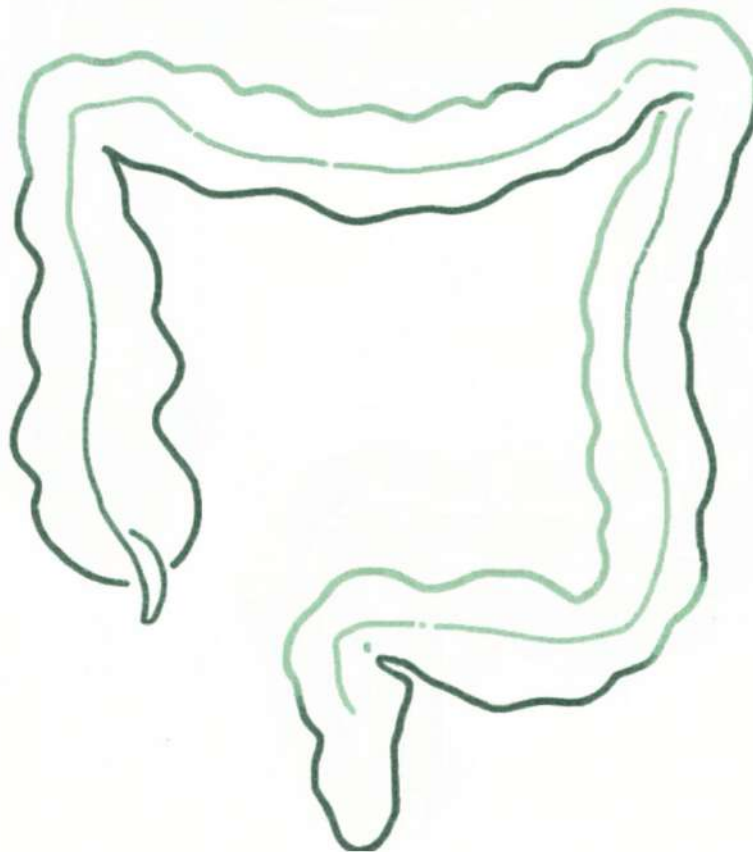


Roxana Loriană Negruț

CANCERUL DE COLON

**DIAGNOSTICUL DE PRECIZIE
ȘI TRATAMENTUL ACTUAL**



**EDITURA
UNIVERSITĂȚII
DIN ORADEA**

Roxana Loriană NEGRUȚ

**CANCERUL DE COLON
DIAGNOSTICUL DE PRECIZIE ȘI
TRATAMENTUL ACTUAL**



Editura Universității din Oradea,

Oradea, 2026

NEGRUȚ, ROXANA-LORIANA. Cancerul de colon : diagnosticul de precizie și tratament actual

ISBN 978-606-10-2515-2

Referenți Științifici:

Conf. univ. dr. Pop Mircea Gheorghe, Universitatea din Oradea

Ș.l. dr. Feder Bogdan, Universitatea din Oradea

Redactor: Roxana Ivașca

© Roxana Loriană NEGRUȚ, 2026 Toate drepturile asupra acestei lucrări sunt rezervate autorului. Reproducerea integrală sau parțială a textului, prin orice mijloace, fără acordul autorului, este interzisă și se pedepsește conform legislației în vigoare.

Universitatea din Oradea

Editura Universității din Oradea

Str. Universității nr. 1, 410087 Oradea, România

Tel.: 0259-408627

E-mail: editura.uo@gmail.com

<http://www.editura.uoradea.ro>

Mentorilor mei și familiei mele,

cu recunoștință.

CUPRINS

<i>Introducere</i>	6
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	7
1. Generalități privind anatomia colonului. Etiologie. Epidemiologie. Microbiomul intestinal.	7
1.1. Anatomia colonului.....	7
1.2. Etiologie	10
1.3. Epidemiologie	12
1.4. Microbiomul intestinal	14
2. Diagnosticul Cancerului de Colon	16
2.1. Markerii tumorali.....	16
2.2. Investigații radiologice	17
2.3. Endoscopie digestivă inferioară	18
3. Stadializarea tumorală și prognosticul în cancerul de colon.....	19
3.1. Stadializarea TNM.....	19
3.2. Caracteristici tumorale cu valoare prognostică.....	20
4. Tratamentul chirurgical al cancerului de colon.....	22
4.1. Tratamentul chirurgical prin abord laparoscopic	23
4.2. Tratamentul chirurgical asistat robotic	24
4.3. Chirurgia asistată prin utilizarea tehnicilor de fluorescență ICG (Verde de Indocianină)	24
5. Refacerea facilitată după chirurgie. Protocolul medical ERAS	33
CONTRIBUȚII PERSONALE	38
Studiul 1. Chirurgia Minim Invazivă- Chirurgia Laparoscopică versus Chirurgia Robotică	38
Scopul studiului.....	38
Material și metode	39
Rezultate.....	41
Discuții	52
Concluziile studiului	56
Studiul 2. Chirurgia de Urgență versus Electivă în Cancerul de Colon	57
Scopul studiului.....	57
Material și metode	58
Rezultate.....	59
Discuții	73
Concluzii.....	75

Studiul 3. Raportul Trombocite-Limfocite ca Indicator de Prognostic al Agresivității Tumorale în Cancerul de Colon. Analiza Detaliată a Dimensiunii Tumorale, a Gradului de Diferențiere și a Invaziei Ganglionilor Regionali	77
Scopul studiului.....	77
Material și metode	78
Rezultate.....	80
Discuții	94
Concluzii.....	96
Studiul 4. Rolul Microbiomului Oral în Patologia Neoplazică Colorectală.	97
4.1. Explorarea potențialului microbiomului oral ca potențial biomarker în diagnosticul și prognosticul cancerului colorectal. O analiză sistematică a literaturii de specialitate.	97
4.2. Analiza prospectivă a microbiotei orale în cancerul de colon: Un studiu prospectiv de corelație al patogenilor parodontali	112
Studiul 5. Adenocarcinomul mucinos colonic: Analiza detaliată a caracteristicilor histopatologice și a implicațiilor clinice.	118
Scopul studiului.....	118
Material și metode	119
Rezultate.....	120
Discuții	137
Concluzii.....	141
Studiul 6. Metastaze rare ale cancerului de colon.....	142
Scopul studiului.....	142
Material și metodă.....	142
Rezultate și discuții.....	145
Concluzii.....	148
<i>Concluzii.....</i>	150
<i>Bibliografie</i>	152

Introducere

Cancerul de colon rămâne una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate la nivel global, cu impact major asupra sistemelor de sănătate și a calității vieții pacienților. Deși progresele tehnologice, dezvoltarea programelor de screening și rafinarea tratamentului multimodal au îmbunătățit semnificativ prognosticul, evoluția bolii continuă să depindă în mare măsură de precizia diagnosticului, stadializarea corectă și alegerea unei strategii terapeutice adaptate fiecărui pacient.

În ultimii ani, abordarea cancerului colorectal s-a diversificat considerabil. Chirurgia minim invazivă a devenit standard în tot mai multe centre, tehnicile imagistice și biomoleculare oferă informații esențiale pentru evaluarea preoperatorie, iar biomarkerii inflamatori și profilul microbiomului completează perspectiva clasică asupra biologiei tumorale. În ciuda acestor progrese, rămân provocări importante, în special legate de diagnosticul tardiv, variabilitatea prezentării clinice, complexitatea cazurilor de urgență și necesitatea unor decizii terapeutice bine calibrate.

Această monografie abordează cancerul de colon într-o manieră integrată, reunind aspecte clinice, chirurgicale și de cercetare cu relevanță directă pentru practica modernă. Lucrarea explorează șase direcții majore care influențează decisiv managementul bolii: rolul chirurgiei minim invazive, diferențele dintre intervențiile electivă și cele de urgență, valoarea biomarkerilor inflamatori ca instrument prognostic, implicațiile microbiomului oral în oncogeneza colonică, particularitățile adenocarcinomului mucinos și problematica metastazelor cu localizări atipice.

Analizele prezentate se bazează pe studii retrospective și prospective, integrate cu date imagistice, biomoleculare și histopatologice. Utilizarea unor metode statistice riguroase permite interpretarea coerentă a rezultatelor și formularea unor concluzii aplicabile în practica clinică.

Lucrarea este structurată în două părți complementare. Prima parte oferă o sinteză actualizată a cunoștințelor privind anatomia, epidemiologia, diagnosticul și tratamentul cancerului de colon, cu accent pe elementele care influențează deciziile clinice. A doua parte reunește contribuțiile originale, evidențiind modul în care datele obținute completează și rafinează informațiile din literatura de specialitate.

Scopul principal al acestei monografii este de a oferi o perspectivă coerentă și actuală asupra cancerului de colon, integrând atât principiile esențiale ale managementului chirurgical, cât și rolul noilor biomarkeri și al abordărilor personalizate. Rezultatele și analizele prezentate urmăresc să sprijine procesul decizional și să contribuie la optimizarea tratamentului, cu impact direct asupra prognosticului și calității vieții pacienților.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Generalități privind anatomia colonului. Etiologie.

Epidemiologie. Microbiomul intestinal

1.1. Anatomia colonului

Intestinul gros este ultimul segment al tubului digestiv care se întinde de la nivelul valvulei ileocecale până la nivelul orificiului anal [1]. Lungimea medie a colonului este de 1.60 m, începe în fosa iliaca dreaptă prin cec, se continuă cu colonul ascendent, formează flexura hepatică după care urmează un traiect transversal până la nivelul flexurii splenice, de unde urmează un traiect descendent și se continuă cu rectul, care prezintă deschidere la exterior prin orificiul anal [1,2,3].

Colonul prezintă o mare importanță în digestia chimului intestinal și formarea materiilor fecale, în absorbția apei, nutrienților și a unor vitamine [1,4].

Anatomic, el se împarte în 6 segmente: cec cu apendice, colon ascendent, transvers, descendent, sigmoid și rect.

Conformația sa exterioară prezintă detalii caracteristice; culoarea sa este mai albă, sîdfie, prezintă câteva particularități morfologice caracteristice: teniile, haustrele și apendicele epiploice [1,5].

Cecul are o lungime medie de 6 cm, lărgime de 7 cm și volum de 200-400 ml, el reprezintă locul de vărsare al conținutului enteral în intestinul gros prin ostiumul ileocecal, localizat la nivelul peretelui medial, orificiu protejat de două plice musculare care controlează pasajul conținutului ileal într-un singur sens, cunoscut ca valvula ileocecală Bauhin [1,4,6].

Apendicele se deschide pe fața postero-medială a cecului, la locul de unire a celor 3 tenii, la o distanță de 2 cm sub valvula ileocecală [1,4]. Cecul este învelit în întregime de peritoneu, având astfel un grad de mobilitate [5].

Colonul ascendent este un organ secundar retroperitoneal, cu o lungime medie de 12-15 cm, pornește de la nivelul cecului spre fața viscerală a ficatului, unde ia o direcție spre stânga, formând flexura hepatică [1,2,4,6]. Posterior are raport cu fața anterioară a rinichiului drept, mușchiul pătrat al lombelor, mușchiul iliac și fascia iliacă prin intermediul fasciei de coalescență retrocolică Toldt [1,2].

Flexura hepatică prezintă raporturi anterior cu fața viscerală a ficatului, iar posterior vine în raport cu duodenul și rinichiul drept [1].

Colonul transvers are o lungime medie de aproximativ 50-60 cm, direcție oblică ușor ascendentă de la dreapta la stânga. Segmentul drept este relativ fix datorită mezoului său scurt, iar cel stâng prezintă o mobilitate mai mare datorită porțiunii mai înalte a mezocolonului [1]. Atât colonul transvers, cât și cel sigmoid sunt înconjurate de peritoneu și suspendate de peretele abdominal posterior prin mezocolon, care le oferă o mobilitate semnificativă în cavitatea peritoneală [5].

Flexura splenică este situată cranial (la nivelul extremității anterioare a coastei VIII sau IX) și mai profund comparativ cu flexura hepatică. Vine în raport posterior cu rinichiul și glanda suprarenală stângă [1].

Colonul descendent este un organ secundar retroperitoneal, mai lung decât cel ascendent, de aproximativ 14-21 cm, are un diametru mai redus, este situat mai în profunzime și are o situație mai fixă comparativ cu cel ascendent [1,6].

Posterior, vine în raport, prin intermediul fasciei Toldt, cu mușchiul psoas și mușchiul pătrat al lombelor, cu diafragma și cu fața laterală a rinichiului stâng [1,2,6]. Limita sa inferioară corespunde zonei unde colonul devine intra peritoneal, respectiv locul unde începe colonul sigmoid, la nivelul strâmtorii pelviene superioare [6].

Colonul iliopelvic sau sigmoid este ultima parte a colonului, are forma literei „S”, începe la nivelul crestei iliace stângi, coboară în pelvis până la nivelul celei de-a 3-a vertebre sacrale, iar de acolo se continuă cu rectul [1,2,6]. Lungimea sigmoidului este variabilă, în medie 35-45 cm [1]. Față de restul colonului, la nivelul sigmei, cele trei tenii se reduc la două benzi late: anterioară și posterioară [6].

Colonul sigmoid prezintă două porțiuni: ansa iliacă și ansa pelviană [1]. Ansa iliacă este un segment fix datorită coalescenței mezoului său primar la peritoneul parietal al fosei iliace stângi, descrie o concavitate orientată în sus și medial, și este scurtă, având aproximativ 7-15 cm. Ansa pelviană are o lungime de 24-40 cm, prezintă o curbura cu concavitatea în jos și înapoi, și are un mezou lung, care îi conferă o mobilitate destul de mare [1].

Din punct de vedere embriologic, jumătatea proximală a intestinului gros provine din mezenteron, iar jumătatea distală din metenteron [7]. Această origine duală se reflectă în diferența de vascularizație arterială, jumătatea dreaptă a colonului fiind vascularizată de artera mezenterică superioară, iar cea stângă de artera mezenterică inferioară [5,7].

Din artera mezenterică superioară pornesc artera ileocolică, artera colică dreaptă și artera colică mijlocie, iar din artera mezenterică inferioară pleacă artera colică stângă și arterele sigmoidiene [1,5].

Arterele care irigă cecul și apendicele sunt ramuri ale arterei ileocolice, reprezentate de artera cecală anterioară, artera cecală posterioară și artera apendiculară, ramuri din artera ileocolică [1,2,6].

Arterele colice se bifurcă la aproximativ 1-8 cm de colon în două ramuri, ascendentă și descendentă, ramuri care se anastomozează între ele și formează o arcadă paracolică sau artera marginală Drummond, din care se nasc arterele drepte lungi și scurte, care abordează fețele anterioară și posterioară ale colonului [1,6,8]. Artera marginală Drummond începe cu ramura ascendentă a arterei ileocolice și se încheie cu ramura descendentă a arterei sigmoidiene inferioare [6].

Anastomoza formată de ramura ascendentă din artera colică stângă cu ramurile stângi ale arterei colice medii se numește arcada Riolan-Haller sau anastomoza intermezenterică [5,6].

Există particularități ale vascularizației, reprezentate de discontinuitatea arcadei marginale în porțiunea inferioară a colonului ascendent, flexura splenică și colonul sigmoid, fiind zone de importanță critică în timpul rezecțiilor, prezentând o vascularizație slabă. Un punct critic în timpul rezecției sigmoidiene este considerat punctul Sudeck, deoarece lipsa arcadei marginale la acest nivel poate genera ischemie la nivelul joncțiunii recto-sigmoidiene [9]. Punctul critic Griffith, localizat la nivelul flexurii splenice, justifică apariția ischemiei în această porțiune în cazul ligaturii arterei mezenterice inferioare [9,10]. În regiunea ileo-cecală, prezența ariei avasculare Treves impune, în hemicolecomiile drepte, includerea porțiunii terminale a ileonului [11].

Venele însoțesc arterele omonime și se varsă în venele mezenterice superioară și inferioară, tributare venei porte [1,6].

Drenajul venos al colonului stâng este realizat de vena colică stângă, venele sigmoidiene și vena rectală superioară, care se unesc și formează vena mezenterică inferioară, care se află la stânga unghiului duodeno-pancreatic Treitz, trece pe sub marginea inferioară a pancreasului pentru a se vărsa în vena splenică [9].

Drenajul limfatic se realizează prin ganglionii epicolici, paracolici, intermediari și centrali. Ganglionii epicolici și paracolici, dispuși de-a lungul arcadei vasculare marginale, au o importanță chirurgicală redusă; cei intermediari se află de-a lungul trunchiurilor vasculare principale și sunt incluși în limfadenectomia tip D2. Ganglionii centrali sunt localizați la originea axelor arteriale, fiind de o importanță majoră în efectuarea limfadenectomiei D3 [9].

Limfaticele pornesc din tunica mucoasă, parcurg tunica musculară și subseroasă, iar ulterior se adună în nodurile paracolice, de unde pornesc vase limfatice care se îndreaptă către nodurile mezenterice superioare și inferioare [1,2,6].

Limfaticele de la nivelul cecului, apendicelui, colonului ascendent și transvers se varsă la nivelul ganglionilor mezenterici superiori, duodeno-pancreatici și ulterior în trunchiul intestinal și cisterna Chyli [1,6]. Limfaticele de la nivelul colonului descendent și sigmoid se varsă la nivelul nodurilor mezenterice inferioare [1].

Inervația este de natură vegetativă, simpatică și parasimpatică. Porțiunea dreaptă a colonului primește fibre simpatice din ganglionii mezenterici superiori, nervii splanhnici și plexul celiac, iar cele parasimpatice din nervii vagi [1,6]. Porțiunea colonică stângă primește inervația simpatică din plexul mezenteric inferior, iar cea parasimpatică din nervii erectori prin nervii splanhnici pelvieni [1]. În peretele colonului se evidențiază plexurile mienteric Auerbach și submucos Meissner [6]. Inervația simpatică provine din plexul celiac prin plexul mezenteric superior, iar cea parasimpatică din nervii vagi [2].

1.2. Etiologie

Dezvoltarea cancerului de colon este rezultatul interacțiunii dintre factorii genetici și cei de mediu. Aceste neoplasme se pot dezvolta pe o mucoasă normală sau pot rezulta prin transformarea malignă a unor leziuni preexistente la nivelul colonului. Astfel, cancerul de colon poate fi clasificat în cancer cu o cauză genetică ereditară, non-ereditar sau poate apărea asociat bolilor inflamatorii intestinale (Boala Crohn sau rectocolita ulcero-hemoragică) [12,13,14].

Dintre factorii de mediu, dieta reprezintă un factor important în etiologia neoplasmelor colonice, deoarece unele alimente predispun la apariția cancerului de colon, iar altele prezintă un rol protector asupra mucoasei tubului digestiv.

În anul 1971, Burkitt a fost primul care a descris legătura între cancerul de colon și aportul insuficient de fibre. Acesta a expus ipoteza conform căreia staza colonică, datorată aportului insuficient de fibre, determină creșterea agenților cancerigeni în intestin prin contactul prelungit cu mucoasa [15,16]. În urma unui studiu de metaanaliză care cuprinde 725.628 de participanți din 13 studii, s-a evidențiat o relație invers proporțională între dieta bogată în fibre și dezvoltarea cancerului colonic, însă după asocierea cu alți factori de risc alimentari, nu s-a evidențiat același rezultat [17].

