una dintre principalele complicații evolutive ale cancerului colonic — ocluzie intestinală, perforație tumorală sau hemoragie digestivă inferioară — care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de urgență și la care malignitatea a fost confirmată prin examen anatomo-patologic.

Au fost excluse formele necomplicate operate electiv, tumorile colonice benigne, metastazele colonice provenite de la alte neoplazii, recidivele loco-regionale, cazurile fără confirmare histopatologică, pacienții care au refuzat tratamentul chirurgical, decesele

intraoperatorii și cazurile la care documentația medicală nu a permis colectarea completă a variabilelor. În cadrul analizelor markerilor inflamatori au fost excluși suplimentar pacienții cu afecțiuni hematologice, boli autoimune, imunodeficiențe sau tratamente capabile să modifice semnificativ valorile hemoleucogramei.

În urma aplicării criteriilor de selecție, în cohorta generală au fost incluși 221 de pacienți, toți fiind operați prin abord deschis. Pentru cel de-al doilea studiu, pacienții au fost selectați după excluderea cazurilor la care nu a putut fi efectuată rezecția sau care nu îndeplineau criteriile metodologice specifice, fiind înregistrați 217 subiecți.

Variabilele demografice au inclus vârsta și sexul . Evaluarea clinică a cuprins indicele de masă corporală, scorul Charlson al comorbidităților, istoricul de insuficiență cardiacă congestivă și diabet zaharat, forma de prezentare, prezența sindromului de răspuns inflamator sistemic, existența insuficiențelor de organ și necesitatea administrării tratamentului vasopresor.

Datele biologice preoperatorii au inclus numărul leucocitelor, neutrofilelor, limfocitelor, monocitelor și trombocitelor, valoarea hemoglobinei, proteinei C reactive, ureei și creatininei. Pe baza hemoleucogramei au fost calculate raportul neutrofile-limfocite, raportul plachete-limfocite și indicele inflamator sistemic, acesta din urmă fiind determinat prin formula trombocite X neutrofile/limfocite.

Datele operatorii au cuprins scorul ASA, localizarea tumorii, prezența perforației și gradul contaminării peritoneale, prezența determinărilor secundare hepatice sau peritoneale, tipul rezecției, caracterul standard sau extins al acesteia și alegerea între anastomoză primară și stomă.

Evoluția postoperatorie a fost evaluată prin apariția complicațiilor chirurgicale precoce, tipul și severitatea acestora conform clasificării Clavien–Dindo, necesitatea reintervenției, durata spitalizării și mortalitatea postoperatorie. Au fost analizate distinct complicațiile parietale, fistula anastomotică și complicațiile precoce ale stomelor.

Evaluarea anatomopatologică a inclus tipul histologic, gradul de diferențiere, stadiile T și N și prezența invaziei limfovasculare sau perineurale. Prin integrarea acestor date s-a urmărit diferențierea contribuției terenului biologic, răspunsului inflamator și agresivității tumorale asupra evoluției postoperatorii.

Analiza statistică a fost efectuată cu programul IBM SPSS Statistics, versiunea 26. Variabilele continue au fost exprimate ca medie și deviație standard și comparate prin testul t Student, ANOVA, Welch ANOVA sau teste neparametrice, în funcție de distribuție. Variabilele

categoriale au fost raportate ca frecvențe și procente, iar asocierile dintre grupuri au fost evaluate prin testul Chi-pătrat sau testul exact Fisher.

Variabilele semnificative în analizele univariate au fost introduse în modele de regresie logistică binară, cu respectarea raportului dintre numărul evenimentelor și numărul predictorilor incluși. Rezultatele au fost exprimate prin odds ratio și intervale de încredere de 95%.

Capacitatea de discriminare a markerilor și a modelelor multivariate a fost evaluată prin curbe ROC. Valorile prag optime au fost calculate prin indicele Youden, iar performanța a fost cuantificată prin aria de sub curbă. Pentru analiza supraviețuirii au fost utilizate curbele Kaplan–Meier și testul log-rank.

7. Rezultate

În cadrul cercetării au fost realizate două analize complementare asupra pacienților tratați chirurgical în regim de urgență pentru cancer colonic complicat. Primul studiu a urmărit identificarea factorilor clinici, biologici, inflamatori și anatomo-patologici asociați cu apariția complicațiilor postoperatorii precoce și cu severitatea acestora. Cel de-al doilea studiu a evaluat influența acelorași parametri asupra conduitei operatorii, în special asupra alegerii între anastomoză primară și stomă, precum și asupra riscului de fistulă anastomotică și mortalitate postoperatorie.

În urma aplicării criteriilor generale de includere și excludere, primul studiu a cuprins 221 de pacienți, iar în cel de-al doilea studiu au fost analizați 217 pacienți, după excluderea cazurilor care nu îndeplineau criteriile metodologice specifice privind tipul rezecției și realizarea anastomozei.

7.1. Caracteristicile demografice și clinice ale lotului

În lotul de 221 de pacienți, 128 au fost de sex masculin, reprezentând 57,9%, iar 93 au fost de sex feminin, respectiv 42,1%. Vârsta medie a fost de 69,57 ani, cu limite cuprinse între 37 și 94 de ani. Cea mai numeroasă categorie de vârstă a fost cea cuprinsă între 70 și 79 de ani, care a inclus 69 de pacienți, respectiv 31,2% din lot, urmată de grupa 60–69 de ani, cu 61 de pacienți, și grupa 80–89 de ani, cu 48 de pacienți.

În cel de-al doilea studiu, efectuat pe 217 pacienți, distribuția demografică a fost asemănătoare. Dintre aceștia, 126 de pacienți au fost bărbați, reprezentând 58,1%, iar 91 au fost femei (41,9%). Vârsta medie a fost de 69,32 ± 11,56 ani, cu aceleași limite, între 37 și 94 de ani.

Principala modalitate de prezentare a fost ocluzia intestinală în ambele loturi, această complicație evolutivă fiind identificată la 107 respectiv 105 pacienți. Hemoragia digestivă

inferioară a depășit 24% dintre cazuri iar peritonita secundară perforației tumorale nu a atins valoarea de 20%.