Consumul crescut de carne roșie, ouă și brânză crește riscul de dezvoltare al cancerului colonic, fiind semnalat în special efectul aminelor heterociclice care sunt produse în timpul procesului de gătire a cărnii roșii [18]. Colesterolul este un substrat major pentru degradarea bacteriană, existând corelații între incidența neoplasmelor colorectale și concentrația de colesterol din fecale [12,14]. Pe de altă parte, o dietă bogată în fructe și legume proaspete, fibre alimentare, aportul crescut de seleniu, folat, compuși organo-sulfurici și vitamine antioxidante (ex. vitamina A, C, E, acid folic), suplimentele de calciu și vitamina D scad riscul de cancer colonic printr-un efect protector asupra mucoasei [12,14,18,19].

Fumatul a fost asociat cu dezvoltarea cancerului de colon prin eliberarea de substanțe carcinogene, cum ar fi hidrocarburile aromatice policiclice, nitrozaminele, aminele aromatice, care ajung la nivelul mucoasei colonice atât prin ingestie directă, cât și prin torentul sangvin [20,21,22].

Anumite intervenții chirurgicale sunt incriminate ca factori de risc în apariția cancerului colonic. După intervenția de colecistectomie, secreția biliară este evacuată în mod continuu în tubul digestiv, crescând concentrația acizilor biliari din materiile fecale, riscul de apariție al cancerului colonic fiind mai ridicat, cu predilecție la nivelul colonului drept. Același risc este semnalat și după rezecțiile gastrice. Ureterosigmoidoanastomoza este, de asemenea, o intervenție care duce în timp la dezvoltarea polipilor adenomatoși, crescând riscul de dezvoltare a patologiei neoplazice colonice [12,13,14].

Cancerul colonic ereditar prezintă două forme: non-polipozic ereditar (HNPCC – Hereditary Non-Polyposis *Colon Cancer*) și polipozic (FAP – Familial Adenomatous Polyposis, polipoza asociată cu MUTYH). Alte sindroame care predispun la cancerul colonic sunt oligopolipoza (POLE, POLD1), sindromul polipozei juvenile (BMP1A, SMAD4), sindromul Peutz-Jeghers (STK11), sindromul Cowden (PTEN) [23].

Sindromul Lynch este cel mai frecvent incriminat pentru apariția cancerului colonic ereditar non-polipozic, cauzat de mutații ADN în genele de „reparare a nepotrivirii”, Mismatch Repair (MMR): MLH1, MSH2, MSH6 și PMS2. Delețiile mari dintr-o genă MMR, denumite molecule de adeziune celulară epitelială (EPCAM), au fost incriminate în apariția sindromului Lynch prin

suprimarea expresiei genei MSH2. Genele MMR sunt esențiale pentru a corecta bazele nucleotidice în timpul replicării ADN-ului [24].

Polipoza adenomatoasă familială (FAP) este un sindrom polipozic cu transmitere autozomal dominantă, în care defectul mutațional este localizat la nivelul genei Adenomatous Polyposis Coli (APC) [25,26].

Există trei subtipuri de FAP:

a. Polipoza adenomatoasă familială atenuată (AFAP), în care pacienții prezintă sub 100 de polipi aplatați, cu tendința de dezvoltare la nivelul colonului proximal [27];

b. Sindromul Gardner, care prezintă polipi intestinali predominant adenomatoși, cu potențial de 100% de malignizare în decadele 2-4 de viață [28];

c. Sindromul Turcot, o boală rară ereditară caracterizată prin apariția de multiple adenoame sau carcinoame colonice și tumori primare la nivelul sistemului nervos central [29].

Polipoza asociată cu MUTYH (MAP) este cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată de multiple adenoame colorectale, care prezintă risc crescut de transformare malignă pe parcursul întregii vieți [30].

Cancerul de colon apare sporadic în majoritatea cazurilor, doar un procent de 5-10% fiind rezultatul mutațiilor genetice [31,32].

1.3. Epidemiologie

Conform statisticilor efectuate de World Health Organization și Global Cancer Observatory, în anul 2022, cancerul de colon a fost clasat pe locul 4 ca incidență la nivel global, cu 1.142.286 de cazuri diagnosticate, fiind situat pe locul cinci ca și cauză de mortalitate asociată cancerului [33].

Incidența, conform distribuției geografice, este cea mai crescută în Asia, cu 46,6% din incidența globală (531.841 de cazuri), urmată de Europa, cu un procent de 30% (342.342 de cazuri). În ceea ce privește rata de mortalitate, cea mai mare valoare înregistrată este tot în Asia, cu 46,2% din cazuri (248.902 de decese), urmată pe locul secund de Europa, cu 29,7% (160.022 de decese) [33].

În România, cancerul colorectal ocupă primul loc ca incidență (13.541 de cazuri), dintre care cancerul de colon, ca grupare separată, ocupă locul 4 ca incidență, reprezentând 7,5% (7.811 de cazuri) din totalul cazurilor de cancer [34,35], fiind urmat de cancerul rectal, cu un procent de 5,2%. Aceste date sunt prezentate în graficul tip plăcintă (pie) din **Figura 1**.

La sexul feminin, cancerul colorectal se află pe loc secundar ca incidență (5.485 de cazuri), după cancerul mamar, iar la sexul masculin este pe locul 3 (8.056 de cazuri), după cancerul de prostată și cel pulmonar [34].

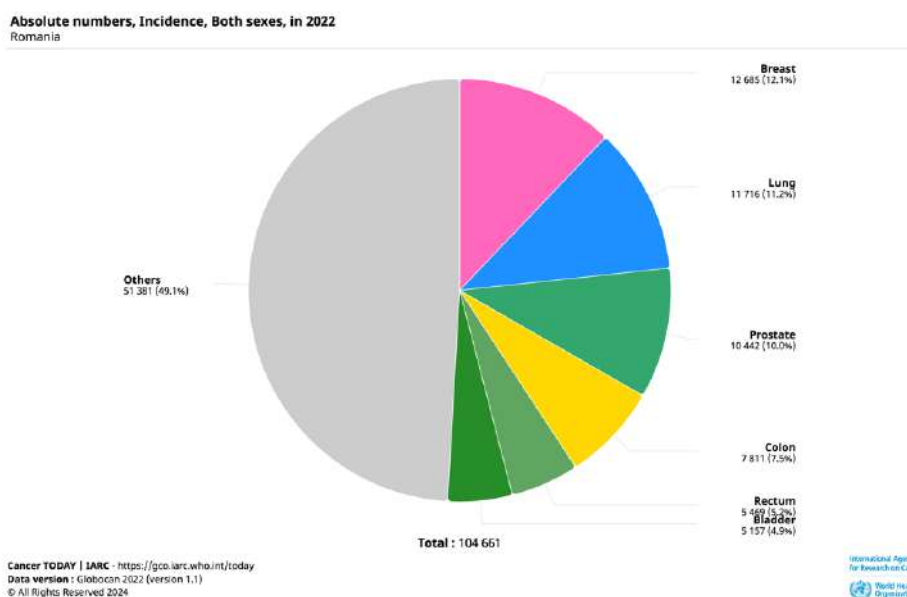


Figura 1. Incidența Cancerului de Colon în România (2020) [Sursa: Global Cancer Observatory, IRAC,2024. Accesat în data de 28 Septembrie 2024][35]

La nivel mondial, sexul masculin prezintă rata cea mai crescută de incidență, cu excepția pacienților din Danemarca și Norvegia, unde incidența este mai mare la sexul feminin [33].

Aceste date furnizate de Global Cancer Observatory subliniază necesitatea implementării unor eforturi globale concentrate în domeniul sănătății publice, care să vizeze detectarea timpurie, prevenția și dezvoltarea unor planuri de tratament eficiente. Abordarea multidisciplinară a acestei patologii poate contribui la reducerea semnificativă a incidenței și mortalității asociate cancerului de colon.

Proiectul statistic efectuat de Global Cancer Observatory – Cancer Tomorrow estimează creșterea incidenței cancerului de colon, preconizând că până în anul 2050 acest număr va crește la 2,17 milioane, conform proiecției ilustrate în **Figura 2**. Această evoluție subliniază necesitatea implementării unor strategii de prevenție și depistare precoce a cancerului colonic la nivel mondial. În România, se estimează o creștere de până la 9.520 de cazuri până în 2050, reflectând o creștere de 21,9%. Estimările pentru incidența în România a cancerului de colon până în anul 2050 sunt reprezentate grafic în **Figura 3**.

În mod similar, în Europa se preconizează o creștere a incidenței de la 342.000 de cazuri în 2022 la 454.000 până în 2050, o creștere de 32,6%, care evidențiază necesitatea unor eforturi coordonate de control al cancerului la nivelul întregului continent [36].

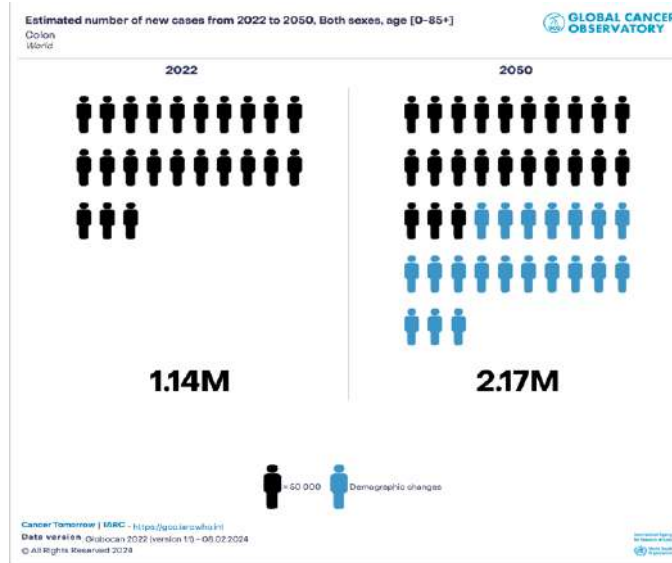


Figura 2. Incidența Globală Proiectată a Cancerului de Colon (2022-2050) [Sursa: Global Cancer Observatory, IRAC,2024. Accesat în data de 28 Septembrie 2024] [36]

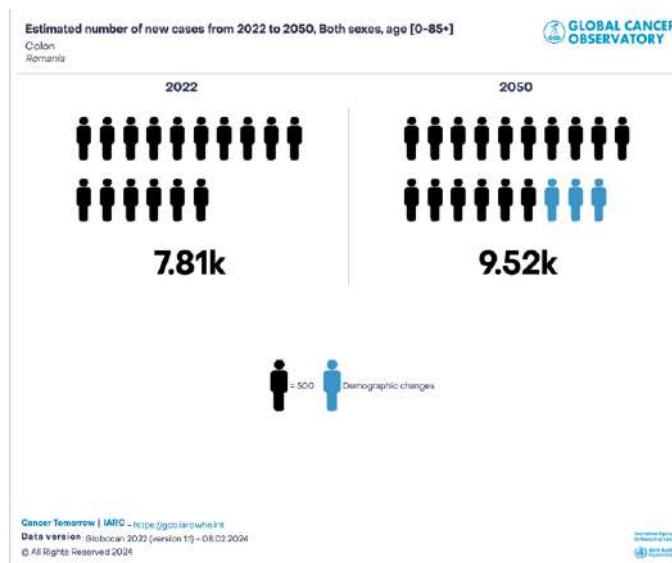


Figura 3. Incidența Proiectată a Cancerului de Colon în România (2022-2050) [Sursa: Global Cancer Observatory, IRAC,2024. Accesat în data de 28 Septembrie 2024] [36]

Această statistică atrage atenția asupra cercetărilor viitoare, care trebuie să se concentreze pe dezvoltarea unor metode de screening eficiente și evaluarea strategiilor de prevenție pentru a aborda această problemă de sănătate publică.

1.4. Microbiomul intestinal

În anul 1901, Elie Metchnikoff, câștigătorul Premiului Nobel, a remarcat abundența bacteriană la nivelul tractului intestinal [37]. Studiul microbiomului intestinal a luat amploare în 2007, când a fost planificat proiectul european Metagenomics of the Human Intestinal Tract [38]. S-a evidențiat că 95% din microbiota umană se află în intestin [39,40].

Analiza beta-diversității microbiene intestinale se efectuează prin evaluarea simultană a proporției de taxoni diferiți (filum, familie, specie sau tulpină). Pacienții cu cancer colonic prezintă alterări ale beta-diversității microbiomului intestinal [40,41]. În prezent, datorită metodelor avansate de secvențiere disponibile, se poate determina cu precizie prezența unui microbiom în stare de disfuncționalitate [40].

La nivelul intestinului uman se regăsesc peste 1000 de specii și 10^{14} microorganisme [42]. Studii care utilizează secvențierea microbiomului la scară largă au fost efectuate pentru a evalua comunitatea microbiană din țesutul colonic, precum și de la nivelul colonului pacienților cu cancer colonic, în vederea aprofundării diferențelor dintre microbiomul intestinal al pacienților cu cancer și al persoanelor sănătoase [43]. Aceste analize au evidențiat schimbări semnificative în anumite grupuri microbiene, fiind astfel formulată ipoteza conform căreia aceste modificări au un impact major asupra răspunsului imun al mucoasei la pacienții cu cancer colonic, comparativ cu cei sănătoși [44].

Alfa-diversitatea speciilor din microbiomul intestinal este măsurată prin numărul și uniformitatea acestora, fiind numărate ca unități taxonomice operaționale (OTU) [39].

La pacienții cu cancer colorectal s-au evidențiat 11 OTU ca fiind semnificativ mai abundente, acestea aparținând genurilor *Enterococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* și *Peptostreptococcus* [45]. În plus, s-a observat că la pacienții cu cancer colorectal echilibrul dintre organisme este perturbat, fiind în stare de disbioză [46].

Streptococcus Bovis, denumit și *Gallolyticus*, a fost identificat ca un potențial factor de risc în dezvoltarea cancerului de colon, datorită potențialului proinflamator al proteinelor produse de acesta și proprietăților lor carcinogene. Aceste proteine sunt implicate în procesele inflamatorii prin interleukina-1 (IL-1), ciclooxigenaza-2 (COX-2) și interleukina-8 (IL-8) [47-50].

Fusobacterium nucleatum este una dintre cele mai cunoscute tulpini asociate cu neoplasmul colorectal, datorită faptului că induce carcinogeneza timpurie prin creșterea aderenței bacteriene la suprafața mucoasei, dar și prin producerea unei proteine numite adezina A (FadA), care activează căile de semnalizare a beta-cateninei după legarea la E-caderină, stimulând oncogeneza [47,51,52]. Studiile efectuate demonstrează că interleukina-17a (IL-17a) prezintă niveluri crescute la pacienții cu cancer colorectal care prezintă *Fusobacterium nucleatum* în abundență [47,53]. Studii experimentale au evidențiat că *Fusobacterium nucleatum* poate stimula progresia tumorală prin suprimarea imunității adaptive mediată de celulele T anti-tumorale [54].

Enterococcus faecalis este o bacterie comensală intestinală care provoacă leziuni ale ADN-ului în celulele epiteliale intestinale prin formarea de superoxizi [55]. Studii in vitro și in vivo au demonstrat că aceasta produce radicali hidroxil, care generează mutații la nivelul ADN-ului, contribuind la instabilitatea cromozomială și la creșterea riscului de cancer [47,56,57].

Escherichia coli sintetizează o genotoxină numită colibactină, care produce leziuni ale ADN-ului. Nouri și colaboratorii au descoperit, într-un studiu recent, că 23% dintre pacienții cu cancer colorectal sunt colonizați cu *Escherichia coli* enteropatogenă, comparativ cu 7,1% dintre indivizii sănătoși. De asemenea, tulpinile identificate la pacienții cu cancer colorectal au capacitatea de a forma biofilm în proporție de 36,9%, față de 16,6% în grupul de control [58,59].

Bacteroides fragilis enterotoxigen (ETBF) este o bacterie care produce o toxină (BFT), ce promovează dezvoltarea tumorală prin creșterea semnalului și activarea transcripției 3 (STAT 3) și a răspunsului celulelor Th17 [60].

Peptostreptococcus anaerobius are un rol în dezvoltarea tumorală prin creșterea expresiei citokinelor proinflamatorii la șoareci, precum și prin intensificarea producției de radicali oxidativi, ducând la displazia mucoasei [47,61].

Microbiomul intestinal joacă un rol complex și esențial în dezvoltarea cancerului de colon. Legătura dintre microbiom și cancerul de colon necesită studii longitudinale suplimentare pentru a înțelege pe deplin interacțiunile și implicațiile acestora în prevenirea și tratamentul cancerului de colon.

2. Diagnosticul Cancerului de Colon

Diagnosticul cancerului de colon necesită o abordare complexă, care să integreze utilizarea unor metode diverse și, prin utilizarea lor combinată, să asigure un diagnostic precis, să permită o stadializare corectă și să conducă spre o planificare optimă a tratamentului.

2.1. Markerii tumorali

Markerii tumorali prezintă un rol important în diagnosticul și managementul cancerului de colon, oferind informații despre prezența, stadiul și progresia bolii. Aceștia sunt utilizați inclusiv în monitorizarea postoperatorie pentru a semnaliza recidiva tumorală. În practica curentă, cei mai frecvent utilizați sunt markerii tumorali serici, precum antigenul carcinoembrionar (CEA) și antigenul carbohidrat 19-9 (CA 19-9).

Antigenul carcinoembrionar (CEA) este un marker tumoral oncofetal care se găsește în concentrație crescută în cazul tumorilor cu diametru mai mare de 3 cm [62], cât și în cancerul colonic cu metastaze [63]. Studiile prezente în literatură menționează faptul că o creștere a concentrației sale timp de câteva luni postoperator poate fi considerată semn de recidivă tumorală [62,63]. CEA este un marker tumoral recunoscut pentru utilitatea sa prognostică în cancerul colorectal, acesta fiind evaluat de rutină preoperator, conform recomandărilor actualelor ghiduri [64-65].

Antigenul carbohidrat 19-9 este un biomarker aprobat pentru cancerul pancreatic, însă nu este recunoscut ca test standard pentru cancerul de colon [66]. Ghidurile actuale pentru cancerul de colon nu recomandă utilizarea de rutină a acestui marker pentru evaluarea preoperatorie a pacienților [67,68,69]. Cu toate acestea, au fost realizate studii care au evidențiat faptul că CA 19-9 este un biomarker de prognostic util pentru cancerul colonic [70].

Un studiu recent publicat evaluează un nou Indice al Markerilor Tumorali (IMT), calculat ca media geometrică a valorilor CEA și CA 19-9 [71]. Acest marker a demonstrat o acuratețe prognostică superioară utilizării individuale a markerilor CEA sau CA 19-9 [71].

Cercetările recente continuă să caute alți biomarkeri serici care pot completa utilizarea CEA. CA 125 (MUC16) este o glicoproteină utilizată ca marker tumoral, folosită în principal pentru diagnosticul și monitorizarea cancerului ovarian [72]. Studii recente au demonstrat aplicabilitatea sa în patologia neoplazică a colonului ca marker de prognostic independent [73,74].

CA 72-4 este o glicoproteină descoperită pe suprafața celulelor carcinomatoase, identificată ca biomarker cu valoare crescută în adenocarcinoamele gastrice, colonice, mamare și pulmonare [75,76]. Un studiu recent publicat a descoperit că utilizarea combinată a markerilor CA 72-4, CA 19-9 și CEA prezintă o sensibilitate și acuratețe crescută în cancerul colorectal [77].

Numeroase cercetări de genetică moleculară au identificat gene cu frecvență crescută a mutațiilor, cu valoare predictivă pentru prognostic și sensibilitatea la tratamentul oncologic, precum KRAS, BRAF, NRAS, APC, TP53, PIK3CA, SMAD2, SMAD4, ARID1A, SOX9, FBXW7 și FAM123B/WTX, dar și alterări cromozomiale (ERBB2, IGF2), translocații (NAV2/TCF7L1), modificări în metilarea ADN-ului (MLH1) [78,79].

Mutațiile genelor KRAS sunt observate în 30-50% din cazurile de cancer colorectal, respectiv la nivelul genei NRAS, în 3-5% dintre cazuri. Aceste gene prezintă un rol esențial în proliferarea celulară și supraviețuire [79,80,81].

Mutațiile genei BRAF prezintă un rol esențial în progresia cancerului prin procesul de creștere, diferențiere și diviziune celulară. Acestea sunt identificate în stadiile incipiente ale carcinogenezei [82].

Mutațiile genei PIK3CA sunt prezente în 10-20% din cazurile de cancer colorectal, acestea coexistând în cazurile avansate cu mutațiile RAS și BRAF [83,84,85].

Instabilitatea microsatelită (MSI) este o modificare moleculară caracterizată de mutații de inserție și deleție în repetițiile microsatelită, adică o funcționare deficitară a mecanismului de reparare a nepotrivilor în genele MLH1, MSH2, MSH6 și PMS2 [81,86,87]. Prezența MSI în cancerul colorectal are un prognostic favorabil, aceasta fiind prezentă în 10-15% din cazurile sporadice [88,89].

Markerii inflamației sistemice au fost analizați în raport cu cancerul de colon, în special proteina C reactivă, fibrinogenul și rapoarte celulare, precum raportul trombocite-limfocite și neutrofile-limfocite. Acestea au fost investigate ca markeri inflamatori asociați cu procesul tumoral, oferind informații legate de prognostic și de caracteristicile tumorale [90]. În ultimii ani, integrarea NLR și PLM în cercetare, cât și în practica clinică, a luat amploare, evidențiind utilitatea lor în evaluarea prognosticului [91,92].

Acești markeri sunt complementari altor metode de diagnostic.

2.2. Investigații radiologice

Evaluarea radiologică este esențială în diagnosticul cancerului de colon, cât și în stadializare. Metodele imagistice conferă informații cu privire la localizarea tumorală, dimensiune, extindere, invazie locală, cât și prezența metastazelor, constituind un element esențial în stadializarea preoperatorie și planificarea tratamentului.

Tomografia computerizată (CT) este o investigație esențială în diagnosticul cancerului de colon, care permite stadializarea preoperatorie, vizualizarea invaziei organelor adiacente și evidențierea metastazelor la distanță, cât și detectarea posibilelor complicații [93,94].

Colografia prin tomografie computerizată este o examinare minim invazivă care permite vizualizarea întregului colon și diagnosticul cancerului de colon încă din stadii incipiente [95]. Această metodă presupune pregătirea în prealabil a colonului cu medicație purgativă, distensia colonului cu gaz, administrarea unei substanțe de contrast per os pentru a evidenția fecalele reziduale [96]. Această investigație prezintă o sensibilitate scăzută, de 74% pentru formațiunile de mici dimensiuni, sub 9 mm [97]. Studii de meta-analiză au evidențiat că colografia CT prezintă o sensibilitate diagnostică comparabilă cu cea a colonoscopiei pentru cancerul de colon confirmat și o sensibilitate de 90% pentru polipii peste 10 mm [97,98].

Tomografia computerizată cu emisie de protoni (PET-CT) utilizează o moleculă de glucoză marcată radioactiv cu fluordeoxiglucoză (FDG) pentru detectarea, stadializarea și screeningul postoperator la pacienții diagnosticați cu neoplasm colonic [99]. Această metodă este superioară tomografiei computerizate și colografiei în managementul cancerului de colon. Permite detectarea

celulelor metabolice active, care pot să nu fie evidențiate ca modificări structurale pe imaginile CT, prezentând o sensibilitate crescută pentru identificarea metastazelor la distanță [100]. Evidențierea ganglionilor limfatici afectați de celule tumorale este mult superioară, deoarece aceștia sunt detectați pe baza activității metabolice [101].

2.3. Endoscopie digestivă inferioară

Colonoscopia este considerată standardul de aur în diagnosticul cancerului colonic [102]. Această investigație conferă o vizualizare directă a cadrului colic și permite prelevarea de biopsii [103]. Dezavantajele acestei tehnici sunt necesitatea pregătirii colonului anterior procedurii, riscul de sângerare și perforație, costul crescut al procedurii și accesul limitat în unele regiuni [104,105,106].

3. Stadializarea tumorală și prognosticul în cancerul de colon

3.1. Stadializarea TNM

Scopul sistemelor de stadializare ale cancerului de colon este de a oferi un cadru standardizat pentru clasificarea progresiei cancerului, ghidarea deciziilor terapeutice, facilitarea comunicării în comunitatea medicală globală și determinarea prognosticului, fiind utilizate ca predictorii ai supraviețuirii [107,108]. Sistemul de clasificare utilizat la nivel mondial este TNM (tumoră, ganglioni, metastaze), elaborat și actualizat de American Joint Committee on Cancer (AJCC) și de Uniunea Internațională Împotriva Cancerului (UICC), acesta fiind cel mai complex și cuprinzător [108-110].

La ora actuală este folosită ediția a 8-a a sistemului TNM, publicată în anul 2017. Față de ediția anterioară, aceasta a introdus modificări importante care duc la îmbunătățirea acurateții stadializării. În ediția curentă sunt luați în considerare factori clinici, patologici și moleculari care nu erau incluși în ediția a 7-a [110]. Au fost luați în discuție, ca factori suplimentari recomandați pentru evaluarea prognosticului și ca factori predictivi, markeri moleculari precum MSI și mutațiile KRAS, NRAS și BRAF. Menționăm că acești markeri nu fac parte direct din stadializarea TNM [110,111]. Stadiul IV a fost subdivizat în funcție de numărul de ganglioni metastatici și profunzimea invaziei tumorale, oferind un prognostic îmbunătățit, cât și un ghidaj eficient în planul de tratament. De asemenea, au fost clarificate definițiile pentru depozitele tumorale satelite, cât și pentru metastazele la distanță, introducând și M1c (M1a, M1b, M1c) [111,112].

Ediția a 8-a ia în considerare o clasificare separată, relaționată temporal și în funcție de tratament:

- clinic (cTNM), determinată înainte de tratament;
- patologic (pTNM), efectuată după intervenția chirurgicală;
- post-terapie (ycTNM sau ypTNM), după terapia neoadjuvantă;
- recidivă (rTNM), pentru cancerul recurent;
- autopsie (aTNM), determinată post-mortem [113].

Definiția actuală a depozitelor tumorale a fost clarificată, acestea fiind descrise ca fiind „noduli macroscopici sau microscopici discreți de cancer, localizați în țesutul adipos pericolic, în zona de drenaj limfatic a unui carcinom primar, care prezintă discontinuitate față de tumora primară și nu prezintă dovezi histologice de ganglioni limfatici reziduali sau structuri vasculare sau nervoase identificabile” [114]. Este menționat faptul că prezența depozitelor tumorale modifică statusul ganglionar N, chiar dacă toți ganglionii limfatici regionali sunt negativi la examinarea histopatologică [110,114].

Clasificarea TNM presupune următoarele caracteristici [108,115,116]:

T – Tumora primară

Tx – Tumora primară nu poate fi evaluată

T0 – Fără evidență a tumorii primare

Tis – Carcinom in situ, limitat la nivelul mucoasei

T1 – Tumora extinsă până la nivelul submucoasei, dar nu o depășește

T2 – Tumora extinsă până la nivelul musculareii proprii, pe care nu o depășește

- T3 – Tumora extinsă prin musculara proprie până la nivelul subseroasei sau invadează țesuturile pericolonice
- T4a – Tumora a perforat seroasa
- T4b – Tumora invadează direct alte organe sau structuri
- N – Gradul de implicare a ganglionilor limfatici regionali
- N0 – Nu se detectează metastaze
- N1a – Metastază la nivelul unui ganglion limfatic regional
- N1b – Metastază la nivelul a 2-3 ganglioni limfatici regionali
- N1c – Depozite tumorale satelite în țesutul pericolonice, fără implicarea ganglionilor limfatici regionali
- N2a – Metastaze în 4-6 ganglioni limfatici regionali
- N2b – Metastaze în cel puțin 7 ganglioni limfatici regionali
- M – Metastaze la distanță
- M0 – Fără metastaze la distanță
- M1a – Metastaze evidențiate la nivelul unui organ (ficat, plămân, ovar sau ganglioni limfatici la distanță), fără metastaze peritoneale
- M1b – Metastaze prezente în mai multe organe
- M1c – Metastaze peritoneale, cu sau fără implicarea altor organe

Grupul de stadializare prognostică AJCC pentru cancerul de colon combină clasificările T, N și M în grupuri de stadii mai largi, utilizate pentru estimarea prognosticului. Aceste grupuri sunt prezentate în **Tabelul 1**.

Tabelul 1. Grupurile de Stadializare Prognostică AJCC [116]

Categoria	Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	0	I	I	IIA	IIB	IIC
N1a	N/A	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
N1b	N/A	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
N1c	N/A	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
N2a	N/A	IIIA	IIIB	IIIB	IIC	IIIC
N2b	N/A	IIIB	IIIB	IIC	IIC	IIIC
M1a	N/A	IVA				
M1b	N/A	IVB				
M1c	N/A	IVC				

În vederea evaluării corecte a stadiului N, este recomandată recoltarea și examinarea unui număr minim de 12 ganglioni, conform AJCC [111]. Recoltarea ganglionilor sub acest număr poate duce la o sub-stadializare și un status N0 fals negativ. De asemenea, recoltarea unui număr suficient de ganglioni este considerată un criteriu al calității intervenției chirurgicale [117].

Strategiile pentru optimizarea recoltării ganglionilor limfatici includ tehnici chirurgicale de înaltă calitate, implicând excizia completă a mezocolonului și o examinare patologică minuțioasă [108].

3.2. Caracteristici tumorale cu valoare prognostică

Alături de stadializarea TNM, au fost identificate o serie de caracteristici macroscopice cu valoare prognostică, conform Colegiului Regal al Patologilor (2018). Acestea sunt: natura piesei de

rezeecție și tipul intervenției chirurgicale, localizarea tumorii, diametrul maxim al tumorii, distanța până la marginea longitudinală de rezeecție cea mai apropiată, perforarea tumorii și gradul planului de excizie chirurgicală.

Elementele de bază microscopice sunt considerate: tipul histopatologic, gradul de diferențiere, gradul de extensie locală și distanța de extensie extramurală, marginile de rezeecție, statusul limfoganglionar, prezența depozitelor tumorale, invazia venoasă, limfatică și perineurală, metastazele la distanță și alte anomalii [117].

Invasia venoasă este considerată un factor de risc în patologia neoplazică [118-122]. Colegiul Regal al Patologilor recomandă utilizarea definiției invaziei venoase elaborată de Talbot, care descrie prezența tumorii într-un spațiu extramural, căptușit cu endoteliu, înconjurat de un strat muscular sau care conține globule roșii [117,120,123].

Multe studii publicate în literatură, inclusiv studii de meta-analiză, au demonstrat valoarea prognostică negativă a invaziei perineurale în cancerul de colon [117,124,125,126]. Astfel, Colegiul Regal al Patologilor recomandă ca invazia vaselor mici (L1) și invazia perineurală (Pn1) să fie documentate în rapoartele patologice, cu menționarea nivelelor de extindere, intramural, respectiv extramural [117].

Studii de meta-analiză au demonstrat semnificația prognostică negativă a depozitelor tumorale, acestea fiind incluse în stadializarea TNM începând cu ediția a 8-a [117,127].

Invasia seroasei este definită ca prezența celulelor tumorale la nivelul suprafeței peritoneale sau în cavitatea peritoneală, fiind considerată un factor de risc pentru recidiva tumorală [128,129].

4. Tratamentul chirurgical al cancerului de colon

Tratamentul cancerului de colon este, în principal, chirurgical. În funcție de particularitățile fiecărui caz, este stabilită necesitatea tratamentului oncologic adjuvant.

Tumorile localizate la nivelul colonului drept sunt tratate chirurgical prin hemicolectomie dreaptă. Ligatura vasculară precoce este un timp critic al intervenției, realizat prin ligatura vaselor la originea arterei mezenterice superioare. Planul de disecție avascular este reprezentat de fascia de coalescență retrocolică Toldt, disecția în acest plan permițând protejarea structurilor importante, precum fascia Gerota, ureterul și vasele gonadale [130,131].

Fascia Toldt, situată între stratul mezotelial suprapus al mezocolonului și stratul mezotelial al retroperitoneului, este un plan de disecție embrionar care facilitează excizia completă a mezocolonului [132,133].

Pentru tumorile de la nivelul colonului transvers se aplică tehnici chirurgicale diferite, în funcție de localizare. Astfel, se pot efectua rezecții segmentare, hemicolectomie dreaptă extinsă sau colectomie subtotală [131,134]. Hemicolectomia dreaptă extinsă a fost inițial indicată pentru formațiunile tumorale localizate la nivelul colonului drept, dar ulterior a fost folosită și pentru cele cu localizare la nivelul colonului transvers. Aceasta presupune rezecția ileonului terminal, a cecului, a colonului ascendent și a colonului transvers până la nivelul flexurii splenice, cu preservarea ramurii ascendente a colicei stângi pentru a menține vascularizația capătului distal al anastomozei [131,135-139].

Pentru formațiunile tumorale cu localizare la nivelul flexurii hepatice și splenice se efectuează hemicolectomie dreaptă, respectiv stângă.

Leziunile de la nivelul colonului stâng sunt abordate prin hemicolectomie stângă sau colectomie subtotală, iar pentru cele cu localizare la nivelul sigmei se poate efectua rezecție segmentară (sigmoidectomie) [131,140].

Restabilirea continuității colonului este realizată prin anastomoză manuală, prin suturi continue sau întrerupte în unul sau două straturi, sau mecanică, folosind capse. Aceasta poate fi realizată în mai multe moduri: termino-terminală, termino-laterală, latero-laterală [131]. În **Figura 4** sunt ilustrate tipurile de anastomoză. Alegerea metodei depinde în mare măsură de preferințele chirurgului. Până în prezent, chiar dacă numeroase studii au abordat tema anastomozelor, nu a fost demonstrată superioritatea unei tehnici față de alta, fiind considerat că un impact mai mare asupra succesului anastomozei îl reprezintă vascularizația adecvată, minimizarea tensiunii și controlul contaminării [131,134].

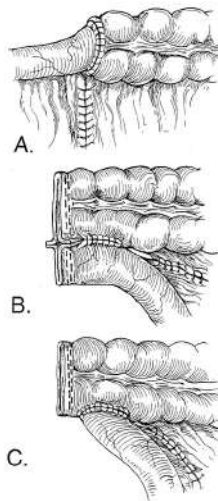


Figura 4. Modalități de realizare a anastomozelor. A. Terminu-terminala; B- Latero-laterala; C- Terminu-laterala. Imagine preluată din Quality Medical Publishing, Inc. [141]

După restabilirea continuității intestinale, defectul mezenteric se închide prin sutură.

Societatea Americană de Chirurgie Colo-Rectală (ASCRS) recomandă o distanță de minimum 5-7 cm față de tumoră pentru marginile distală și proximală, pentru a asigura îndepărtarea corespunzătoare a ganglionilor pericolici care prezintă risc de metastază [142].

Conform Societății Japoneze pentru Cancerul Colo-Rectal (JSCCR), regula de 10 cm a fost folosită începând cu prima ediție a ghidului de reguli generale pentru cancerul de colon, publicat în 1977, și presupune marginea de rezecție la 10 cm de tumoră pentru a asigura o rezecție oncologică adecvată [143]. Studii recente, bazate pe distribuția anatomică a metastazelor în ganglionii limfatici, au concluzionat că 10 cm reprezintă un criteriu valid pentru rezecție, cât și pentru defnirea ganglionilor pericolici [144].

4.1. Tratamentul chirurgical prin abord laparoscopic

În ultimii ani, abordul laparoscopic a devenit metoda de elecție pentru tratamentul cancerului de colon [145]. Multiple studii care evaluează abordul laparoscopic au demonstrat că abordul minim invaziv este asociat cu timpi operatori mai lungi, însă cu pierderi de sânge mai mici și o recuperare mai rapidă pentru pacient. De altfel, nu s-au evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește marginile de rezecție distale și proximale, numărul de ganglioni limfatici și lungimea pediculului vascular primar, comparativ cu chirurgia deschisă [146-149]. În plus, supraviețuirea pe termen lung și rata de recidivă nu au fost diferite între cele două căi de abord chirurgical [148,150,151].

Conform recomandărilor SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons), pentru efectuarea unei rezecții colonice pe cale laparoscopică, este esențială localizarea preoperatorie a acesteia. Astfel, pentru tumorile de dimensiuni mici, marcarea endoscopică cu tatuaje permanente trebuie realizată anterior intervenției chirurgicale, pentru a facilita localizarea precisă intraoperatorie [152-155].

Legat de pregătirea preoperatorie a pacientului, SAGES recomandă pregătirea preoperatorie a intestinului cu soluții purgative pentru a facilita manipularea sa în timpul intervenției chirurgicale [152]. Această pregătire preoperatorie a colonului permite efectuarea colonoscopiei intraoperatorii, dacă este necesară [156].

SAGES recomandă ca rezecția colonică pe cale laparoscopică să urmeze principiile oncologice standard, care includ ligatura vasculară proximală, asigurarea unor margini de rezecție proximale și distale corespunzătoare și efectuarea unei limfadenectomii adecvate [152].

Intervenția chirurgicală pe cale laparoscopică urmează pașii standard de instituire a pneumoperitoneului, montarea trocarului optic și inspecția cavității peritoneale. Inserția troacarelor se face în diferite poziții, în funcție de intervenția chirurgicală care va fi efectuată și de preferințele chirurgului.

Hemicolectomia stângă este realizată, în general, prin abord medial spre lateral, cu minimă manipulare a colonului [157,158,1159]. Abordul medial permite separarea în siguranță a mezenterului colonului stâng de retroperitoneu, protejând ureterul, vasele de sânge retroperitoneale și nervii simpatici. Se expune ureterul drept, promontoriul sacral și pediculul arterei mezenterice inferioare (AMI). Se izolează și se ligaturează înalt AMI, permițând astfel o limfadenectomie completă, după care se trece la mobilizarea colonului prin disecția peritoneului și mobilizarea flexurii splenice [157,159,160]. Cu ajutorul unui stapler se practică secționarea colonului, iar piesa va fi extrasă printr-o incizie la nivelul peretelui abdominal, în general Pfannenstiel, etapă urmată de anastomoză mecanică [157].

Hemicolectomia dreaptă presupune respectarea principiilor oncologice standard, prin abordare vasculară primară, care include ligatura pediculului colic drept și ileocolic la origine și limfadenectomie completă. Procedura presupune incizia peritoneului de-a lungul marginii drepte a vaselor ileocolice și a axului mezenteric superior, ducând la vizualizarea duodenului și a pancreasului. Se continuă cu disecția planului avascular până la mobilizarea completă a colonului față de duoden, se ligaturează și se secționează vasele principale, iar apoi se trece la disecția colonului și mobilizarea unghiului hepatic, rezecția și extragerea piesei operatorii [161,162].

Pentru aceste intervenții chirurgicale există o varietate de variante tehnice, începând cu poziționarea troacarelor, abordul pediculilor vasculari, variante de efectuare a anastomozei și tipul de incizie pentru extragerea piesei de rezecție.