Sindromul de răspuns inflamator sistemic a fost identificat la aproximativ un sfert dintre pacienți. În primul studiu, 61 de pacienți, reprezentând 27,6%, au îndeplinit criteriile SIRS, 56 de pacienți, respectiv 25,3%, au necesitat administrarea tratamentului vasopresor, iar 69 de pacienți, 31,2%, au prezentat insuficiență de organ unică sau multiplă. Afectarea renală acută a fost cea mai frecventă formă de disfuncție de organ.

În lotul de 217 pacienți, SIRS a fost prezent la 58 de cazuri, respectiv 26,7%, insuficiența de organ la 66 de pacienți, 30,4%, iar necesitatea tratamentului vasopresor la 54 de pacienți, 24,9%.

În ceea ce privește evaluarea comorbidităților pacienților, cele cardiovasculare au fost frecvente. În primul lot, 132 de pacienți, reprezentând 59,7% prezentau valori mari ale tensiunii arteriale, aritmii sau istoric de insuficiență cardiacă congestivă.

Scorul Charlson de evaluare a tarelor organice a avut o valoare medie de peste 6.5 puncte în ambele loturi limite între 2 și 11 puncte. Indicele de masă corporală a variat între 15,30 și 43,25 kg/m^2,

7.2. Parametrii biologici și inflamatori preoperatori

În lotul general, valoarea medie a leucocitelor a fost de 11,95 ± 6,50 ×10^9/L, a neutrofilelor de 9,72 ± 6,68 ×10^9/L, a limfocitelor de 1,63 ± 1,16 ×10^9/L și a trombocitelor de 370,68 ± 149,89 ×10^9/L. Hemoglobina medie a fost de 11,13 ± 3,38 g/dL.

Raportul neutrofile-limfocite a avut o valoare medie de 7,72 ± 6,11, indicele inflamator sistemic de 3245,27 ± 4002,70, iar raportul plachete-limfocite de 323,12 ± 282,12. Valoarea medie a proteinei C reactive a fost de 90,04 ± 97,70 mg/L. Ureea serică a avut o medie de 56,78 ± 38,89 mg/dL, iar creatinina de 1,24 ± 0,74 mg/dL.

Valorile înregistrate din cel de-al II-lea lot au fost comparabile. Leucocitele au avut o medie de 11,94 ± 6,50 ×10^9/L, neutrofilele de 9,71 ± 6,73 ×10^9/L, limfocitele de 1,63 ± 1,16 ×10^9/L și trombocitele de 368,87 ± 149,42 ×10^9/L. RNL a avut o valoare medie de 7,74 ± 6,15, IIS de 3234,50 ± 4028,58, iar RPL de 321,75 ± 282,39. PCR a avut o medie de 89,03 ± 97,13 mg/L, ureea de 56,50 ± 38,99 mg/dL, iar creatinina de 1,24 ± 0,75 mg/dL.

7.3. Caracteristicile tumorale și intervențiile chirurgicale

Cea mai frecventă localizare tumorală a fost la nivelul colonului sigmoid, urmat de cec. În primul studiu, tumorile sigmoidiene au fost identificate în 72 de cazuri, iar cele cecale în 51 de

cazuri. Colonul transvers a fost localizarea cea mai rară, fiind implicat în 13 cazuri. În al doilea studiu, 68 de pacienți prezentau afectarea colonului sigmoid, 51 afectarea cecului și numai 13 cazuri prezentau patologia neoplazică la nivelul colonului transvers

Majoritatea pacienților au prezentat un risc anestezico-chirurgical ridicat cei mai mulți fiind încadrați în clasa ASA III sau ASA IV. Clasa ASA II a fost atribuită unui număr de mic de pacienți, de sub 10% %, iar clasa ASA V nu a depășit cumulat în ambele loturi 5% din pacienți

În primul studiu, rezecția tumorală a fost posibilă la 98,2% dintre pacienți. Anastomoza primară a fost realizată la 136 de pacienți, reprezentând 61,5% din lot. La restul pacienților s-a practicat ileostomă sau colostomă, în funcție de tipul rezecției și localizarea tumorii.

În lotul de 217 pacienți, hemicolectomia stângă a fost cea mai frecventă intervenție, fiind realizată la 74 de pacienți, respectiv 34,1%. Hemicolectomia dreaptă a fost practicată la 60 de pacienți, colectomia subtotală la 41 de pacienți, hemicolectomia dreaptă extinsă la 35 de pacienți, iar colectomia totală la 7 pacienți.

Restabilirea continuității digestive prin anastomoză primară a fost realizată la 133 de pacienți, reprezentând 61,3%, iar o stomă a fost necesară la 84 de pacienți, respectiv 38,7%.

7.4. Analiza parametrilor clinici în ceea ce privește riscul de complicații postoperatorii precoce

Dintre cei 221 de pacienți ai primului studiu, 90, reprezentând 40,7%, au dezvoltat una sau mai multe complicații chirurgicale postoperatorii, în timp ce 131 de pacienți, respectiv 59,3%, au avut o evoluție postoperatorie favorabilă. Pacienții cu evoluție complicată au prezentat un scor Charlson semnificativ mai mare, 7,58 ± 1,90, comparativ cu 6,20 ± 1,91 în grupul fără complicații, $p < 0,0001$.

Insuficiența cardiacă congestivă a fost prezentă la 50,0% dintre pacienții cu complicații, comparativ cu 16,8% dintre cei cu evoluție favorabilă, $p < 0,0001$. Diabetul zaharat tip II a fost identificat la 42,2% dintre pacienții cu complicații și la 12,2% dintre cei fără complicații, $p < 0,0001$.

Necesitatea tratamentului vasopresor a fost de 40,0% în grupul complicat și de 15,3% în grupul necomplicat, $p < 0,0001$. Insuficiența de organ a fost prezentă la 53,3% dintre pacienții cu complicații, față de 16,0% dintre cei fără complicații, $p < 0,0001$ iar SIRS a fost prezent la 43,3% dintre pacienții cu complicații și la 16,8% dintre cei fără complicații, $p = 0,0001$.