4.2. Tratamentul chirurgical asistat robotic

Chirurgia robotică a fost dezvoltată pentru a depăși dezavantajele chirurgiei laparoscopice, cum ar fi camera dependentă de un asistent, vederea bidimensională și dexteritatea limitată de instrumentele de laparoscopie [152,164].

Chirurgia robotică câștigă popularitate în domeniul chirurgiei colorectale, însă, cu toate acestea, rolul ei în tratamentul cancerului de colon rămâne incert, nefiind stabilit dacă chirurgia robotică oferă avantaje clinice semnificative față de chirurgia laparoscopică [164].

4.3. Chirurgia asistată prin utilizarea tehnicilor de fluorescență ICG (Verde de Indocianină)

Acest subcapitol este bazat pe articolul publicat de Negrut RL, Cote A, Feder B, Bodog FD, Maghiar AM. Enhanced Lymph Node Detection in Colon Cancer Using Indocyanine Green

Fluorescence: A Systematic Review of Studies from 2020 Onwards. *Journal of Personalized Medicine*. 2025; 15(2):54 [165] cu adaptări pentru integrarea în structura prezentei lucrări.

Principiile de bază ale chirurgiei oncologice în cancerul de colon includ disecția precisă în planurile embriologice, realizarea unei limfadenectomii regionale adecvate și ligatura centrală a pediculului arterial [166]. Excizia mezocolică completă, asociată cu ligatura vasculară centrală, s-a impus ca abordare standardizată pentru rezecțiile radicale, indiferent dacă acestea sunt efectuate prin laparotomie sau laparoscopic [166,167].

În acest context, identificarea corectă a fluxului limfatic devine esențială. Conceptul de ganglion santinelă în cancerul de colon a fost introdus la începutul anilor 2000, cu scopul de a determina ganglionul care drenează primar tumora și de a permite aplicarea unor tehnici histopatologice avansate pentru creșterea acurateței stadializării ganglionare [168,169,170]. În ciuda progreselor terapeutice, pacienții diagnosticați și tratați pentru cancer colorectal continuă să prezinte o rată importantă de recurență locală, raportată la aproximativ 60% [171]. Principalele cauze sunt rezecția incompletă, prezentă în aproximativ 30% dintre cazuri [172], marginile tumorale pozitive și evaluarea insuficientă a ganglionilor limfatici proximali [169,173,174,175]. Stadializarea corectă a cancerului de colon este esențială atât pentru alegerea tratamentului optim, cât și pentru îmbunătățirea prognosticului. În acest context, introducerea fluorescenței cu verde de indocianină (ICG) a reprezentat un progres important, oferind o vizualizare mai clară a drenajului limfatic intraoperator și facilitând identificarea ganglionului santinelă (SLN).

Chirurgia ghidată de ICG s-a dovedit a fi o tehnică eficientă pentru identificarea ganglionilor limfatici metastatici, contribuind la creșterea acurateței stadializării și la optimizarea tratamentului [174].

Acest subcapitol are ca obiectiv realizarea unei sinteze sistematice a datelor recente privind utilitatea clinică, eficacitatea și fezabilitatea utilizării fluorescenței cu verde de indocianină (ICG) în identificarea ganglionilor limfatici și în optimizarea rezultatelor chirurgicale la pacienții cu cancer de colon.

Studiile analizate evaluează parametri esențiali precum ratele de detectare, ratele de upstaging, acuratețea, sensibilitatea și specificitatea tehnicii, oferind o perspectivă coerentă asupra avantajelor și limitărilor chirurgiei ghidate de ICG. O căutare sistematică a literaturii a fost efectuată în noiembrie 2024 în bazele de date Web of Science, PubMed și Scopus, concentrându-se pe utilizarea ICG în intervențiile chirurgicale pentru cancerul de colon. Au fost utilizați termeni asociați tehnicii fluorescente și chirurgiei colorectale, combinați prin operatori Boolean (AND, OR). Căutarea a fost realizată în „All Fields”, iar după aplicarea filtrelor au fost reținute doar articolele originale, publicate începând cu anul 2020, pentru a asigura relevanța contemporană a analizei. Procesul de selecție a urmat recomandările ghidurilor PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [176,177]. Înregistrările au fost gestionate prin platforma Rayyan (Qatar Computing Research Institute) [178], utilizată pentru eliminarea duplicatelor și pentru procedura de screening. Articolele au fost evaluate independent în două etape, inițial pe baza titlului și rezumatului, apoi prin analiza textului integral. Neconcordanțele au fost soluționate prin discuții în grup. Au fost incluse studiile care evaluau ganglionii limfatici folosind ICG în rezecțiile pentru cancerul de colon, indiferent de localizarea tumorală sau stadiul TNM. Au fost aplicate criterii clare de excludere pentru a asigura relevanța și calitatea datelor analizate. Astfel, nu au fost incluse studiile in vitro, pe modele cadaverice sau animale; publicațiile fără acces la textul integral; alte tipuri de lucrări decât articolele originale (revizuri, meta-analize, studii bazate pe chestionare, rapoarte de caz); studiile axate pe alte

patologii sau pe chirurgia metastazelor din cancerul de colon; articolele publicate în alte limbi decât engleza; studiile fără date relevante pentru obiectivele acestei analize; precum și lucrările care vizau exclusiv cancerul rectal sau care nu diferențiau între cancerul de colon și cel rectal. Pentru articolele incluse, au fost extrase informații standardizate: autorii, anul publicării, țara, tipul studiului, numărul de participanți, caracteristicile demografice, tehnica de administrare a ICG, numărul de ganglioni limfatici identificați, tipul intervenției chirurgicale și rezultatele raportate. Parametrii principali analizați au fost numărul ganglionilor prelevați, ratele de detectare și acuratețea diagnostică. Parametrii secundari au inclus modificările decizionale intraoperatorii, evenimentele adverse și fezabilitatea utilizării ICG. Fiecare studiu a fost evaluat independent în ceea ce privește riscul de bias și aplicabilitatea clinică, utilizând instrumentele corespunzătoare tipului de design: ROBINS-I pentru studiile non-randomizate [179], Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist [180] și Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [181]

.O căutare sistematică a literaturii a fost realizată în bazele de date Web of Science, PubMed și Scopus, utilizând operatori Boolean (AND, OR) și structurarea termenilor prin paranteze pentru definirea logică a combinațiilor. Au fost incluse exclusiv articole originale, în timp ce alte tipuri de publicații (revizuirii, rezumate, acces anticipat, lucrări de conferință) au fost excluse folosind filtrele disponibile. În total au fost identificate 3300 de înregistrări: 1165 din Web of Science, 886 din Scopus și 1279 din PubMed. Articolele publicate anterior anului 2020 ($n = 1590$) au fost eliminate pentru a asigura relevanța contemporană a datelor. Au fost excluse 876 de înregistrări în funcție de tipul publicației, iar 242 de duplicate au fost eliminate automat, rezultând 622 de articole supuse screeningului. În urma primei etape, 516 înregistrări au fost excluse, iar 97 de articole au fost evaluate pe baza textului integral. După procesul complet de selecție, 9 studii au fost incluse în revizuirea sistematică. Procedura a urmat recomandările PRISMA [176,177], prezentate în **Figura 5**.

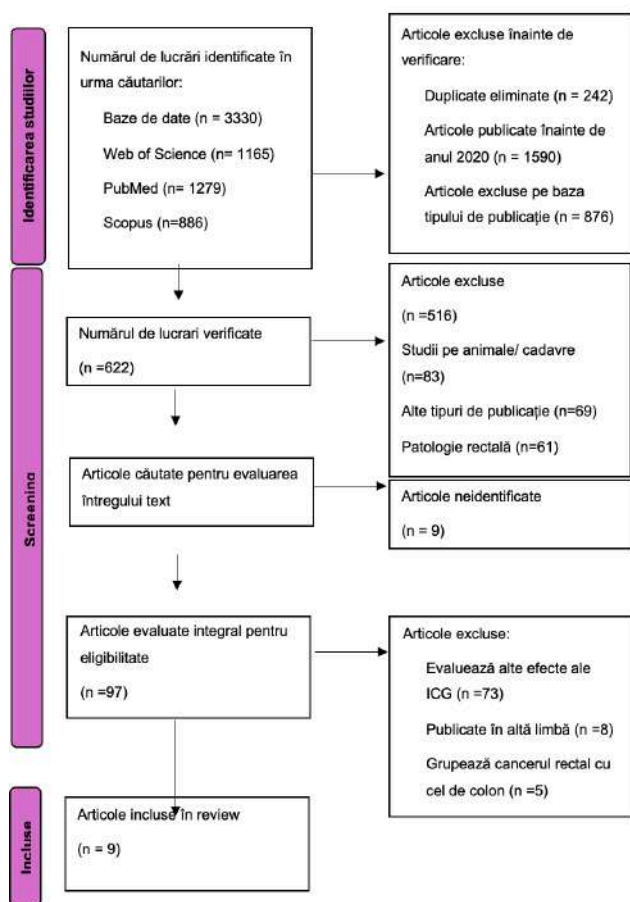


Figura 5. Diagrama PRISMA

Riscul de bias a fost evaluat independent de către autorii studiului, iar eventualele neconcordanțe au fost soluționate prin discuții comune. Instrumentele de evaluare au fost selectate în funcție de designul fiecărui studiu, pentru a asigura o apreciere adecvată a calității metodologice. Pentru studiile intervenționale non-randomizate prospective, publicate de Daan J. Sikkenk et al. [182], Zeeshan Ahmed et al. [183], Weiyang Lin et al. [185], Bianca Maria Sollazzo et al. [186], Gyung Mo Son et al. [187], Gyung Mo Son et al. [189] și Hiromitsu Kinushita et al. [190], a fost utilizat instrumentul ROBINS-I, adecvat pentru evaluarea riscului de bias în cercetările fără randomizare și care analizează factori precum confuzia, selecția și deviațiile de la intervenția intenționată.

Studiul observațional publicat de Hokuto Ushijima et al. [184], care nu compară tehnici diferite, a fost evaluat utilizând JBI Critical Appraisal Checklist, considerat mai potrivit pentru acest tip de design. Pentru studiul retrospectiv realizat de Xiaochuang Feng et al. [188], evaluarea riscului de bias a fost efectuată prin Newcastle–Ottawa Scale (NOS).

Prin utilizarea acestor instrumente adaptate fiecărui tip de studiu, aprecierea riscului de bias a fost realizată în mod adecvat și consecvent. Rezultatele evaluării sunt prezentate în **Tabelul 2**.

Tabloul 2. Evaluarea riscului de bias pentru fiecare studiu

Articol	Tipul studiului	Instrumentul de evaluare	Domeniile de bias evaluate	Riscul
Daan J. Sikkenk et al.[182]	Studiu pilot prospectiv	ROBINS-I	Factori de confuzie, Selecție, Clasificare, Deviații, Date lipsă, Evaluarea rezultatelor, Prezentarea rezultatelor	Moderat
Zeeshan Ahmed et al. [183]	Studiu de cohortă prospectiv	ROBINS-I	Factori de confuzie, Selecție, Clasificare, Deviații, Date lipsă, Evaluarea rezultatelor, Prezentarea rezultatelor	Moderat
Hokuto Ushijima et al. [184]	Studiu observațional	JBICritical Appraisal Checklist for Case Series	Criterii de includere, Evaluarea rezultatelor, Participanți consecutivi, Date demografice, Analiză statistică	Moderat
Weiyang Lin et al.[185]	Studiu prospectiv	ROBINS-I	Factori de confuzie, Selecție, Clasificare, Deviații, Date lipsă, Evaluarea rezultatelor, Prezentarea rezultatelor	Moderat
Bianca Maria Sollazzo et al.[186]	Studiu pilot non-randomizat prospectiv	ROBINS-I	Factori de confuzie, Selecție, Clasificare, Deviații, Date lipsă, Evaluarea rezultatelor, Prezentarea rezultatelor	Moderat
Gyung Mo Son et al. [187]	Studiu de cohortă non-randomizat	ROBINS-I	Factori de confuzie, Selecție, Clasificare, Deviații, Date lipsă, Evaluarea rezultatelor, Prezentarea rezultatelor	Moderat
Xiaochuang Feng et al. [188]	Studiu observațional retrospectiv	NOS	Selecție, Comparabilitate, Rezultate	Moderat
Gyung Mo Son et al. [189]	Studiu prospectiv de tip caz-control	ROBINS-I	Factori de confuzie, Selecție, Clasificare, Deviații, Date lipsă, Evaluarea rezultatelor, Prezentarea rezultatelor	Moderat
Hiromitsu Kinushita et al. [190]	Studiu prospectiv	ROBINS-I	Factori de confuzie, Selecție, Clasificare, Deviații, Date lipsă, Evaluarea rezultatelor, Prezentarea rezultatelor	Moderat

Pentru evaluare, fiecare studiu a fost analizat conform criteriilor specifice instrumentului utilizat. În cazul studiilor apreciate prin Newcastle–Ottawa Scale (NOS), au fost examinate trei domenii: selecția, comparabilitatea și rezultatele. Fiecărui domeniu i-a fost atribuit un număr de stele; un scor total între 7 și 9 a indicat un risc scăzut de bias, un scor între 4 și 6 a reflectat un risc moderat, iar mai puțin de 4 stele au sugerat un risc ridicat [181].

Pentru instrumentul ROBINS-I, evaluarea a inclus șapte domenii: factorii de confuzie, selecția participanților, clasificarea intervențiilor, deviațiile de la intervenția intenționată, datele lipsă, măsurarea rezultatelor și selecția rezultatelor raportate. Pe baza nivelului de bias identificat în fiecare domeniu, riscul global a fost clasificat drept scăzut, moderat sau ridicat [179].

În cazul JBICritical Appraisal Checklist, fiecare studiu a fost evaluat pe baza a zece criterii. Numărul răspunsurilor „da” a determinat clasificarea finală: 7–10 răspunsuri au indicat un risc scăzut de bias, 4–6 un risc moderat, iar mai puțin de 4 un risc ridicat [180,191].

Din cele nouă studii incluse în analiză, două au fost realizate în Coreea de Sud, două în China, două în Japonia, unul în India, unul în Țările de Jos și unul în Italia. Toate au fost publicate în perioada

2020–2024. În toate studiile, indocianina verde (ICG) a fost utilizată intraoperator, în intervenții asistate robotic, laparoscopice sau deschise. Un studiu a utilizat suplimentar Nanocarbon ca trasor [185].

Majoritatea intervențiilor au fost realizate laparoscopic; un studiu a utilizat abord asistat robotic [182], iar un altul a inclus atât rezecții laparoscopice, cât și deschise [183]. Numărul participanților a variat considerabil, între 10 [182] și 291 [189].

Criteriile de includere au diferit între studii, acestea analizând atât cazuri incipiente, cât și cazuri avansate de cancer de colon. Unele studii s-au concentrat exclusiv pe cancerul de colon drept. Caracteristicile principale ale studiilor sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Tabel 3. Caracteristicile studiilor incluse

Articol	Anul publicației	Țara	Designul studiului	Intervenție chirurgicală	Trasor	Numărul de participanți	Stadiu
Daan J. Sikkenk et al. [182]	2023	Olanda	Prospectiv	Asistat robotic	ICG	10	cT1-2N0M0
Zeeshan Ahmed et al. [183]	2023	India	Prospectiv	Laparoscopic/ Clasic	ICG	48	T1-4aN0-2b
Hokuto Ushijima et al. [184]	2020	Japonia	Prospectiv	Laparoscopic	ICG	57	Orice stadiu
Weiyang Lin et al. [185]	2024	China	Prospectiv	Nu e menționat	ICG și Nanocarbon	30	Orice stadiu
Bianca Maria Sollazzo et al. [186]	2020	Italia	Prospectiv	Laparoscopic	ICG	20	Orice stadiu. Colon drept
Gyung Mo Son et al. [187]	2024	Coreea de Sud	Incert	Laparoscopic	ICG	218	Orice stadiu. Colon drept
Xiaochuang Feng et al. [188]	2021	China	Retrospectiv	Laparoscopic	ICG	143	Orice stadiu. Colon drept
Gyung Mo Son et al. [189]	2023	Coreea de Sud	Prospectiv	Laparoscopic	ICG	291	Orice stadiu. Colon drept
Hiromitsu Kinushita et al. [190]	2023	Japonia	Prospectiv	Laparoscopic	ICG	56	Orice stadiu

ICG a fost utilizat pentru a îmbunătăți rata de detectare a ganglionului santinelă (SLN) și pentru evaluarea căilor limfatice. Rata de detectare a variat între 55% și 100%, majoritatea studiilor raportând rezultate îmbunătățite cu utilizarea ICG, cum ar fi creșterea ratei de detectare a ganglionilor

limfatici și o acuratețe mai bună a evaluării sistemului limfatic regional. Daan J. Sikkenk et al. [182] au raportat o rată de detectare de 100% a SLN fără complicații. Doar studiul realizat de Zeeshan Ahmed et al. [183] a raportat găsirea a 4 ganglioni santinelă fals negativi. Lipsa complicațiilor indică siguranța intervențiilor chirurgicale ghidate de ICG. Sensibilitatea a fost raportată ca fiind ridicată în toate studiile, în special în cazurile de cancer în stadii incipiente. **Tabelul 4** prezintă un rezumat detaliat al intervențiilor și rezultatelor.

Tabelul 4. Rezumatul intervențiilor și rezultatelor

Articol	Descrierea intervenției	Tehnica chirurgicală	Informații adiționale	Rata de detecție	Sensibilitate	Complicații
Daan J. Sikkenk et al.[182]	Injectare submucosală ICG. Intervenție chirurgicală asistată robotic	Rezecție segmentară	SLNs ultra stadializat cu IHC	100% SLN	Crescuta	Fără complicații
Zeeshan Ahmed et al. [183]	Injectie endoscopică ICG	Laparoscopic/clasic	Protocoale separate pentru injectarea laparoscopică și clasică	93.75% SLN	77.77% ; mai mare pentru T1-2	4 rezultate fals negative SLN
Hokuto Ushijima et al.[184]	Vizualizarea fluxului limfatic cu ICG	Laparoscopic	Imagistică în timp real folosită pentru ghidarea rezecției	75.4% vizualizarea fluxului limfatic	Crescută în stadii incipiente	Fără complicații
Weiyang Lin et al.[185]	Comparație între ICG vs Nanocarbon	Intervenții chirurgicale standard	Trasori duali folosiți pentru detectarea ganglionară	ICG superior față de Nanocarbon	Crescută pentru metastazele ganglionare	Fără complicații
Bianca Maria Sollazzo et al.[186]	Limfadenectomie D3 ghidată ICG în timp real	Excizie mezocolică completă cu ligatură vasculară centrală	Modificările intraoperatorii efectuate pe baza vizualizării fluxului limfatic	55% în incidența metastazelor limfatice	Îmbunătățită comparativ cu non-ICG	Fără complicații
Gyung Mo Son et al.[187]	ICG în timp real	Hemicolectomie dreaptă laparoscopică	FLNM efectuat după injectarea endoscopică submucosală de ICG	Deteție limfatică îmbunătățită pentru D3	Crescută	Fără complicații
Xiaochuang Feng et al.[188]	ICG injectat preoperator	Colectomie ghidată de artera mezenterică superioară	Cartografierea include ganglionii limfatici anteriori/posteriori față de AMS	81.5% evaluarea ganglionilor limfatici asociați cu AMS	Variabil	Fără complicații
Gyung Mo Son et al.[189]	ICG	Hemicolectomie dreaptă laparoscopică	Disecție oncologică îmbunătățită utilizând ICG	Creștere cu 50% a numărului de ganglioni D3 prelevați	Crescută pentru metastaze ganglionare	Fără complicații
Hiroimitsu Kinushita et al. [190]	ICG în timp real	Excizie mezocolică completă cu ligatură vasculară centrală	Tipare ale fluxului limfatic pentru optimizarea disecției	20.9% din cazuri au evaluat ganglioni cu ICG la distanță față de disecția standard	Crescută	Fără complicații

FLNM (Fluorescent Lymph Node Mapping) – Cartografiere fluorescentă a ganglionilor limfatici; ICG (Indocyanine Green) – Verde de indocianină; AMS – artera mesenterică superioară; SLN (Sentinel Lymph Node) – Ganglion limfatic santinelă; IMH- imunohistochimie.