Analiza celor pacienților care au dezvoltat complicații a arătat că există diferențe semnificative între modalitățiile de prezentare. Perforația tumorală a fost identificată la 35,6%

dintre pacienții cu complicații și la numai 6,9% dintre pacienții cu evoluție favorabilă, $p < 0,0001$ iar hemoragia digestivă inferioară a fost mai frecventă în grupul necomplicat, 30,5%, comparativ cu 16,7% în grupul complicat, $p = 0,0191$. Ocluzia intestinală nu a prezentat diferențe semnificative între grupuri.

7.5. Analiza parametrilor serologici în ceea ce privește riscul de complicații postoperatorii precoce

Pacienții cu evoluție postoperatorie complicată au prezentat valori semnificativ mai mari ale markerilor inflamatori și ale parametrilor funcției renale. Leucocitele au avut o valoare medie de 13,76 ± 8,14 ×10⁹/L în grupul complicat, comparativ cu 10,70 ± 4,71 ×10⁹/L în grupul necomplicat, $p = 0,0005$. Neutrofilele au fost de 11,38 ± 7,60 ×10⁹/L, comparativ cu 8,58 ± 5,72 ×10⁹/L, $p = 0,0020$. Limfocitele au fost mai reduse în grupul complicat, 1,45 ± 1,30 ×10⁹/L, față de 1,76 ± 1,04 ×10⁹/L, $p = 0,0492$. Trombocitele au avut o valoare medie de 402,99 ± 170,23 ×10⁹/L în grupul complicat, comparativ cu 348,48 ± 130,25 ×10⁹/L, $p = 0,0076$, de asemenea hemoglobina a fost semnificativ mai redusă la pacienții cu complicații, 10,16 ± 3,47 g/dL, comparativ cu 11,80 ± 3,17 g/dL, $p = 0,0004$.

RNL a avut o valoare de 10,08 ± 6,06 în grupul complicat și de 6,10 ± 5,62 în grupul necomplicat, $p < 0,0001$, IIS a fost de 4754,79 ± 5234,87 la pacienții cu complicații, comparativ cu 2208,20 ± 2385,62 la cei cu evoluție favorabilă, $p < 0,0001$ iar RPL a fost de 416,67 ± 365,73 în grupul complicat și de 258,85 ± 181,38 în grupul necomplicat, $p < 0,0001$.

PCR a prezentat una dintre cele mai mari diferențe, cu o valoare medie de 144,75 ± 116,32 mg/L la pacienții cu complicații, comparativ cu 52,45 ± 58,27 mg/L la pacienții cu evoluție favorabilă, $p < 0,0001$.

Creatinina serică a fost de 1,56 ± 0,90 mg/dL în grupul complicat și de 1,02 ± 0,52 mg/dL în grupul necomplicat, $p < 0,0001$. Ureea a fost, de asemenea, semnificativ mai mare, 67,97 ± 43,31 mg/dL față de 49,10 ± 33,60 mg/dL, $p = 0,0003$.

7.6. Tipul și severitatea complicațiilor

Cele mai frecvente complicații au fost cele ale plăgii postoperatorii, identificate la 67 de pacienți. Infecția superficială a plăgii a apărut la 40 de pacienți, reprezentând 18,10% din lot, eviscerația liberă la 12 pacienți, 5,43%, iar eviscerația fixată la 7 pacienți, 3,17%. Ischemia tegumentară și seromul supraaponevrotic au fost înregistrate la câte 4 pacienți, respectiv 1,81%, iar hematomul parietal la un pacient, 0,45%.

Fistula anastomotică a fost identificată la 30 de pacienți, reprezentând 13,6% din lotul general iar complicațiile asociate stomelor au fost prezente la 22 de pacienți, dintre care 13 au dezvoltat ischemia segmentului intestinal exteriorizat, iar 9 abcese peristomale.

Dintre cei 90 de pacienți cu complicații, 35, respectiv 38,89%, au prezentat complicații de severitate redusă, gestionate conservator sau prin intervenții efectuate sub anestezie locală, restul fiind supuși interventiilor chirurgicale sau aceste evenimente au dus la disfuncții de organ sau la deces. Rata globală de reintervenție a fost de 26,2%, principala indicație fiind fistula anastomotică.

Durata medie de spitalizare a fost de 10,49 ± 7,28 zile. Pacienții cu complicații au avut o durată medie de spitalizare de 13,75 ± 10,26 zile, comparativ cu 9,39 ± 5,57 zile la pacienții fără complicații, p = 0,003.

7.7. Caracteristicile anatomo-patologice și evoluția postoperatorie

Majoritatea pacienților s-au aflat în stadiul III al bolii, fiind înregistrate 137 de cazuri, reprezentând 61,99%. Stadiul II a fost identificat la 74 de pacienți, iar stadiul IV la 10 pacienți. Tumorile T4 au fost semnificativ mai frecvente în grupul cu evoluție complicată, fiind prezente la 67,8% dintre pacienți, comparativ cu 45,8% în grupul necomplicat, p = 0,0012.

Stadiul N0 a fost mai frecvent în grupul fără complicații, 45,8%, comparativ cu 17,8% în grupul complicat. Stadiul N2 a fost identificat la 45,6% dintre pacienții cu complicații și la 21,4% dintre cei fără complicații, iar N3 la 7,8%, comparativ cu 0,8%, p < 0,0001.

Gradul de diferențiere tumorală a prezentat de asemenea diferențe semnificative între grupuri, tumorile slab diferențiate fiind mai frecvente la pacienții cu evoluție complicată. Invazia limfovasculară și invazia perineurală nu au prezentat diferențe semnificative.

7.8. Capacitatea markerilor de a prezice complicațiile severe

Analiza ROC a evidențiat valoarea predictivă a markerilor inflamatori pentru apariția complicațiilor severe. PCR a avut cea mai bună performanță individuală, cu AUC = 0,818; 95% CI: 0,754–0,882; sensibilitate = 82,1%; specificitate = 73,3%. IIS a prezentat AUC = 0,752; sensibilitate = 71,4%; specificitate = 68,5%. RNL a avut AUC = 0,747; sensibilitate = 76,8%; specificitate = 66,1%, iar RPL AUC = 0,728; sensibilitate = 69,6%; specificitate = 73,3%. Toate valorile au fost semnificative statistic, p < 0,001.

Pentru complicațiile parietale, PCR a avut cea mai bună capacitate de discriminare, cu AUC = 0,740 și un prag de 22,93 mg/L. Pentru fistula anastomotică, IIS a prezentat AUC =

0,749, iar pentru complicațiile stomelor AUC = 0,787, cu o sensibilitate de 81,8% la pragul de 2109,64.

În modelul de regresie logistică multivariată, care a inclus scorul Charlson, prezența diabetului zaharat tip II, nivelul seric al PCR și IIS, toți cei patru parametri au fost predictori independenți ai complicațiilor postoperatorii severe. Scorul Charlson a prezentat OR = 1,361; p = 0,007, diabetul zaharat tip II OR = 3,592; p = 0,002, PCR OR = 1,007; p = 0,003, iar IIS a rămas semnificativ statistic, p = 0,004. Modelul a prezentat AUC = 0,877; 95% CI: 0,826–0,928; p < 0,001.

7.9. Factorii asociați alegerii stomei

Pacienții la care s-a practicat o stomă au avut o vârstă medie mai mare, 71,40 ± 12,19 ani, comparativ cu 68,01 ± 10,99 ani în lotul cu anastomoză, p = 0,0347. Scorul Charlson a fost de 7,11 ± 1,88 în lotul cu stomă și de 6,42 ± 1,94 în lotul cu anastomoză, p = 0,0110.

Tratamentul vasopresor a fost necesar la 48,81% dintre pacienții cu stomă și la 9,77% dintre cei cu anastomoză, p < 0,0001. Insuficiența de organ a fost prezentă la 53,57% dintre pacienții cu stomă și la 15,79% dintre cei cu anastomoză, p < 0,0001.

Peritonita a fost identificată la 30,95% dintre pacienții cu stomă și la 10,53% dintre cei cu anastomoză, p = 0,0001. SIRS a fost prezent la 47,62% dintre pacienții cu stomă și la 13,53% dintre cei cu anastomoză, p < 0,0001.

Markerii inflamatori au avut valori diferite între lotul la care s-a efectuat anastomoză față de lotul unde s-a practicat stoma. Astfel RNL a fost de 10,32 ± 7,06 în lotul cu stomă și de 6,12 ± 4,86 în lotul cu anastomoză, p < 0,0001, IIS a fost de 4354,68 ± 4606,72, comparativ cu 2527,03 ± 3451,16, p = 0,0010 iar RPL a fost de 372,68 ± 333,91 în lotul cu stomă și de 289,58 ± 240,19 în lotul cu anastomoză, p = 0,0344.

PCR a avut o valoare medie de 135,09 ± 121,80 mg/L în lotul cu stomă și de 59,94 ± 62,50 mg/L în lotul cu anastomoză, p < 0,0001. Creatinina a fost de 1,45 ± 0,76 mg/dL în lotul cu stomă și de 1,10 ± 0,72 mg/dL în lotul cu anastomoză, p = 0,0008.

Evaluarea capacității predictive a parametrilor preoperatori a arătat că RNL a avut cea mai bună performanță individuală în diferențierea pacienților la care s-a realizat o stomă de cei la care s-a efectuat anastomoză primară, cu AUC = 0,701, urmat de PCR, cu AUC = 0,687, IIS, cu AUC = 0,686, și creatinina serică, cu AUC = 0,669. Valorile prag asociate deciziei de realizare a unei stome au fost RNL ≥ 6,84, IIS ≥ 1711,79, PCR ≥ 95,18 mg/L, creatinină ≥ 1,26 mg/dL și RPL ≥ 280,74. În analiza de regresie logistică multivariată, RNL, creatinina serică, hemoglobina

și IMC au fost identificați drept factori independenți asociați realizării unei stome, iar modelul rezultat a prezentat o capacitate predictivă foarte bună, cu AUC = 0,840; 95% CI: 0,780–0,900; p < 0,001.

7.10. Predictorii fistulei anastomotice

Fistula anastomotică a apărut la 15,90% dintre cei 132 de pacienți cu anastomoză primară și date postoperatorii complete. Apariția acesteia s-a asociat cu SIRS, peritonită, insuficiență de organ și necesitatea administrării vasopresoarelor și cu un IMC ≥ 30 kg/m².

Dintre markerii serologici PCR a avut cea mai bună performanță predictivă pentru fistula anastomotică, cu AUC = 0,890. Creatinina a prezentat AUC = 0,846, IIS AUC = 0,835, RNL AUC = 0,820, iar RPL AUC = 0,805. Glicemia a avut AUC = 0,755.

Valorile prag au fost: PCR ≥ 67,14 mg/L, cu sensibilitate 85,7% și specificitate 81,1%, creatinină ≥ 0,93 mg/dL, IIS ≥ 1828,03, RNL ≥ 6,54, RPL ≥ 336,56, glicemie ≥ 117,65 mg/dL. În modelul multivariat, creatinina a prezentat OR = 2,074, p = 0,005, iar IIS a rămas predictor independent, p = 0,049. Modelul a avut AUC = 0,766, CI: 95% 0,679–0,854 și p < 0,001.

7.11. Mortalitatea postoperatorie

Mortalitatea globală a fost de 25,8%, fiind înregistrate 56 de decese. Sepsisul abdominal sau pulmonar au fost cauze principale de deces la 41 de pacienți, iar evenimentele cardiovasculare acute pentru 15 decese.

Mortalitatea postoperatorie s-a asociat cu SIRS, (OR = 19,86), perforația tumorală (OR = 12,41), insuficiență de organ (OR = 14,86), tratament vasopresor (OR = 45,10) și cu obezitatea (OR = 2,57). Analiza parametriilor serologici a arătat că PCR a prezentat un AUC = 0,754, creatinina și RNL fiecare AUC = 0,734, iar IIS AUC = 0,727 îm ceea ce privește mortalitatea postoperatorie. Valorile prag asociate riscului de deces au fost PCR ≥ 95,18 mg/L, creatinină ≥ 1,26 mg/dL, RNL ≥ 6,89 și IIS ≥ 1828,03. În modelul multivariat, peritonita a avut OR = 6,895, p < 0,001, creatinina OR = 1,783, p = 0,026, iar IIS a rămas semnificativ, p = 0,015.