Rata de detectare a ganglionilor santinelă (SLN) folosind ICG a variat între 75,4% și 100%. Daan J. Sikkenk et al. [182] și Zeeshan Ahmed et al. [183] au raportat rate apropiate de 100%, indicând că ICG este foarte eficient pentru identificarea SLN în timpul intervenției chirurgicale pentru cancerul de colon.

Sensibilitatea a fost raportată în patru din cele nouă studii, variind între 62,9% și 90%. Zeeshan Ahmed et al. [183] au raportat o sensibilitate de 77,77%, cu o specificitate de 100%, evidențiind acuratețea ICG în detectarea ganglionilor limfatici metastatici.

Zeeshan Ahmed et al. [183] au raportat rate de supra-stadializare de 10% după analiza ganglionului santinelă. Gyung Mo Son et al. [187] au raportat 6,8%, iar Daan J. Sikkenk et al. [182] au raportat 0%. Alte studii nu au măsurat explicit rata de supra-stadializare.

Verdele de indocianină este un colorant tricarbocianinic aprobat clinic, cu solubilitate excelentă în apă și cu o natură amfifilă, având o afinitate puternică pentru proteinele plasmatică. Când este expus la lumină în infraroșu apropiat (NIR), emite fluorescență, având vârfurile de excitație și emisie la 780 nm și 820 nm [192,193,194]. Este metabolizat în ficat și excretat prin bilă fără a fi absorbit în intestin, având o toxicitate redusă, ceea ce facilitează circulația rapidă în fluxul sanguin și acumularea în căile limfatice și ganglionii limfatici regionali [194,195,196,197].

Rolul ICG în chirurgia cancerului de colon s-a dovedit a fi o abordare transformatoare pentru îmbunătățirea acurateței stadializării și a rezultatelor chirurgicale. Implementarea fluorescenței ICG în identificarea ganglionilor santinelă a demonstrat potențialul său în îmbunătățirea cartografierii limfatice.

Diferite protocoale au fost sugerate de diverși autori pentru dozarea ICG, metodele de administrare și momentul injectării, dar un standard universal acceptat nu a fost încă stabilit [198]. Concentrația dozei variază de la un volum foarte mic de 0,2 mL (concentrație 0,25 mg/mL) [169,199] până la volume mari de 2-5 mL (concentrație de 5 mg/mL) [200-203]. Această variabilitate se datorează diferitelor abordări utilizate pentru injectarea ICG. Tehnica de injectare implică injecții submucoase prin intervenție endoscopică [204-208], injecții subseroase în timpul intervenției chirurgicale [200-203,209], o combinație a acestor tehnici sau injectare intravenoasă [169].

Studiul publicat de Daan J. Sikkenk et al. [182], implicând cazuri de cancer de colon în stadii incipiente, a arătat că intervenția chirurgicală asistată robotic, ghidată de ICG, a obținut o rată de detectare de 100%, identificând chiar și ganglionii limfatici cu diametrul de 1 mm. Platforma robotică a oferit o precizie îmbunătățită cu injecția submucosală de ICG, permițând localizarea eficientă a ganglionului santinelă într-un timp mediu de 30,5 minute. Un studiu prospectiv realizat de Zeeshan Ahmed et al. [183], desfășurat pe 48 de pacienți indieni, a înregistrat o rată de detectare a SLN de 93,75% pentru intervențiile ghidate de ICG prin abord laparoscopic sau deschis, cu o sensibilitate ridicată în special pentru tumorile în stadiile T1-T2. Aceste descoperiri arată siguranța și fezabilitatea evaluării limfatice cu ICG.

Studiul realizat de Weiyang Lin et al. [185] a comparat fluorescența ICG cu coloranții nanocarbonici. Rezultatele au demonstrat o corelație mai puternică pentru ICG, obținând o arie sub curbă de 0,931 pentru detectarea metastazelor ganglionare.

Vizualizarea fluxului limfatic utilizând ICG permite chirurgilor să adapteze extensia limfadenectomiei intraoperator. Bianca Maria Sollazzo et al. [186] au găsit o incidență de 55% a metastazelor ganglionare, iar Hiromitsu Kinushita et al. [190] au arătat că în 20,9% din cazuri, ganglionii limfatici metastatici au fost localizați în afara zonei standard de disecție, necesitând ajustări chirurgicale. Aceste rezultate subliniază necesitatea evaluării imagistice în timp real pentru a îmbunătăți precizia chirurgicală.

Studiile sugerează că eficacitatea ICG variază în funcție de stadiul tumoral. Daan J. Sikkenk et al. [182] au observat o sensibilitate ridicată și niciun fals negativ în detectarea SLN pentru tumorile în stadii incipiente. De asemenea, Zeeshan Ahmed et al. [183] au raportat o rată de detectare

de 90% pentru tumorile în stadii incipiente. Aceste studii susțin eficacitatea ICG în sistemele limfatice intacte. Pentru stadiile avansate, Hokuto Ushijima et al. [184] au subliniat limitările ICG din cauza disrupției căilor limfatice, deși au arătat că ICG oferă identificarea valoroasă a extinderii limfatice dincolo de zonele de disecție convenționale. Gyung Mo Son et al. [24] au demonstrat că rata de detectare a ganglionilor limfatici metastatici s-a dublat cu utilizarea fluorescenței, arătând o creștere semnificativă a numărului de ganglioni identificați în timpul disecției D3.

Hiromitsu Kinushita et al. [190] și Hokuto Ushijima et al. [184] menționează că există provocări, cum ar fi intensitatea inconsistentă a fluorescenței în cancerul avansat, care depinde de tehnică de injectare, concluzionând că abordarea limitărilor tehnice și stabilirea unor protocoale standardizate vor conduce la o adopție pe scara mai largă a acestei tehnici.

Fluorescența ICG este o metodă fiabilă și sigură pentru evaluarea fluxului limfatic și detectarea ganglionilor sentinela în cancerul de colon, deși sensibilitatea, specificitatea și acuratețea generală pot fluctua în funcție de variabilele tehnice [210].

Descoperirile din această cercetare a literaturii sugerează că fluorescența ICG este un instrument valoros pentru limfadenectomie în cancerul de colon, îmbunătățind disecția. Rată ridicată de detectare observată susține fezabilitatea acesteia, iar îmbunătățirile în acuratețe și ratele reduse de fals negativ indică potențialul de a îmbunătăți rezultatele chirurgicale. Rezultatele pot fi influențate de factori precum experiența chirurgului, tehnică de injectare și localizarea tumorii.

Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe optimizarea protocolului prin standardizarea concentrației ICG, momentului injectării și tehnicilor de injectare. Combinația dintre fluorescența ICG și inteligența artificială, alături de tehnologiile avansate de imagistică, ar putea îmbunătăți cartografierea ganglionilor limfatici în timp real, așa cum sugerează Weiyang Lin et al. [185].

Studiile din literatură menționează că imagistică cu fluorescență ICG pentru observarea fluxului limfatic are limitări, în special la pacienții cu metastaze ganglionare voluminoase, unde evaluarea este împiedicată de obstrucția și alterarea fluxului limfatic [211-213]. Fluxul limfatic se poate extinde central, ajungând în zone care pot necesita o disecție extinsă [213]. Cartografierea fluxului limfatic cu ICG este utilă în definirea extensiei disecției ganglionilor limfatici la pacienții cu cancer de colon în stadiu incipient, cu predilecție pentru cei localizați la nivelul flexurii hepatice și splenice [184].

Chirurgia ghidată de ICG pare a fi un progres promițător în limfadenectomia pentru cancerul de colon, prin îmbunătățirea detectării ganglionilor sentinela și a cartografierii limfatice. Studiile analizate indică rate de detectare ridicate și o acuratețe îmbunătățită a stadializării cu utilizarea ICG, ceea ce îl face o completare valoroasă în practică chirurgicală.

Principala limitare a acestui studiu este eterogeneitatea studiilor incluse, dimensiunile mici ale eșantioanelor în mai multe studii și diferențele în aplicarea ICG. În ciuda acestor limitări, faptul că ratele de detectare sunt consistente și că toate articolele arată o îmbunătățire a acurateței diagnostice conduce la concluzia că integrarea fluorescenței ICG în practica de rutină ar putea îmbunătăți precizia chirurgicală și acuratețea stadializării în cazurile de cancer de colon.

Integrarea chirurgiei ghidate de ICG în intervențiile chirurgicale de rutină pentru cancerul de colon are potențialul de a stabili un nou standard în oncologia de precizie, prin îmbunătățirea acurateței stadializării și optimizarea limfadenectomiei.

5. Refacerea facilitată după chirurgie. Protocolul medical

ERAS

Protocolul medical ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) reprezintă un set de ghiduri care a fost elaborat printr-o abordare multidisciplinară, având scopul de a îmbunătăți rezultatele tratamentului chirurgical [214]. Aceste ghiduri sunt cunoscute și sub denumirea de „fast track surgery”.

Primul ghid ERAS a fost publicat în 2005 [215], iar ulterior ghidul a fost actualizat în 2018. S-a demonstrat în multiple studii că folosirea protocoalelor ERAS, comparativ cu metodele tradiționale în chirurgia colorectală, duce la o reducere a complicațiilor postoperatorii cu 48% [216] și la scăderea duratei de spitalizare cu 2,5 zile [217]. De asemenea, a fost evidențiată scăderea costurilor asociate asistenței medicale și creșterea nivelului de satisfacție al pacienților [218,219].

În anul 2022 a fost publicat un articol pentru reactualizarea protocolului ERAS în vederea utilizării în practica clinică, prin colaborarea Societății Americane a Chirurșilor de Colon și Rect (ASCRS) cu Societatea Americană de Chirurgie Gastrointestinală și Endoscopică (SAGES).

Pregătirea preoperatorie implică:

- a) Consiliere preoperatorie [227]

Ca o primă etapă preoperatorie, în perioada de preadmitere în spital, este semnalizată consilierea preoperatorie, care implică o discuție amplă cu pacientul, în care sunt oferite informații legate de etapele pe care le va parcurge și despre recomandările la externare [220]. Multiple studii au demonstrat beneficiul pregătirii psihice a pacientului [221,222].

Pacienții care vor avea postoperator ileostomie sau colostomie trebuie informați cu privire la acest lucru; se recomandă consiliere și învățarea tehnicilor de îngrijire a stomelor [220].

- b) Optimizare preoperatorie [227]

Această etapă implică evaluarea riscului medical prin utilizarea unor scoruri de risc, de exemplu evaluarea riscului cardiac și a riscului nutrițional [223-226,227].

De asemenea, această etapă include întreruperea fumatului și evitarea consumului de alcool timp de minimum 4-8 săptămâni preoperator [228-230].

- c) Pre-abilitarea [227]

Între perioada de diagnostic și tratamentul chirurgical, este necesară creșterea capacității funcționale a pacientului prin exerciții fizice, aport suplimentar de proteine și tehnici de relaxare [231,232].

- d) Îngrijirea nutrițională preoperatorie [227]

Studiile din literatura de specialitate au demonstrat asocierea malnutriției în cancerul colonic cu o rată crescută de morbiditate și mortalitate [233-236]. Astfel, corectarea deficitelor nutriționale este necesar a fi realizată în perioada preoperatorie [220].

- e) Managementul anemiei [227]

Cauza anemiei trebuie identificată în perioada preoperatorie pentru a putea fi corectată. Majoritatea pacienților diagnosticați cu cancer de colon prezintă un grad de anemie feriprivă, datorită pierderilor sangvine și inflamației cronice [227,237].

f) Prevenirea sindromului emetic postoperator

Prevenirea sindromului emetic postoperator este esențială în cazul pacienților care urmează să treacă printr-o intervenție chirurgicală colorectală. Sindromul emetic afectează 80% dintre pacienții cu risc crescut [238]. Profilaxia inclusă în protocoalele ERAS recomandă administrarea a două antiemetice de primă linie la pacienții cu 1-2 factori de risc, iar celor cu peste 3 factori de risc să li se administreze 2-3 antiemetice [227].

Antiemeticele de primă linie sunt antagoniști ai receptorilor de dopamină D2 (ex. droperidol), antagoniști ai receptorilor serotoninei cu receptorul 5-HT3 (ex. ondansetron) și corticosteroizii (ex. dexametazonă) [227]. Cele de linie secundară sunt antihistaminicele (ex. prometazină), anticolinergicele (ex. scopolamină) și alți antagoniști ai receptorilor D2 (ex. metoclopramid) [227].

O meta-analiză recentă a demonstrat faptul că administrarea preoperatorie de gabapentină și pregabalină reduce starea de greață și vărsături [207,238,239].

g) Medicația preanestezică [227]

Administrarea anxiolitică este importantă pentru a reduce stresul psihologic. Când administrarea de anxiolitice preoperator este necesară, medicația alternativă, precum melatonina, este o opțiune viabilă [217,240].

Medicamentele din clasa benzodiazepinelor nu sunt adecvate pentru administrarea la vârstnici, datorită riscului de reacții adverse, cum ar fi tulburările cognitive, delirul și riscul crescut de cădere [227]. Recomandarea ERAS este de a evita sedativele [227].

h) Antibioprolaxia și pregătirea tegumentului [227]

Antibioprolaxia presupune administrarea unui antibiotic cu spectru larg, de elecție o cefalosporină, în asociere cu metronidazol, cu 60 de minute înainte de efectuarea inciziei [227,241,242].

Studii recente au evidențiat că administrarea pe cale orală a antibioticelor cu 18-24 h înainte de intervenția chirurgicală, în paralel cu administrarea intravenoasă și pregătirea colonului, reduce riscul de infecții locale [227,241].

Pentru decontaminarea tegumentului se recomandă soluție pe bază de clorhexidină [227,243,244]. Îndepărtarea pilozității se recomandă a fi realizată cu aparatul de tuns imediat înainte de intervenția chirurgicală [227,245].

i) Prepararea colonului [227]

Ghidul ERAS nu recomandă efectuarea pregătirii mecanice de rutină a colonului, deoarece nu s-a dovedit a avea eficacitate clinică, poate cauza deshidratare și disconfort [227].

j) Administrarea preoperatorie de fluide și electroliți [227]

Ghidul recomandă administrarea de lichide clare, băuturi cu carbohidrați până la 2 ore anterior intervenției chirurgicale și evitarea pregătirii mecanice a colonului [227]. În cazurile în care este

necesară pregătirea mecanică a colonului, pierderile lichidiene pot ajunge până la 2 L, astfel fiind necesară administrarea de fluide intravenos [227,246].

k) Postul preoperator și administrarea carbohidraților [227]

În intervențiile chirurgicale electivă, ghidul ERAS recomandă administrarea lichidelor până la 2 ore anterior intervenției chirurgicale, iar pentru alimentele solide se recomandă administrarea cu până la 6 ore anterior intervenției chirurgicale [227].

Recomandările intraoperatorii

a) Protocolul standard de anestezie [227]

Se recomandă utilizarea analgezicelor cu acțiune scurtă, precum și monitorizarea atentă și inversarea completă a blocului neuromuscular, precum și monitorizarea funcției cerebrale pentru a ameliora recuperarea [227].

b) Administrarea de fluide intraoperator [227]

Obiectivul principal este menținerea echilibrului hidric, evitând atât excesul de fluide, cât și hipoperfuzia organelor, prin terapie cu fluide ghidată. Majoritatea pacienților necesită o rată de soluții cristaloidă cu un debit de 1-4 ml/h [127,247]. Creșterea intraoperatorie peste 2,5 kg trebuie evitată. Medicația inotropă trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă un index de contractilitate sub 2,5 L/min [227].

c) Prevenția hipotermiei intraoperator [227]

Rolul normotermiei în timpul intervenției chirurgicale este recunoscut. Un studiu de meta-analiză a arătat că menținerea unei temperaturi de 35,5°C a crescut pierderea sangvină intraoperatorie cu 16% și necesarul de transfuzii sangvine cu 22% [227,248]. Alte efecte ale hipotermiei includ vasoconstricție, scăderea circulației sangvine splanhnice, ischemie miocardică, aritmii cardiace și biotransformarea redusă a medicamentelor [227].

Metodele de conservare a temperaturii corporale presupun administrarea de lichide calde intravenos, încălzirea și umidificarea gazelor anestezice, precum și folosirea unor păături și a altor dispozitive pentru menținerea temperaturii [127,249].

d) Abordul chirurgical [227]

Se recomandă abordul chirurgical minim invaziv pe cale laparoscopică sau robotică de fiecare dată când situația permite. Avantajele acordului minim invaziv au fost evidențiate în numeroase studii [227].

e) Drenajul cavității peritoneale [227]

Conform studiilor controlate randomizate și a meta-analizelor publicate în literatura de specialitate, s-a evidențiat faptul că drenajul intraperitoneal nu aduce un beneficiu și nu trebuie utilizat de rutină [227,250,251].

Recomandările postoperatorii

a) Sonda nazo-gastrică [227]

Nu se recomandă menținerea de rutină a sondei nazo-gastrice postoperator [227]. Studii de meta-analiză publicate în literatura de specialitate au evidențiat că evitarea utilizării postoperatorii a sondei nazo-gastrice scade frecvența faringolaringitelor și a infecțiilor respiratorii, reduce durata de ileus postoperator și permite administrarea alimentației per os într-un timp mai scurt [254,255].

b) Analgezia postoperatorie

Se recomandă evitarea opioidelor și administrarea de analgezie multimodală, dacă este necesar, în combinație cu rahianestezie, anestezie epidurală sau bloc de plan transvers abdominal [227].

Analgezia multimodală presupune administrarea de multiple analgezice cu mecanisme de acțiune diferite. Aceasta implică administrarea combinată de paracetamol, antiinflamatoare nesteroidiene și antiinflamatoare COX-2 [227,256,257].

c) Blocul epidural [227]

Utilizarea blocului epidural reduce răspunsul neuro-endocrin și catabolic postoperator, scade rezistența la insulină și reduce degradarea proteică [258,259].

Anestezia epidurală toracică (TEA), inițiată preoperator și continuată 48-72 h postoperator, este standardul de aur pentru chirurgia clasică a colonului [227,260,261].

Anestezia spinală cu doze mici de opioide conferă analgezie eficientă, fiind o opțiune adjuvantă anesteziei generale în abordul chirurgical laparoscopic [227].

Infuziile cu lidocaină în doze de 1,5-3 mg/kg/h reduc consumul de opioide și greața postoperatorie [227, 262-264].