7.12. Analiza supraviețuirii

Timpul mediu de supraviețuire a fost de 8,06 zile în grupul intervențiilor extinse și de 10,66 zile în grupul rezecțiilor standard. Supraviețuirea mediană a fost de 5 zile după intervențiile extinse și de 7 zile după rezecțiile standard. Diferența nu a fost semnificativă statistic, p = 0,321. La pacienții cu stomă, timpul mediu de supraviețuire a fost de 8,34 zile, comparativ cu 13,87 zile la pacienții cu anastomoză primară.

8. Discuții

Chirurgia de urgență pentru cancerul colonic este asociată cu o morbiditate și o mortalitate ridicate. Spre deosebire de intervențiile elective, timpul disponibil pentru stadializare și corectarea dezechilibrelor este limitat, iar conduita trebuie să asigure controlul complicației acute, menținând totodată un grad adecvat de radicalitate oncologică[24]. Răspunsul inflamator determinat de intervenție poate amplifica inflamația sistemică preexistentă, contribuind la disfuncția de organ și la apariția evenimentelor postoperatorii nefavorabile[25].

Lotul analizat a inclus predominant pacienți vârstnici, cu o medie de aproximativ 70 de ani și cu o prevalență crescută a comorbidităților cardiovasculare, diabetului zaharat și insuficienței cardiace. Aproximativ o treime dintre pacienți prezentau insuficiență de organ la internare, iar un sfert îndeplineau criteriile SIRS sau necesitau suport vasopresor. Aceste caracteristici descriu o populație cu rezervă fiziologică redusă, la care efectele tumorii și ale complicației acute sunt potențate de terenul biologic, astfel rata globală a complicațiilor chirurgicale a fost de 40,7%, în concordanță cu morbiditatea ridicată raportată și de alte analize efectuate pe loturi de pacienți tratați în regim de urgență[26-28].

Perforația tumorală a avut un impact prognostic superior ocluziei și hemoragiei. Aceasta a fost identificată mult mai frecvent la pacienții cu evoluție complicată și s-a asociat cu o creștere de peste șapte ori a riscului de complicații severe. În analiza multivariată, peritonita a rămas predictor independent al evoluției severe și mortalității, cu OR = 6,895. Rezultatul poate fi explicat prin efectele contaminării peritoneale, sepsisului, hipoperfuziei și insuficiențelor de organ[29], astfel prezența lichidului fecaloid în cavitatea peritoneală este recunoscută ca factor de prognostic nefavorabil și se asociază cu mortalitate postoperatorie crescută

Inflamația sistemică reprezintă elementul central care leagă carcinogeneza, severitatea complicației acute și evoluția postoperatorie. Celulele tumorale și celulele inflamatorii din micromediul tumoral eliberează IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-α și chemokine, favorizând recrutarea neutrofilelor și macrofagelor, angiogeneza și remodelarea matricei extracelulare[30]. În cancerul colonic complicat, răspunsul inflamator este amplificat de ischemia intestinală, translocația bacteriană și contaminarea peritoneală ce duce la o inflamație exagerată și activarea cascadei coagulării ce vor favoriza microtromboza, hipoperfuzia și alterarea vindecării[25,31]. Astfel determinarea grosiera a diferitelor componente ale inflamației poate fi teoretic modificată la acești pacienti.

Pacienții care au dezvoltat complicații au prezentat valori semnificativ mai mari ale leucocitelor, neutrofilelor, trombocitelor, RNL, RPL, IIS, PCR, ureei și creatininei. PCR a prezentat cea mai bună performanță individuală pentru predicția complicațiilor severe, cu AUC = 0,818, sensibilitate de 82,1% și specificitate de 73,3%. Întrucât este un reactant de fază acută sintetizat sub influența IL-6, valorile lui cresc rapid în infecție, ischemie și traumă[32] și reflectă activarea endotelială, creșterea permeabilității vasculare și instalarea unui status procoagulant și antifibrinolitic, status ce duce la afectarea perfuziei și a reparării tisulare [33,35] rezultând astfel șanse mai mari de dezvoltare a complicațiilor postoperatorii.

RNL exprimă relația dintre activarea imunității înnăscute și diminuarea răspunsului imun adaptativ. Neutrofilia favorizează stresul oxidativ, angiogeneza și progresia tumorală, în timp ce limfopenia reflectă reducerea supravegherii imune[36-38]. În cele doua cohorte analizate, RNL a fost semnificativ mai mare la pacienții cu complicații severe și s-a asociat atât cu alegerea stomei, cât și cu dezvoltarea fistulei anastomotice și cu rate mai mari de deces în perioada postoeratorie. Aceste rezultate sunt concordante cu studiile care asociază un RNL crescut cu boala avansată, complicații ischemice și mortalitate precoce[39-41].

IIS integrează neutrofilele, limfocitele și trombocitele, oferind o apreciere globală a inflamației, imunosupresiei și statusului protrombotic[42]. IIS a rămas predictor independent în modelele pentru complicațiile postoperatorii severe, pentru riscul de dezvoltare a fistulei anastomotice și pentru mortalitatea postoperatorie. Astfel pentru fiecare creștere cu 100 de unități a IIS, riscul complicațiilor severe a crescut cu aproximativ 1,7%, iar integrarea acestui parametru într-un modelul multivariat format din scorul Charlson, diabetul zaharat, PCR și IIS a obținut AUC = 0,877, demonstrând o capacitate foarte bună de identificare a pacienților cu risc de complicații severe. Acesta reprezintă unul dintre cele mai importante rezultate ale cercetării, deoarece confirmă superioritatea evaluării integrate față de utilizarea izolată a unui biomarker.