Blocurile TAP scad administrarea de opioide și favorizează recuperarea prin ameliorarea eficientă a durerii [227].

d) Profilaxia trombozei venoase [227]

Ghidul ERAS recomandă administrarea profilaxiei cu heparină cu greutate moleculară mică o dată pe zi, timp de 28 de zile postoperator și profilaxie mecanică prin ciorapi compresivi sau compresie pneumatică intermitentă până la externare [227,265,266].

e) Terapia cu fluide postoperator [227]

Terapia intravenoasă cu fluide nu este necesară după ziua intervenției chirurgicale, decât în cazurile în care există indicație clinică [227]. Trebuie începută administrarea de lichide per os după 4 ore postoperator [227, 255,267].

Se preferă administrarea soluțiilor cristaloide hipotone în locul celor izotone, evitând administrarea de NaCl 0,9% [227]. Hipotensiunea arterială la un pacient normovolemic trebuie gestionată cu administrare de vasopresoare [227].

f) Cateterul transureteral

Este recomandată menținerea unui cateter transureteral timp de 1-3 zile postoperator, în funcție de sex, tipul de anestezie și intervenția chirurgicală care a fost efectuată [227].

g) Prevenția ileusului postoperator

Ileusul postoperator poate fi evitat printr-un abord multimodal, care implică evitarea medicației opioide, prin abordul chirurgical minim invaziv, evitarea sondei nazo-gastrice și utilizarea terapiei fluide controlate [227].

h) Controlul glicemic postoperator

Hiperglicemia crește riscul de complicații postoperatorii, fiind necesar controlul rezistenței la insulină. Se recomandă administrarea cu prudență a insulinei pentru a menține nivelul glicemiei cât de scăzut posibil [227].

i) Nutriția postoperatorie

Amânarea reluării unei diete orale postoperatorii este asociată cu creșterea complicațiilor infecțioase și întârzierea recuperării, fiind recomandată reluarea timpurie a alimentației la 4 ore postoperator [227, 268,269].

Administrarea de suplimente nutriționale orale este utilă pentru a îndeplini cerințele energetice și proteice [227,270].

Suplimentarea alimentației orale cu imunomodulatori precum L-arginină, L-glutamină, acizi grași omega-3 și nucleotide poate avea o influență favorabilă asupra răspunsului imun și inflamator [227,271,272].

j) Mobilizarea precoce

Mobilizarea precoce postoperatorie este o componentă esențială a recuperării, deoarece imobilizarea prelungită duce la apariția complicațiilor pulmonare [227,273].

În concluzie, protocolul ERAS reprezintă o abordare cuprinzătoare și multidisciplinară, concepută cu scopul de a optimiza rezultatele chirurgicale și recuperarea pacienților. Protocolul pune accent pe îngrijirea individualizată, integrând practici bazate pe dovezi pentru a grăbi recuperarea și a reduce riscurile de complicații postoperatorii.

Pentru a implementa cu succes protocolul ERAS în practica clinică, este necesară o colaborare optimă între chirurg, medic anestezist și medic nutriționist pentru a asigura rezultate optime pentru pacienți.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiul 1. Chirurgia Minim Invazivă – Chirurgia Laparoscopică versus Chirurgia Robotică

Rezultatele prezentate în acest capitol au fost publicate anterior sub licența Creative Commons Attribution (CC BY) în revista *Cancers* MDPI. Conținutul a fost adaptat pentru a se încadra în structura capitolului.

Referință: Negrut RL, Cote A, Caus VA, Maghiar AM. Systematic Review and Meta-Analysis of Laparoscopic versus Robotic-Assisted Surgery for Colon Cancer: Efficacy, Safety, and Outcomes—A Focus on Studies from 2020–2024. *Cancers*. 2024; 16(8):1552.

<https://doi.org/10.3390/cancers16081552> [274].

Scopul studiului

Cancerul de colon reprezintă una dintre cele mai frecvente malignități la nivel global, iar intervenția chirurgicală rămâne elementul central în managementul său terapeutic. Tehnicile minim invazive, în special chirurgia laparoscopică și cea robotică, sunt tot mai utilizate datorită recuperării rapide, durerii postoperatorii reduse și scăderii duratei de spitalizare [275]. Chirurgia robotică a fost propusă ca o evoluție tehnologică a laparoscopiei, oferind o manevrabilitate superioară și o vizualizare mai precisă, cu potențialul de a reduce complicațiile perioperatorii [276-278].

Acest studiu analizează comparativ rezultatele chirurgiei laparoscopice și robotice în tratamentul cancerului de colon, concentrându-se pe parametri precum durata intervenției, durata spitalizării, rata de conversie, complicațiile postoperatorii (inclusiv fistulele anastomotice) și eficacitatea oncologică evaluată prin numărul de ganglioni limfatici prelevați.

Căutarea sistematică a literaturii a fost realizată conform ghidurilor PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [176,177], în patru baze de date, pentru articole publicate între ianuarie 2020 și ianuarie 2024. Protocolul a fost înregistrat în PROSPERO (CRD42024513326). Au fost incluse studiile care comparau intervențiile chirurgicale laparoscopice și robotice la pacienți cu cancer de colon, iar riscul de bias a fost evaluat utilizând lista de verificare Joanna Briggs Institute (JBI).

Chirurgia laparoscopică este utilizată pe scară largă de la începutul anilor 1990, reprezentând în prezent 40–50% din rezecțiile colorectale pentru patologii benigne și maligne [279-284]. Chirurgia robotică, introdusă în practica clinică în 2002 și aprobată pentru utilizare în chirurgia generală în 2020, s-a dezvoltat rapid, numeroase studii comparând-o cu abordul laparoscopic [285-287]. Limitările laparoscopiei în procedurile complexe au stat la baza dezvoltării platformelor robotice, justificând evaluarea comparativă a eficacității celor două tehnici [288].

Întrebarea centrală a studiului este: *care sunt diferențele între chirurgia laparoscopică și cea robotică în ceea ce privește rezultatele perioperatorii și oncologice în tratamentul cancerului de colon?* Analiza comparativă a studiilor publicate în perioada 2020–2024 oferă o perspectivă actualizată asupra avantajelor și limitărilor fiecărui tip de intervenție, contribuind la o fundamentare mai clară a deciziilor clinice.

Material și metode

Revizuirea sistematică a fost realizată conform ghidurilor PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) [176,177], iar protocolul a fost înregistrat în baza PROSPERO (CRD42024513326), garantând transparența și rigoarea procesului metodologic. Scopul analizei a fost de a compara în mod cuprinzător rezultatele chirurgiei laparoscopice și robotice în tratamentul cancerului de colon.

Criterii de includere

1. **Tipul studiului:** trialuri controlate randomizate și studii de cohortă evaluate de experți.
2. **Populație:** pacienți adulți (≥ 18 ani) diagnosticați cu cancer de colon, indiferent de stadiul bolii.
3. **Intervenții:** studii care au comparat tehnicile laparoscopică și robotică utilizate pentru rezecțiile colice în context oncologic.
4. **Rezultate:** cel puțin unul dintre următorii parametri raportați: durata operației, durata spitalizării, rata de conversie, dehiscența anastomotică sau numărul de ganglioni limfatici prelevați.

Criterii de excludere

1. Studii necomparative.
2. Studii pe cadavre sau animale.
3. Patologii sau intervenții fără relevanță pentru scopul actual (alte tipuri de cancer sau proceduri non-oncologice).
4. Restricții lingvistice.
5. Date incomplete privind rezultatele primare ale analizei.

Căutarea literaturii de specialitate a fost realizată în ianuarie 2024 în bazele de date Web of Science, SCOPUS, ScienceDirect și PubMed, utilizând termeni MeSH relevanți pentru patologia colorectală și tehnicile minim invazive [288]. Au fost selectate articole originale publicate între ianuarie 2020 și ianuarie 2024, folosind operatori Boolean (AND, OR) și filtre specifice fiecărei platforme.

După eliminarea duplicatelor prin platforma Rayyan (Qatar Computing Research Institute) [178], articolele au fost evaluate în două etape: screeningul titlului și rezumatului, urmat de analiza textului integral. Neconcordanțele au fost soluționate prin discuție și consultarea unui al treilea evaluator.

Au fost incluse studiile care comparau chirurgia laparoscopică și cea robotică pentru cancerul de colon, indiferent de stadiul tumoral și de localizare. Articolele care combinau cancerul de colon și rect au fost excluse, cu excepția situațiilor în care datele pentru colon erau raportate separat.

Criteria de excludere

- Alte tipuri de publicații (revizuri, meta-analize).
- Patologii necorespunzătoare (cancer rectal, afecțiuni hepatice, urologice, ginecologice, cancer gastric, NOSES, endometrioză etc.).
- Acces restricționat la textul integral.
- Studii pe animale sau cadaverice.
- Articole în alte limbi decât engleza.
- Date irelevante sau incomplete.

Extragerea datelor a inclus informații privind autorii, anul publicării, designul studiului, țara de origine și intervalul de timp analizat. Au fost colectate rezultatele principale: durata intervenției, durata spitalizării, rata de conversie, dehiscenta anastomotică și numărul de ganglioni limfatici prelevați. Rezultatele secundare au cuprins complicațiile generale (clasificate Clavien-Dindo I–IV), dimensiunea piesei de rezecție, marginile proximală și distală, rata de pozitivitate a marginilor, mortalitatea la 30 de zile, reintervenția la 30 de zile și supraviețuirea globală. Datele demografice colectate au inclus vârsta, sexul, indicele de masă corporală, scorul ASA, stadiul tumoral UICC, localizarea tumorii și tipul intervenției chirurgicale. Orice discrepanță apărută în procesul de extragere a datelor a fost soluționată prin discuție între evaluatori.

Fiecare studiu a fost evaluat independent de trei evaluatori folosind Lista de Verificare pentru Evaluare Critică a Institutului Joanna Briggs (JBI) [290]. Instrumentul conține 11 criterii relevante pentru identificarea potențialelor surse de bias. Riscul global de bias a fost stabilit conform proporției de răspunsuri afirmative: risc scăzut pentru $\geq 70\%$, risc moderat pentru 50–69% și risc ridicat pentru $< 50\%$ [290]. Neconcordanțele între evaluatori au fost rezolvate prin discuție.

Analiza statistică a fost realizată utilizând software-ul RevMan 5.4, oferit de Cochrane Collaboration [291]. Pentru variabilele continue au fost calculate diferența medie (MD) sau diferența medie standardizată (SMD), împreună cu intervale de încredere de 95% (CI), în funcție de scalele de raportare folosite în studiile incluse. Pentru variabilele dicotomice a fost utilizată rata de șansă (OR) cu CI de 95%.

Modelul cu efecte fixe sau cel cu efecte aleatorii a fost selectat în funcție de gradul de eterogenitate dintre studii. Eterogenitatea a fost evaluată folosind testul I^2 , testul Chi-pătrat și testul Z pentru efectul global. Conform Manualului Cochrane, valorile I^2 au fost interpretate astfel: 0–40% fără importanță clinică, 30–60% eterogenitate moderată, 50–90% eterogenitate substanțială și 75–100% eterogenitate considerabilă [292].

Pentru studiile care raportau variabile continue sub formă de mediană și interval, valorile au fost transformate în medii și deviații standard prin metodele propuse de Hozo și colab. [293] și Wan și colab. [294], pentru a permite aplicarea analizelor parametrice.

Modelul cu efecte fixe a fost utilizat pentru analizele cu eterogenitate sub 50%, iar modelul cu efecte aleatorii a fost preferat în situațiile cu eterogenitate înaltă.

Semnificația statistică a fost stabilită la un prag de $p < 0,05$. Pentru evaluarea potențialului bias de publicare au fost utilizate graficele tip pâlnie (Funnel Plot), iar asimetria acestora a fost testată prin regresia Egger. Toate analizele statistice au fost efectuate cu software-ul RevMan 5.4 [291], iar testele suplimentare, inclusiv regresia Egger și analiza bayesiană, au fost realizate în JASP Team (2024) [316].

Rezultate

Procesul de selecție a studiilor este prezentat în **Figura 6**, conform recomandărilor PRISMA. Căutarea sistematică a identificat 4104 înregistrări. După eliminarea duplicatelor, 1949 de titluri și rezumate au fost evaluate în prima etapă de screening. În urma acestei selecții, 61 de articole au fost analizate integral pentru a determina eligibilitatea. Ulterior, studiile care au îndeplinit criteriile de includere au fost supuse procesului de extragere a datelor, rezultând un total de 21 de articole incluse în analiza cantitativă [295–314].

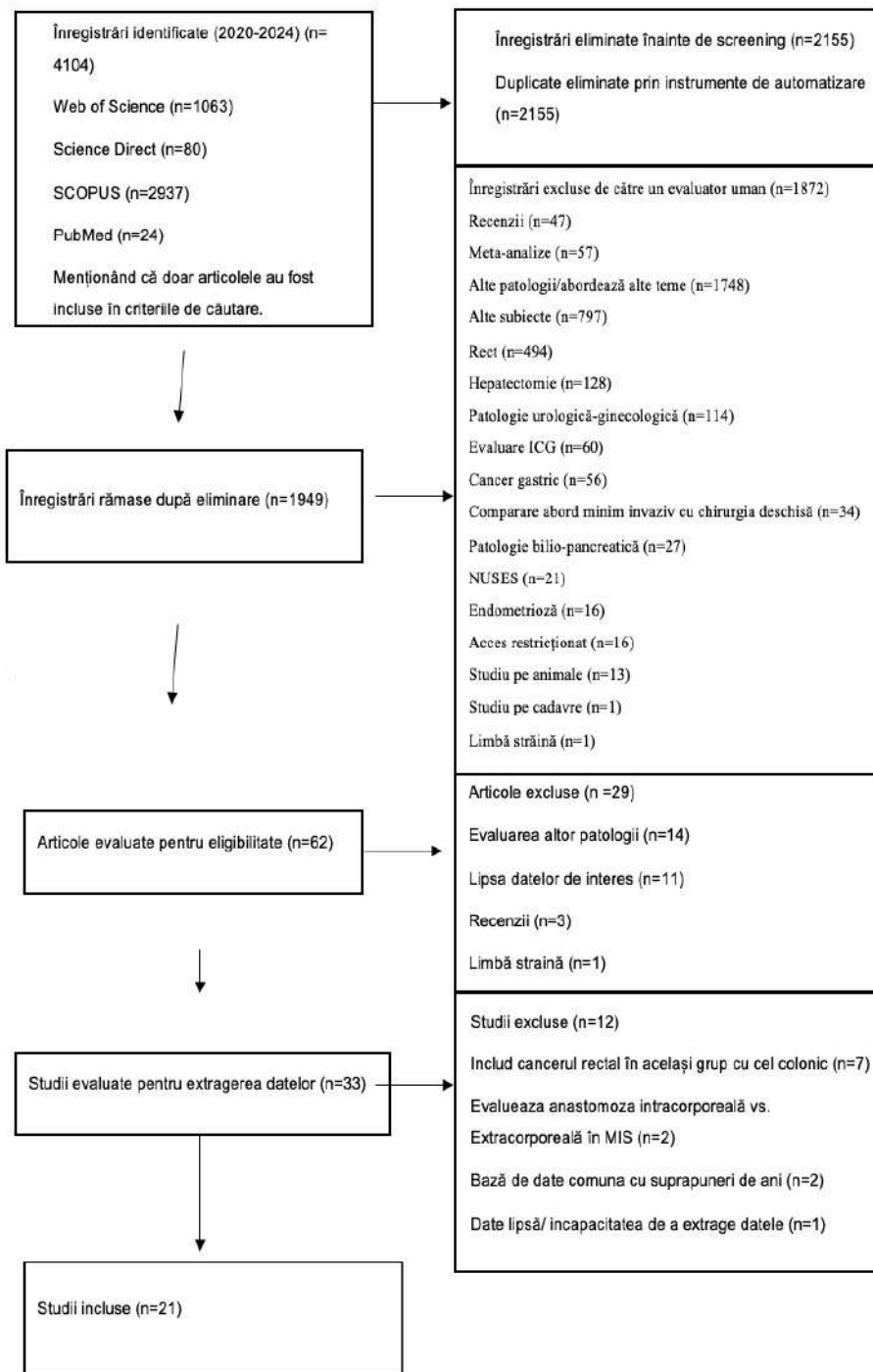


Figura 6. Diagrama PRISMA de identificare a articolelor în baze de date

Șase studii au fost evaluate ca având un risc moderat de bias, iar celelalte au fost clasificate cu risc scăzut de bias, conform listei de verificare pentru evaluare critică a Institutului Joanna Briggs. Lista de verificare este prezentată în **Tabelul 5**.

Tabelul 5 . Riscul de bias pentru fiecare articol folosind chestionarul JBI

Articol	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	% DA	RISK	RISC
Jan Grosek, et al. Slovenia,2021[295]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	U	Y	73%	😊	Scăzut
Niclas Dohrn et al. Denmark,2021 [296]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	U	Y	73%	😊	Scăzut
Yaqi Zhang et al. China,2022 [297]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	82%	😊	Scăzut
J. S. Khan et al. UK,2021 [298]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	82%	😊	Scăzut
Yue Tian et al. China, 2023 [299]	Y	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	73%	😊	Scăzut
Nadia Sorgato et al. Italy,2022 [300]	Y	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	73%	😊	Scăzut
Alessandra Di Lascia et al. Italy,2020 [301]	Y	Y	Y	U	U	Y	Y	U	U	U	Y	55%	😄	MODERAT
Zhixiang Huang et al. China, 2022 [302]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	82%	😊	Scăzut
Valentina Ferri et al. Spain, 2020 [303]	Y	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	73%	😊	Scăzut
Fulvio Tagliabue et al. Italy, 2020 [304]	Y	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	64%	😄	MODERAT
V. Ozben et al. Turkey, 2020 [305]	Y	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	73%	😊	Scăzut
Filipe Pacheco et al. USA, 2023 [306]	Y	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	64%	😄	MODERAT
Huichao Zeng et al. China, 2023 [307]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	100%	😊	Scăzut
Maolin Xu et al. China, 2020 [308]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	82%	😊	Scăzut
Tung-Cheng Chang et al. China,2021 [309]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	U	Y	73%	😊	Scăzut
Ho Segun Kim et al. Korea, 2021 [310]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	U	Y	73%	😊	Scăzut
V. Maertens et al. UK, 2022 [38]	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	73%	😊	Scăzut
Marlou F. M. Sterk et al. Netherland, 2023 [311]	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	U	U	U	Y	64%	😄	MODERAT
Emile Farah et al. USA, 2023 [312]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	82%	😊	Scăzut
Sung Uk Bae et al. Korea, 2022 [313]	Y	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	64%	😄	MODERAT

Q1-Q11 se referă la întrebările din chestionarul JBI numerotate de la 1 la 11. Y reprezintă răspuns afirmativ, U este răspuns incert.

Caracteristicile fiecărui studiu sunt prezentate în **Tabelul 6**. Au fost incluși în studiu 50.771 pacienți, dintre care 11.059 au fost tratați prin intervenție chirurgicală asistată robotic, iar 39.712 laparoscopic.

Studiile provin din regiuni diferite, China(6), Italia(4), Regatul Unit(2), Statele Unite(2), Coreea(2), Slovenia(1), Danemarca(1), Olanda(1), Spania(1) și Turcia(1).

Tabelul 6 . Caracteristicile studiilor

Autor, țară, anul publicării, Nr. de referință	Nr.	Tipul și perioada de studiu	Numărul de cazuri laparoscopic/robotic	Potrivirea scorurilor de propensitate	Sex masculin Lap/Rob	Vârsta Lap/Rob	BMI Lap/Rob
Jan Grosek, et al. Slovenia,2021[295]	1	Retrospectiv Un singur centru 2019-2020	37 LAP 46 ROB	-	23/26	67.5± 10.1/ 66.8± 11	27.2(25.1- 29.4)/27.5(25.7- 31.3)
Niclas Dohrn et al. Denmark,2021 [296]	2	Retrospectiv Baza de date națională 2015-2018	3621 LAP 381 ROB	-	1621/185	73± 8.89/73± 8.89	25.7(22.9- 29.04)/25.6(23.2- 28.8)
Yaqi Zhang et al. China,2022 [297]	3	Retrospectiv Un singur centru 2016-2018	100 LAP 45 ROB	1:3	41/19	-	-
J. S. Khan et al. UK,2021 [298]	4	Prospectiv Un singur centru 2007-2017,2014-2017	80 LAP 40 ROB	2:1	37/19	71± 33.3/ 69± 34.07	28(19-47)/26(20-37)
Yue Tian et al. China, 2023 [299]	5	Retrospectiv Mai multe centre 2016-2021	142 LAP 142 ROB	1:1	79/ 74	63.4± 11.3/ 63.2± 2.4	22.5(3.24)/ 22.5 (3.2)
Nadia Sorgato et al. Italy,2022 [300]	6	Prospective Mai multe centre 2018-2019	40 LAP 48 ROB	-	28/27	68± 10/ 12.2	71± 26.6(17.9-36.3)/ 25.6(17.5-47.3)
Alessandra Di Lascia et al. Italy,2020 [301]	7	Retrospectiv Un singur centru 2014-2017	15 LAP 7 ROB	-	8/4	75± 3/ 75.7± 2.56	25(19-41)/ 26(21-38)
Zhixiang Huang et al. China, 2022 [302]	8	Retrospectiv	92 LAP 70 ROB	-	-	-	-

		Un singur centru 2012-2017						
Valentina Ferri et al. Spain, 2020 [303]	9	Prospectiv Un singur centru 2013-2017,2014-2018	35 LAP 35 ROB	1:1	20/23	68.2± 8.67 /69.6± 7	25(20-34)/ 23(19-31)	
Fulvio Tagliabue et al. Italy, 2020 [304]	10	Retrospectiv Un singur centru 2014-2019	68 LAP 55 ROB	-	40/32	-	24.81(23.10- 28.45)/ 24.31(22.11- 27.56)	
V. Ozben et al. Turkey, 2020 [305]	11	Retrospectiv Mai multe centre 2011-2018	80 LAP 38 ROB	-	47/27	64.1± 15.5/ 62.3± 15.7	26.7(7.7)/25.3(6. 1)	
Filipe Pacheco et al. USA, 2023 [306]	12	Retrospectiv Baza de date națională 2010-2018	9343 LAP 3116ROB	3:1	3957/1314	-	-	
Huichao Zeng et al. China, 2023 [307]	13	Retrospectiv Mai multe centre 2014-2022	102 LAP 102 ROB	1:1	66/71	59± 12.5/ 61± 16.25	23.5(4.86)/ 23.7(4.46)	
Maolin Xu et al. China, 2020 [308]	14	Retrospectiv Un singur centru 2012-2018	255 LAP 205 ROB	-	170/123	60.26± 11.04/ 60.36± 11.33	24.78(4.27)/ 24.8(4.51)	
Tung-Cheng Chang et al. China,2021 [309]	15	Retrospectiv Mai multe centre 2013-2019	84 LAP 21 ROB	1:4	43/9	65.6± 13.6/ 62.1± 11.9	24.6(4.19)/ 24.7(5.27)	
Ho Segun Kim et al. Korea, 2021 [310]	16	Retrospectiv Un singur centru 2019-2022	97 LAP 43 ROB	-	63/12	70.6± 7.7/ 58.8± 7.7	24.3(10.4)/ 23.4(4.05)	
V. Maertens et al. UK, 2022 [311]	17	Retrospectiv Un singur centru 2005-2021	137 LAP 38 ROB	-	82/20	71± 9.17/ 65± 8.17	27(18-40)/ 26.5(20-33)	
Marlou F. M. Sterk et al. Netherland, 2023 [312]	18/1; 18/2; 18/3	Retrospectiv Auditul colorectal olandez 2018-2020	14353 LAP 1096 ROB	-	Gr1:3557/ 136 Gr2:913/7 0 Gr3: 2886/405	Gr1: 73± 9.63/73± 9.63 Gr2:70± 10.37/71 ± 11.11 Gr3:69± 12.59/69 ± 11.85	Gr1:26.0 (23.4–29.1)/ 25.7 (23.4– 28.9) Gr2: 26.2 (23.5–29.4)/ 26.7 (24.4– 29.6) Gr3: 26.1 (23.6–29.1)	

							/26.0 (23.7–28.7)
Emile Farah et al. USA, 2023 [313]	19/1; 19/2	Retrospectiv Baza de date ACS-NSQIP 2015-2020	10950 LAP 5475 ROB	2:1	Gr1:2187/ 1106 Gr2: 3266/1633	-	-
Sung Uk Bae et al. Korea, 2022 [314]	20	Retrospectiv Un singur centru 2014-2016	61 LAP 36 ROB	-	38/17	67± 10.37/ 62± 10.37	24.0 (21.0– 27.0) / 24.6 (21.0–27.0)
Grazianu Ceccarelli et al., Italy, 2020 [315]	21	Retrospectiv Un singur centru 2014-2019	20 LAP 20 ROB	1:1	13/14	74.6 (± 13.8) / 70.6 (± 9.9)	24.1(22.14- 26.06)/ 23(21.38- 24.62)

Valorile sunt exprimate ca Medie-DS pentru vârstă și Mediană [IQR] pentru IMC. LAP - chirurgie laparoscopică, ROB - chirurgie asistată robotic. Nr 1-21 se referă la numerotarea fiecărui articol din meta-analiză. ACS- American College of Surgeons. NSQIP- National Surgical Quality Improvement Program

Meta-analiză

În meta-analiză au fost incluse 21 de studii [295-314] din cele 33 identificate în căutarea sistematică a literaturii, obținând un total de 50.771 cazuri, dintre care 11.059 (21,75%) au fost tratate prin chirurgie asistată robotic, iar 39.712 (78,25%) au fost tratate prin abord laparoscopic. Pentru meta-analiză, articolul nr. 18 [312] are trei subgrupe: prima pentru colectomia dreaptă, a doua pentru colectomia stângă, a treia pentru rezecția sigmoidiană, iar articolul 19 [313] are două subgrupe: prima pentru colectomia dreaptă și a doua pentru colectomia stângă, datorită distribuției separate a datelor în cercetarea originală.

Analiza datelor demografice ale pacienților este prezentată în **Tabelul 7**.

Tabelul 7. Date demografice

Caracteristică	Nr. de studii	Laparoscopic	Robotic	OR/MD (95%CI interval)	I ² (%)	P
Vârsta Medie(SD)	18	69.065+-10.577	67.96± 12.697	0.98 [0.01-1.95]	80%	0.05
Sex Masculin	20	19085 (48.16%)	5366 (48.81%)	0.96[0.85,1.08]	70%	0.48
Scor ASA >3	18	12863 (42.64%)	4033 (51.75%)	1.04[0.98,1.10]	33%	0.18
UICC Stadiu III-IV	17	4737(33.11%)	1443 (32,44%)	1.01 [0.94-1.09]	0%	0.80

OR – rata de șansă, MD – diferența medie, CI – interval de încredere, I² – eterogenitate, Lap – chirurgie laparoscopică, Rob – chirurgie robotică, Stadiul UICC – stadializarea conform Uniunii Internaționale pentru Controlul Cancerului.

Pentru durata intervenției chirurgicale au fost analizate 18 studii. Diferența medie standardizată (SMD) este -1,27 [-1,79, -0,75], indicând că chirurgia laparoscopică necesită semnificativ mai puțin timp decât chirurgia robotică. Această diferență este semnificativă din punct de vedere statistic, cu p<0,00001 (Figura 7).

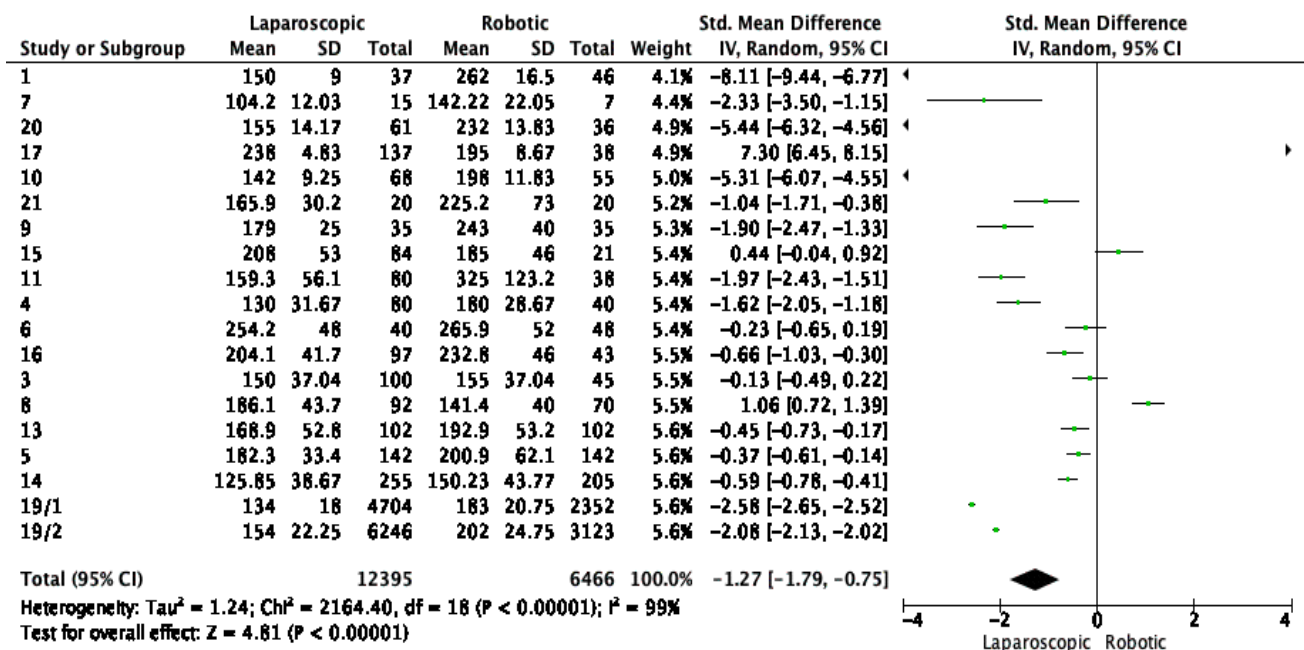


Figura 7. Forrest Plot pentru durata intervenției chirurgicale

Durata spitalizării (în zile) a fost raportată în 20 de studii și este prezentată în Figura 3. Datele cumulate indică o diferență medie totală de 0,42, ceea ce semnifică o spitalizare mai scurtă pentru pacienții tratați prin abord chirurgical robotic, cu o valoare p de 0,003 (Figura 8).

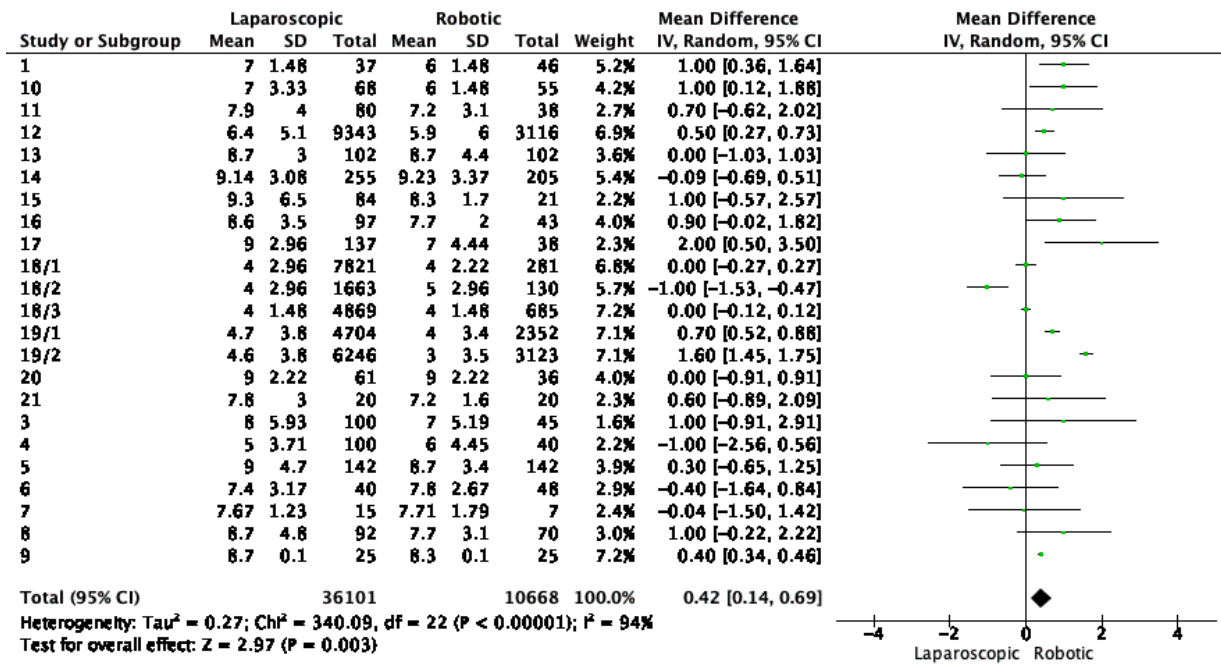


Figura 8. Forest Plot pentru durata de spitalizare

Comparând chirurgia laparoscopică cu cea robotică, analiza ratelor de conversie (Figura 9) arată un raport de șanse total de 2,02 (IC 95%, [1,79, 2,28]), sugerând că probabilitatea de conversie a intervenției este semnificativ mai mare pentru tehnica laparoscopică. Eterogenitatea este scăzută (I²=26%) și efectul general este extrem de semnificativ (Z=11,41, p<0,00001).

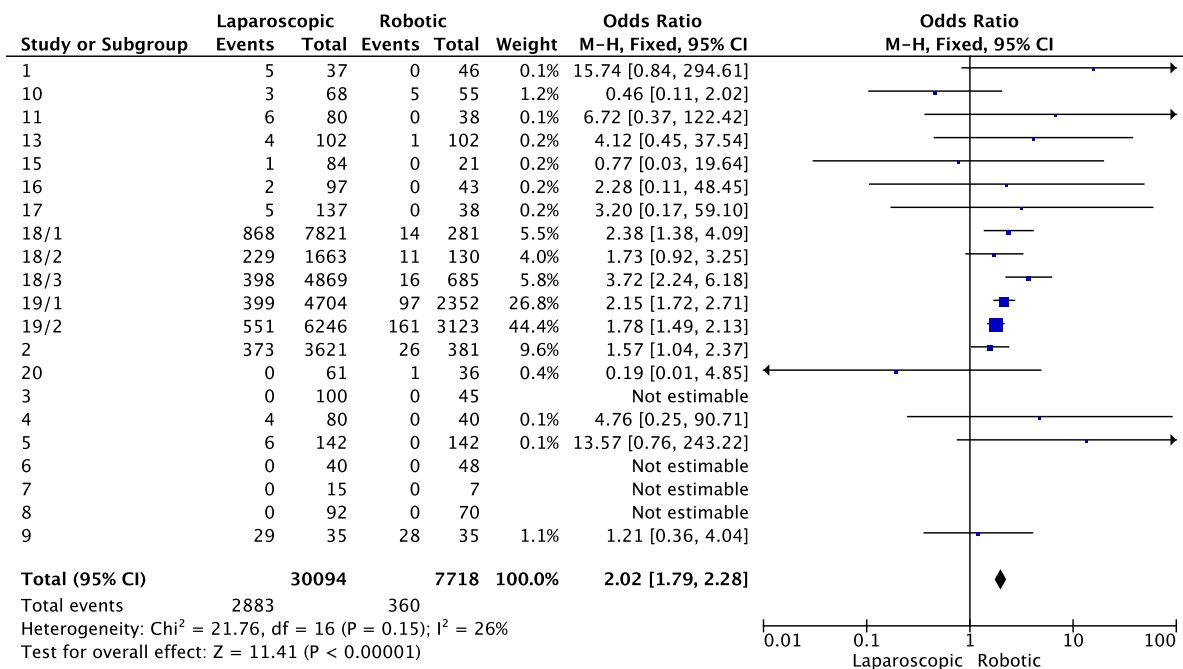


Figura 9. Forest Plot pentru conversia chirurgicală

Rezultatele cumulate pentru apariția fistulei anastomotice nu arată o diferență semnificativă între cele două metode, prezentând o diferență de risc de -0,00 (IC 95% [-0,00, 0,00]). Eterogenitatea este inexistentă, ceea ce înseamnă că nu există variație între studii, iar efectul general este de -0,34, cu o valoare p de 0,73, sugerând că nu există o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două tehnici chirurgicale. Rezultatele sunt prezentate în **Figura 10**.

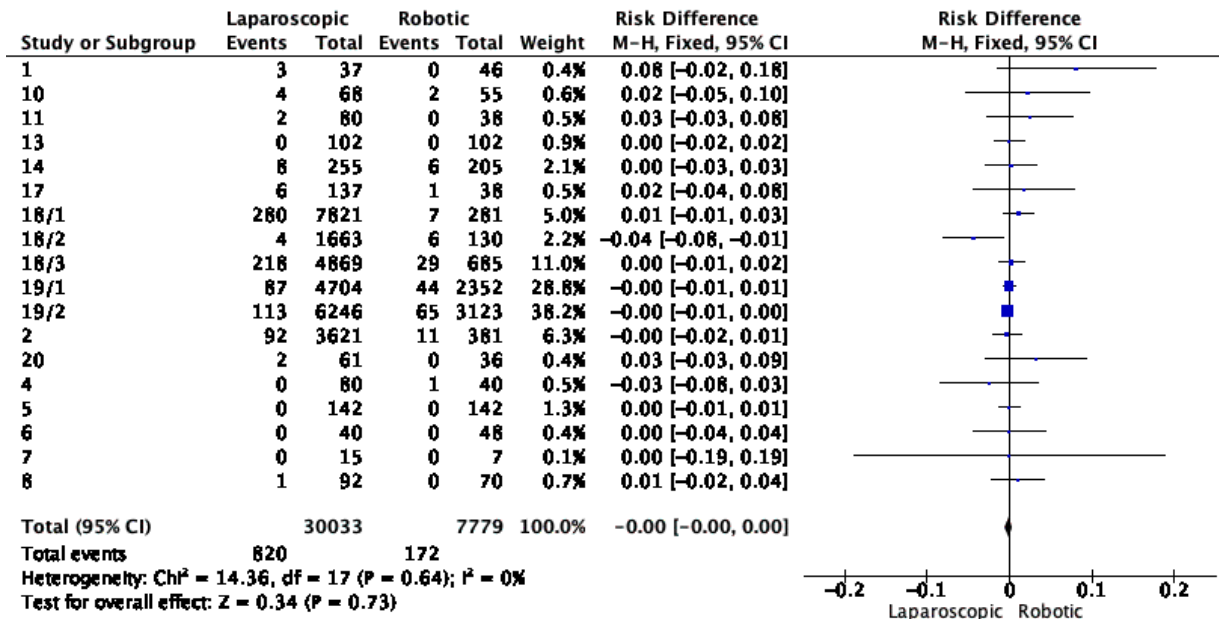


Figura 10. Diferența de risc pentru fistula de anastomoză între abordul chirurgical laparoscopic și cel robotic

Analizând numărul mediu de ganglioni limfatici prelevați, diferența medie totală este de -0,65, indicând că, în medie, chirurgia laparoscopică duce la prelevarea a cu 0,65 mai puțini ganglioni limfatici comparativ cu chirurgia robotică. Eterogenitatea este ridicată (72%), sugerând o variație substanțială a rezultatelor între studii, iar efectul general este semnificativ, cu un scor Z de -2,03 și o valoare p de 0,04. Acest lucru indică faptul că chirurgia robotică este asociată cu un număr mai mare de ganglioni limfatici prelevați. Rezultatele sunt prezentate în **Figura 11**.