În ceea ce privesc parametrii clinici scorul Charlson și diabetul zaharat s-au dovedit predictori independenți ai complicațiilor severe. Pentru fiecare creștere cu un punct a scorului Charlson, riscul de a dezvolta un parcurs postoperator comlicat a crescut cu aproximativ 36%, iar pentru diabet zaharat prezența lui a determinat o creștere de 3,6 ori mai mare a riscului de complicații. Alterarea chemotaxiei, a fagocitozei, disfuncția microvasculară și întârzierea reparării tisulare ce apar în țesuturile cronic expuse la niveluri glicemice crescute pot explica asocierea cu riscurile mai mari de dezvoltare a complicațiilor postoperatorii. Datele sunt

susținute de o metaanaliză efectuată la peste 93.000 de pacienți supuși chirurgiei colorectale, care a evidențiat rate crescute de fistulă, infecție și mortalitate la pacienții diabetici[43].

În ceea ce privește formarea unei stome secundar rezecției pacienții la care s-a realizat aceasta au prezentat mai frecvent peritonită, SIRS, insuficiență de organ și necesar vasopresor și au avut valori mai mari ale markerilor inflamatori și creatininei. RNL a avut cea mai bună performanță individuală în discriminarea stomei de anastomoza primară, cu AUC = 0,701. Pentru fiecare creștere cu o unitate a RNL, probabilitatea realizării unei stome a crescut cu 11,4%.

Modelul format din RNL, creatinină, hemoglobină și IMC a prezentat AUC = 0,84, indicând o capacitate predictivă foarte bună pentru conduita intraoperatorie. Rezultatul demonstrează că alegerea stomei nu a fost influențată exclusiv de localizarea sau stadiul tumorii, ci mai ales de severitatea biologică a pacientului. Absența unei asocieri cu stadiile T și N, tipul histologic și invazia limfovasculară sau perineurală susține această observație. Iar ratele mai mari de reintervenție și mortalitate în grupul cu stomă nu trebuie interpretate ca un efect negativ direct al procedurii. Datele sugerează faptul că stoma a fost realizată la pacienții cu un profil clinic și biologic profund alterat, reprezentând mai degrabă un indicator al gravității inițiale decât cauza evoluției nefavorabile.

Deși anastomoza primară a fost efectuată la 62,3% din pacienți fistula anastomotică a apărut la 15,9% dinte aceștia și s-a asociat cu SIRS, peritonită, insuficiență de organ, utilizare de tratament vasopresoar și obezitate. Dintre markerii serologici analizați, PCR a prezentat cea mai bună performanță, cu AUC = 0,890. Pragul de 67,14 mg/L a avut o sensibilitate de 85,7% și o specificitate de 81,1%. IIS a avut AUC = 0,835, iar creatinina AUC = 0,846, ambii parametri rămânând predictori independenți în analiza multivariată. Asocierea dintre inflamație și riscul de dezvoltare a fistulei anastomotice poate fi explicată prin efectele celulelor efectorii asupra matricei extracelulare și microcirculației. Neutrofilele și macrofagele stimulează metaloproteinazele, reducând suportul necesar migrării fibroblastelor, iar microtrombozele și hipoperfuzia compromit vascularizația anastomozei[44,45].

Mortalitatea globală a fost de 25,8%, principalele cauze fiind sepsisul abdominal sau pulmonar și evenimentele cardiovasculare acute. SIRS, peritonita, insuficiența de organ și vasopresoarele au prezentat cele mai puternice asocieri cu decesul. Pentru evaluarea riscului de mortalitate postoperatorie PCR a avut AUC = 0,754, creatinina și RNL AUC = 0,734, iar IIS AUC = 0,727. Pragurile asociate riscului crescut au fost PCR ≥ 95,18 mg/L, creatinină ≥ 1,26

mg/dL, RNL ≥ 6,89 și IIS ≥ 1828,03. În modelul multivariat, peritonita, creatinina și IIS au rămas predictori independenți pentru mortlaitatea postoperatorie.

În ansamblu, rezultatele demonstrează că PCR este cel mai performant marker individual pentru complicațiile severe și fistula anastomotică, RNL este cel mai util în orientarea alegerii între anastomoză și stomă, iar IIS este markerul cu cea mai constantă valoare independentă pentru complicații severe, fistulă și mortalitate. Integrarea acestora cu scorul Charlson, diabetul zaharat și funcția renală permite o stratificare preoperatorie superioară a riscului.

Principala limită a cercetării este caracterul retrospectiv și unicentric, alături de heterogenitatea intervențiilor și variabilitatea echipelor operatorii. Valorile prag identificate au caracter explorator și necesită validare prospectivă și multicentrică. Cu toate acestea, avantajul major constă în utilizarea unor parametri simpli, ieftini și disponibili rapid, care pot contribui la individualizarea conduitei chirurgicale și la identificarea precoce a pacienților cu risc crescut.

9. Bibliografie

1. Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. Cancers. 2024 Jan;16(8):1530. doi:10.3390/cancers16081530

2. Golder AM, McMillan DC, Horgan PG, Roxburgh CSD. Determinants of emergency presentation in patients with colorectal cancer: a systematic review and metaanalysis. Sci Rep. 2022 Mar 14;12(1):4366. doi:10.1038/s41598-022-08447-y

3. Andras D, Lazar AM, Crețoiu D, Berghea F, Georgescu DE, Grigorean V, et al. Analyzing postoperative complications in colorectal cancer surgery: a systematic review enhanced by artificial intelligence. Front Surg. 2024 Oct 31;11. doi:10.3389/fsurg.2024.1452223

4. Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. World J Gastroenterol. 2019 Aug 21;25(31):4383–404. doi:10.3748/wjg.v25.i31.4383 PubMed PMID: 31496619; PubMed Central PMCID: PMC6710177.

5. Goldsbury DE, Feletto E, Weber MF, Haywood P, Pearce A, Lew JB, et al. Health system costs and days in hospital for colorectal cancer patients in New South Wales, Australia. PLOS ONE. 2021 Nov 29;16(11):e0260088. doi:10.1371/journal.pone.0260088

6. Passaro A, Bakir MA, Hamilton EG, Diehn M, André F, Roy-Chowdhuri S, et al.

Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. Cell. 2024 Mar 28;187(7):1617–35. doi:10.1016/j.cell.2024.02.041 PubMed PMID: 38552610.

7. Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. Nat

Rev Immunol. 2021 Oct;21(10):653–67. doi:10.1038/s41577-021-00534-x

8. Hinoi T, Akyol A, Theisen BK, Ferguson DO, Greenson JK, Williams BO, et al.

Mouse Model of Colonic Adenoma-Carcinoma Progression Based on Somatic Apc Inactivation. Cancer Res. 2007 Oct 17;67(20):9721–30. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2735

9. Canli Ö, Nicolas AM, Gupta J, Finkelmeier F, Goncharova O, Pesic M, et al.

Myeloid Cell-Derived Reactive Oxygen Species Induce Epithelial Mutagenesis. Cancer Cell. 2017 Dec 11;32(6):869-883.e5. doi:10.1016/j.ccell.2017.11.004 PubMed PMID: 29232557.

10. Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, et al. IL-6 and Stat3 Are Required for Survival of Intestinal Epithelial Cells and Development of ColitisAssociated Cancer. Cancer Cell. 2009 Feb 3;15(2):103–13. doi:10.1016/j.ccr.2009.01.001 PubMed PMID: 19185845.

11. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup†. Ann Oncol. 2020 Oct 1;31(10):1291–305. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.022 PubMed PMID: 32702383.

12. Muldoon RL. Malignant Large Bowel Obstruction. Clin Colon Rectal Surg. 2021 Jul;34(4):251–61. doi:10.1055/s-0041-1729922 PubMed PMID: 34305474; PubMed Central PMCID: PMC8292007.

13. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, Cimbanassi S, Poiasina E, Ceresoli M, et al. 2017

WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. World J Emerg Surg. 2018 Aug 13;13(1):36. doi:10.1186/s13017-018-0192-3

14. Yang XF, Pan K. Diagnosis and management of acute complications in patients with colon cancer: bleeding, obstruction, and perforation. Chin J Cancer Res. 2014

Jun;26(3):331–40. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2014.06.11 PubMed PMID: 25035661; PubMed Central PMCID: PMC4076711.

15. Otani K, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, et al. Colon cancer with perforation. Surg Today. 2019 Jan 1;49(1):15–20. doi:10.1007/s00595-018-1661-8

16. Silaghi A, Serban D, Tudor C, Cristea BM, Tribus LC, Shevchenko I, et al. A Review of Postoperative Complications in Colon Cancer Surgery: The Need for Patient-Centered Therapy. J Mind Med Sci. 2025 Jun;12(1):21. doi:10.3390/jmms12010021

17. Baer C, Menon R, Bastawrous S, Bastawrous A. Emergency Presentations of Colorectal Cancer. Surg Clin North Am. 2017 Jun 1;Advances in Colorectal Neoplasia97(3):529–45. doi:10.1016/j.suc.2017.01.004

18. Cirocchi R, Arezzo A, Sapienza P, Crocetti D, Cavaliere D, Solaini L, et al. Current Status of the Self-Expandable Metal Stent as a Bridge to Surgery Versus Emergency Surgery in Colorectal Cancer: Results from an Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. Medicina (Mex). 2021 Mar;57(3):268. doi:10.3390/medicina57030268

19. Mege D, Manceau G, Bridoux V, Voron T, Sabbagh C, Lakkis Z, et al. Surgical management of obstructive left colon cancer at a national level: Results of a multicentre study of the French Surgical Association in 1500 patients. J Visc Surg. 2019 Jun 1;156(3):197–208. doi:10.1016/j.jviscsurg.2018.11.008

20. de Nes LCF, Hannink G, ‘t Lam-Boer J, Hugen N, Verhoeven RH, de Wilt JHW, et al. Postoperative mortality risk assessment in colorectal cancer: development and validation of a clinical prediction model using data from the Dutch ColoRectal Audit. BJS Open. 2022 Apr 1;6(2):zrac014. doi:10.1093/bjsopen/zrac014

21. Kwak HD, Kim SH, Kang DW, Baek SJ, Kwak JM, Kim J. Risk Factors and Oncologic Outcomes of Anastomosis Leakage After Laparoscopic Right Colectomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2017 Dec;27(6):440. doi:10.1097/SLE.0000000000000471

22. Ellis CT, Maykel JA. Defining Anastomotic Leak and the Clinical Relevance of
Leaks. Clin Colon Rectal Surg. 2021 Nov;34(6):359–65. doi:10.1055/s-0041-1735265

23. Beitz JM, Colwell JC. Management Approaches to Stomal and Peristomal Complications: A Narrative Descriptive Study. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2016 Jun;43(3):263. doi:10.1097/WON.0000000000000215

24. Leiner T, Nemeth D, Hegyi P, Ocskay K, Virag M, Kiss S, et al. Frailty and
Emergency Surgery: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med. 2022 Mar 31;9. doi:10.3389/fmed.2022.811524

25. Käser SA, Fankhauser G, Glauser PM, Toia D, Maurer CA. Diagnostic Value of Inflammation Markers in Predicting Perforation in Acute Sigmoid Diverticulitis. World J Surg.
2010 Nov 1;34(11):2717–22. doi:10.1007/s00268-010-0726-7

26. Constantin VD, Silaghi A, Epistatu D, Bălan DG, Groseanu FS, Nedelcu DM, et al. Surgery of the Colon; The Impact of Colostomy and Postoperative Complications on Patients' Quality of Life. J Mind Med Sci. 2024 Apr;11(1):156–62. doi:10.22543/2392-7674.1493

27. Alverdy JC, Schardey HM. Anastomotic Leak: Toward an Understanding of Its Root Causes. J Gastrointest Surg. 2021 Nov 1;25(11):2966–75. doi:10.1007/s11605-021-050484

28. Tebala GD, Natili A, Gallucci A, Brachini G, Khan AQ, Tebala D, et al. Emergency treatment of complicated colorectal cancer. Cancer Manag Res. 2018 Apr 20;10:827–38. doi:10.2147/CMAR.S158335 PubMed PMID: 29719419.

29. Eckmann C, Bassetti M. Prognostic factors for mortality in (fecal) peritonitis: back to the roots! Intensive Care Med. 2014 Feb 1;40(2):269–71. doi:10.1007/s00134-013-3155x

30. Ouyang H, Xiao B, Huang Y, Wang Z. Baseline and early changes in the neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) predict survival outcomes in advanced colorectal cancer patients treated with immunotherapy. Int Immunopharmacol. 2023 Oct 1;123:110703. doi:10.1016/j.intimp.2023.110703

31. Zhu C long, Wang Y, Liu Q, Li H ru, Yu C meng, Li P, et al. Dysregulation of neutrophil death in sepsis. Front Immunol. 2022 Aug 18;13. doi:10.3389/fimmu.2022.963955

32. Alsaif SH, Rogers AC, Pua P, Casey PT, Aherne GG, Brannigan AE, et al. Preoperative C-reactive protein and other inflammatory markers as predictors of postoperative complications in patients with colorectal neoplasia. World J Surg Oncol. 2021 Mar 13;19(1):74. doi:10.1186/s12957-021-02142-4

33. Jiang X, Zhang C, Pan Y, Cheng X, Zhang W. Effects of C-reactive protein trajectories of critically ill patients with sepsis on in-hospital mortality rate. Sci Rep. 2023 Sep 14;13(1):15223. doi:10.1038/s41598-023-42352-2

34. Chen C, Nan B, Lin P, Yao Q. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor–1 expression in human endothelial cells. Thromb Res. 2008;122(1):125–33. doi:10.1016/j.thromres.2007.09.006 PubMed PMID: 17949793; PubMed Central PMCID: PMC2925432.

35. McSweeney W, Kotakadeniya R, Dissabandara L. A Comprehensive Review of the Anatomy of the Inferior Mesenteric Artery: Branching Patterns, Variant Anatomy and Clinical Significance. SN Compr Clin Med. 2020 Nov 1;2(11):2349–59. doi:10.1007/s42399020-00541-4

36. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. Int J Mol Sci. 2022 Jan;23(7):3636. doi:10.3390/ijms23073636

37. Wu L, Saxena S, Singh RK. Neutrophils in the Tumor Microenvironment. In: Birbrair A, editor. Tumor Microenvironment: Hematopoietic Cells – Part A [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2026 May 17]. p. 1–20. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-35723-8_1 doi:10.1007/978-3-030-35723-8_1

38. Gu D, Szallasi A. Thrombocytosis Portends Adverse Prognosis in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of 5,619 Patients in 16 Individual Studies. Anticancer Res. 2017 Sep 1;37(9):4717–26. PubMed PMID: 28870890.

39. Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. Int J Mol Sci. 2021 Jan;22(15):8002. doi:10.3390/ijms22158002

40. Naszai M, Kurjan A, Maughan TS. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and metaanalysis. Cancer Med. 2021;10(17):5983–97. doi:10.1002/cam4.4143

41. Oreskov KO, Jensen KK, Gögenur I, Godthaab C, Jørgensen AB, Oreskov JO, et al. Limited value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict post-operative outcomes after major emergency abdominal surgery. Dan Med J. 2021 Aug 20;68(9):A09200689. PubMed PMID: 34477095.

42. Li J, Shao J, Zhang X, Chen X, Zhao W, Qian H, et al. Prognostic Value of the Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Colorectal Cancer. Gastroenterol Res Pract. 2020;2020(1):8781674. doi:10.1155/2020/8781674

43. Tan DJH, Yaow CYL, Mok HT, Ng CH, Tai CH, Tham HY, et al. The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery. Tech Coloproctology. 2021 Mar 1;25(3):267–78. doi:10.1007/s10151-020-02373-9

44. Bosmans JWAM, Jongen ACHM, Bouvy ND, Derikx JPM. Colorectal anastomotic healing: why the biological processes that lead to anastomotic leakage should be revealed prior to conducting intervention studies. BMC Gastroenterol. 2015 Dec 21;15(1):180. doi:10.1186/s12876-015-0410-3

45. Jaferi MD, Nfonsam V, Shogan B, Hyman N. Why do anastomoses leak? J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. 2021 Oct;25(10):2728–31. doi:10.1007/s11605021-05103-0 PubMed PMID: 34508294; PubMed Central PMCID: PMC9721295.

Lista lucrărilor publicate

1. **Colonic Stenting as a Bridge to Surgery Versus Emergency Resection in Obstructive Colon Cancer: A Systematic Review of Surgical Outcomes**
   Silaghi AM, Grigorescu CC, Șerban D, Tribus LC, Constantin VD, Motofei I, Dumitrescu D, Tudor C, Dumitrescu V, Cristea BM, et al.
   Articol publicat în revista *Journal of Clinical Medicine*, revistă indexată ISI, cu factor de impact 3,3. Disponibil la:
   https://www.mdpi.com/2077-0383/15/12/4416
2. **The Predictive Value of Clinical and Systemic Inflammatory Biomarkers in Emergency Colic Cancer Surgery: A Retrospective Study**
   Silaghi AM, Șerboiu CS, Șerban D, Constantin VD, Tudor C, Motofei I, Hussein G, Stoica PL, Nedea MI, Dascălu AM, et al.
   Articol publicat în revista *Journal of Clinical Medicine*, revistă indexată ISI, cu factor de

impact 3,3. Studiul reprezintă o cercetare retrospectivă originală realizată pe baza datelor prezentate în capitolul 7 al tezei. Disponibil la: https://www.mdpi.com/2077-0383/15/4/1627

3. **Clinical and Inflammatory Biomarkers Predicting Emergency Surgical Management Decisions and Postoperative Outcomes in Complicated Colon Cancer**
   Silaghi AM, Șerban D, Pantu H, Motofei I, Shevchenko I, Atasiei DI, Iacoban SR, Voinea SC, Grigorescu CC, Constantin VD.
   Articol publicat în revista *Journal of Medicine and Life*, revistă indexată MEDLINE/PubMed. Studiul reprezintă o cercetare retrospectivă originală realizată pe baza datelor prezentate în capitolul 8 al tezei. Disponibil la: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13252692/