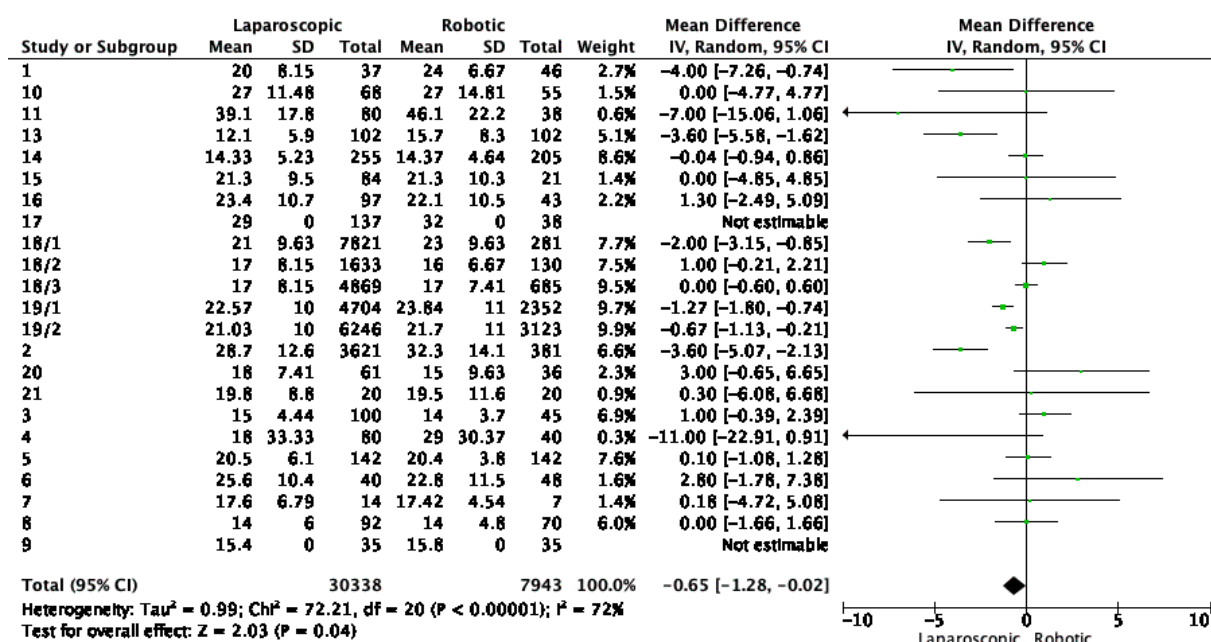


Figura 11. Numărul de ganglioni limfatici prelevați pe cale laparoscopică versus robotică

În **Tabelul 8** sunt prezentate rezultatele secundare ale meta-analizei, arătând că niciunul dintre rezultatele raportate (dimensiunea piesei de rezecție, marginile de rezecție pozitive, distanța de la formațiunea tumorală la marginea distală sau proximală, complicațiile și complicațiile majore, mortalitatea la 30 de zile) nu arată o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două tehnici chirurgicale, conform valorilor p care se află peste pragul convențional de semnificație de 0,05.

Tabelul 8. Rezultatele meta-analizei pentru evaluarea rezultatelor secundare ale chirurgiei laparoscopice vs chirurgia robotică.

Chirurgia Laparoscopică vs Robotică	Numărul de studii	p-value	I ²	OR/MD (95%CI)	Chi ²	Z
Dimensiunea piesei de rezecție	4	0.43	69%	-1.64 [-5.69,2.42]	12.72	0.79
Margini de rezecție pozitive	12	0.81	0%	-0.00 [-0.02,0.01]	2.14	0.24
Distanța de la tumoră la marginea distală	4	0.79	0%	0.15 [-0.96,1.26]	2.04	0.27
Distanța de la tumoră la marginea proximală	6	0.30	92%	1.52 [-1.35,4.38]	66.61	1.04
Complicații	18	0.44	0%	1.03 [0.95,1.12]	17.01	0.78
Complicații majore Clavien Dindo III-IV	17	0.98	0%	1.00 [0.89,1.13]	7.18	0.03
Mortalitatea la 30 de zile	14	0.21	31%	0.00 [-0.00,0.01]	20.38	1.26

A fost utilizat un grafic tip pâlnie (Funnel Plot) pentru rata de conversie chirurgicală pentru a estima prezența biasului de publicare. Graficul pâlnie prezintă un anumit grad de asimetrie, cu mai multe studii situate pe partea dreaptă a liniei de mărime medie a efectului, sugerând un posibil bias de publicare (**Figura 12**).

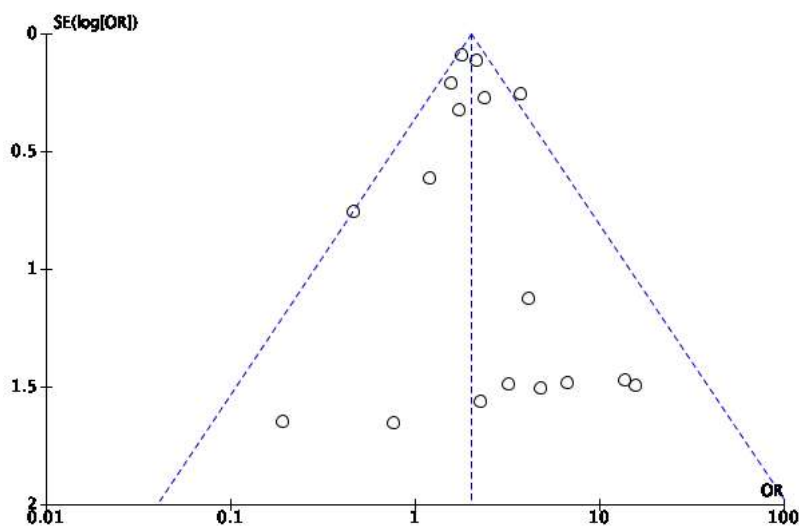


Figura 12. Graficul Pâlnie pentru ratele de conversie.

Prin urmare, datorită asimetriei graficului pâlnie, au fost efectuate analize suplimentare. Pentru evaluarea biasului de publicare, a fost utilizat software-ul JASP [316]. S-a aplicat testul Egger, care a arătat o valoare p de 0,006, care este sub pragul de 0,05, indicând o asimetrie semnificativă a graficului pâlnie, prezentată în **Tabelul 9**. Rezultatele pentru Testul de Efect al Preciziei – Estimarea Efectului Preciziei sunt prezentate în **Tabelul 10**. Rezultatele sugerează că după ajustarea pentru biasul de publicare nu se detectează un efect semnificativ din punct de vedere statistic prin analiză PET-PEESE.

Tabelul 9. Testul Egger

Test de Regresie pentru Asimetria Graficului ("Egger test")		
	z	p
sei	2.733	0.006

Tabelul 10. Analiza PET-PEESE

Estimări Medii (μ)							
						95% Interval de Încredere	
	Estimat	Eroare Standard	t	df	p	Inferior	Superior
PET	-0.076	0.061	-1.242	19	0.229	-0.196	0.044
PEESE	0.038	0.069	0.555	19	0.585	-0.097	0.173

O analiză Baesiană robustă a fost realizată, iar rezultatele acesteia sunt prezentate în **Tabelul 11**. Abordarea prin analiza Baesiană aduce dovezi ale existenței eterogenității, cât și a biasului de publicare, cu dimensiuni ale efectului incerte și intervale de credibilitate largi, sugerând că poate exista un efect, însă acesta nu este estimat cu precizie.

Table 11. Meta-analiza Robustă Baesiană.

Categorie				
	Modele	P(M)	P(M data)	Incluziune BF
Efect	18/36	0.500	0.533	1.140
Eterogeneitatea	18/36	0.500	1.000	$1.503 \times 10^{+125}$
Bias de publicare	32/36	0.500	0.977	41.566

Biasul de publicare reprezintă o preocupare notabilă în domeniul cercetării, apărând atunci când studiile cu rezultate pozitive sau semnificative din punct de vedere statistic sunt publicate preferențial față de cele cu rezultate ne semnificative. Acest fenomen este agravat și de studiile mici care raportează dimensiuni mari ale efectului, ceea ce poate distorsiona percepția asupra eficacității intervențiilor. Deși căutările cuprinzătoare în literatură și ajustările statistice sunt utilizate pentru a minimiza acest bias, este dificil să se corecteze complet din cauza a mai multor factori diverși. Prin urmare, biasul de publicare reprezintă o limitare care este recunoscută în interpretarea rezultatelor meta-analizei.

Discuții

Rezultatele acestei revizuii sistematice și meta-analize aduc lumină asupra rezultatelor comparative ale chirurgiei robotice și laparoscopice pentru cancerul de colon. Această analiză a evidențiat faptul că chirurgia robotică a fost asociată cu timpi operatorii mai lungi comparativ cu chirurgia laparoscopică, indicând un dezavantaj al acesteia. Totuși, este important de menționat că

chirurgia robotică a oferit beneficii în termeni de spitalizare mai scurtă și prelevare mai mare a ganglionilor limfatici. Aceste constatări sugerează că, deși chirurgia laparoscopică poate necesita mai mult timp în sala de operație, aceasta poate contribui la perioade mai scurte de spitalizare și la rezultate oncologice îmbunătățite printr-un număr mai mare de ganglioni limfatici prelevați.

Analiza ratelor de conversie indică faptul că chirurgia laparoscopică are o probabilitate mai mare de conversie la chirurgie deschisă comparativ cu metodele robotice, cu un raport de șanse de 2,02 (IC 95%, [1,79, 2,28]). Această sugerează o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, susținută de o eterogenitate scăzută ($Z=11,41$, $p<0,00001$). Totuși, este crucial să se ia în considerare această informație într-un spectru mai larg al practicii chirurgicale. Conversia de la abordul laparoscopic la cel deschis nu trebuie privită ca un eșec al metodei laparoscopice. În schimb, aceasta reflectă adesea o judecată chirurgicală prudentă în care preocuparea principală este siguranța pacientului și obținerea celor mai bune rezultate. Conversiile sunt de obicei asociate cu provocări intraoperatorii, cum ar fi complexități anatomice neașteptate, dificultăți tehnice sau alți factori specifici pacientului care nu pot fi complet apreciate preoperator. Alegând să convertească la o procedură deschisă atunci când este necesar, chirurgii demonstrează adaptabilitate și un angajament față de cele mai bune rezultate pentru pacient. Deși acest studiu evidențiază o diferență numerică în ratele de conversie, aceasta nu ar trebui interpretată ca un eșec al acordului laparoscopic.

Timpul operator pentru chirurgia laparoscopică, fiind semnificativ mai scurt decât pentru chirurgia robotică, se datorează factorilor subiectivi, cum ar fi curba de învățare, experiența chirurgului, dar și complexitatea cazului și timpul necesar pentru fiecare schimbare a instrumentelor [317, 318]. Această constatare coroborează munca unor meta-analize anterioare care au sugerat eficiența timpului operator ca un avantaj cheie al chirurgiei laparoscopice [319]. Este pertinent să se ia în considerare că timpii operatorii prelungiți asociați cu chirurgia robotică pot să nu reflecte ineficiența, ci și să includă curba de învățare pentru chirurgii mai puțin experimentați cu tehnicile robotice. În acest context, abordul robotic cu port redus a fost recunoscut pentru fezabilitatea și siguranța sa într-un spectru larg de expertiză chirurgicală [320].

În ceea ce privește integritatea anastomotică, meta-analiză noastră s-a concentrat pe compararea critică a ratei de fistule anastomotice între cele două abordări chirurgicale. Rezultatele studiilor cumulate arată o diferență de risc de -0,00 (IC 95% [-0,00, 0,00]), indicând absența unei discrepante semnificative în incidența acestei complicații. Această constatare subliniază o similitudine consistentă a rezultatelor între cele două abordări minim invazive, având o eterogenitate inexistentă. Deși incidența scurgerilor anastomotice nu a diferit între cele două abordări, este obligatoriu ca medicii chirurghi să continue să își rafineze tehnicile și procesul decizional pentru a minimiza această complicație. Vindecarea la nivelul anastomozei este influențată de numeroși factori, inclusiv perfuzia tisulară, tehnica chirurgicală și factori specifici pacientului, iar ratele echivalente de

dehiscente anastomotice sugerează că ambele tehnici, laparoscopică și robotică, sunt capabile să atingă standardele necesare pentru rezultate optime.

Prelevarea ganglionilor limfatici este o metrică esențială în chirurgia oncologică, servind ca marker pentru rigoarea rezecției oncologice și având un impact asupra acurateții stadializării. În această meta-analiză s-a observat o diferență medie totală de -0,65, chirurgia laparoscopică având în medie cu 0,65 mai puțini ganglioni limfatici prelevați, sugerând un ușor avantaj al chirurgiei robotice. Eterogenitatea acestui rezultat este ridicată, indicând o variabilitate considerabilă în numărul de ganglioni prelevați între diferite studii. Această eterogenitate ridicată ar putea fi cauzată de factori multipli, cum ar fi diferențele în tehnica chirurgicală, extinderea exciziei mezocolice, caracteristicile pacientului, localizarea tumorii și chiar interpretarea realizată de examinatorul din departamentul de anatomie patologică. Totuși, diferența de mai puțin de un ganglion limfatic în medie nu se traduce într-un avantaj semnificativ clinic.

Această analiză nu a evidențiat nicio diferență oncologică semnificativă din punct de vedere statistic între chirurgia laparoscopică și cea robotică în termeni de dimensiune a piesei de rezecție, margini de rezecție pozitive, distanța de la formațiunea tumorală la marginea distală sau proximală. Aceste rezultate sugerează o paritate între cele două abordări chirurgicale. Lipsa diferenței semnificative din punct de vedere statistic, cu valori p care depășesc pragul convențional de 0,05, indică faptul că ambele metode performează comparabil pe aceste metrici.

De asemenea, ratele comparabile ale complicațiilor postoperatorii, complicațiilor majore și mortalitatea la 30 de zile reflectă siguranța ambelor abordări. Deși meta-analiza nu a detectat o diferență privind mortalitatea între cele două tehnici chirurgicale, este important de menționat și recunoscut că mortalitatea este un punct final multifactorial, influențat de multipli factori, dincolo de procedura chirurgicală în sine.

Absența diferențelor semnificative subliniază necesitatea ca procesul decizional să fie ghidat de expertiza chirurgului, disponibilitatea resurselor și factorii ce țin de pacient. Cercetările viitoare, cu populații mai mari, mai omogene și care cuprind date de urmărire pe termen lung, sunt necesare pentru a valida aceste constatări.

Deși această revizuire sistematică și meta-analiză este extinsă, există câteva limitări care trebuie luate în considerare la interpretarea rezultatelor:

1. Variabilitatea designului studiilor. Atunci când sunt incluse atât trialuri controlate randomizate, cât și studii de cohortă, se induce o anumită eterogenitate. Studiile observaționale, în special, pot furniza niveluri mai mari de bias comparativ cu trialurile randomizate.

2. Factori de confuzie. Factori de confuzie nemăsurați, cum ar fi expertiza chirurgului, selecția pacienților și resursele spitalului, ar putea influența rezultatele.

3. Reprezentarea geografică. Studiile incluse în analiză nu acoperă toate regiunile geografice.

4. Rezultate măsurate. Această revizuire se concentrează pe rezultatele chirurgicale pe termen scurt.

5. Biasul de publicare. O limitare a acestui studiu este prezența biasului de publicare, așa cum este indicat de graficul pâlnie și testul Egger. Acestea sugerează că ar putea exista o supraprezentare a studiilor cu rezultate pozitive, ceea ce ar putea influența concluziile generale. Cercetările viitoare trebuie să vizeze soluționarea acestui bias și să includă o gamă mai cuprinzătoare de studii pentru a asigura o analiză echilibrată și lipsită de bias.

Limitările acestui studiu trebuie recunoscute. Includerea studiilor cu diverse tipuri de design și calitate, conversia medianelor în medii pentru variabilele continue și prezența biasului de publicare pot afecta validitatea concluziilor. Acestea subliniază necesitatea unor trialuri controlate randomizate de înaltă calitate, cu raportare transparentă, pentru a înțelege mai bine eficacitatea comparativă a acestor abordări chirurgicale.

În plus, este important să se recunoască faptul că alegerea metodei chirurgicale trebuie să fie individualizată, luând în considerare factori precum expertiza chirurgului și considerațiile specifice pacientului. Procesul de decizie trebuie să cântărească avantajele unei spitalizări mai scurte și potențialele rezultate oncologice îmbunătățite, cu dezavantajul timpilor operatori mai lungi.

Această cercetare sugerează că, deși chirurgia robotică are timpi operatori mai lungi, aceasta poate aduce beneficiul unor perioade mai scurte de spitalizare, ceea ce reprezintă considerente critice în planificarea chirurgicală și alocarea resurselor. Constatările subliniază, de asemenea, importanța expertizei chirurgicale în ambele tehnici, laparoscopică și robotică. Programele de formare ar trebui să continue să extindă dezvoltarea abilităților în ambele tehnici. Studiul acesta susține o abordare personalizată în care selecția metodei chirurgicale se bazează pe confortul și experiența chirurgului, precum și pe factori specifici pacientului. Selecția pacienților pentru fiecare abordare chirurgicală ar trebui să fie individualizată, având în vedere factori precum starea generală de sănătate a pacientului, caracteristicile tumorii și potențiala mobilizare postoperatorie mai rapidă cu chirurgia robotică, care ar putea fi deosebit de benefică pentru pacienții cu comorbidități care ar putea fi exacerbate de spitalizările prelungite.

Cercetările viitoare ar trebui să fie realizate, implicând mai multe trialuri randomizate și studii de cohortă prospective cu măsuri de rezultat standardizate pentru a oferi o comparație mai clară între aceste modalități chirurgicale. De asemenea, o investigație suplimentară a rezultatelor pe termen lung și a cost-eficienței chirurgiei robotice comparativ cu cea laparoscopică este necesară pentru a informa ghidurile de practică. Cercetările viitoare ar putea beneficia, de asemenea, de includerea unor analize detaliate pe subgrupuri bazate pe demografia pacientului, caracteristicile tumorii și experiența chirurgului. Prin extinderea cercetării pentru a include zone geografice mai diverse, chirurgii ar putea

obține informații despre modul în care diferențele regionale în practicile de sănătate și infrastructură influențează rezultatele chirurgicale.

Concluziile studiului

Această revizuire sistematică și meta-analiză contribuie la literatura existentă prin furnizarea unei analize contemporane care include progresele recente în tehnicile chirurgicale. Deși atât chirurgia robotică, cât și cea laparoscopică sunt opțiuni viabile pentru tratamentul cancerului de colon, decizia ar trebui să fie ghidată de o echipă multidisciplinară pentru a optimiza rezultatele pacienților. Având în vedere că domeniul chirurgical este într-o continuă dezvoltare cu avansuri tehnologice, evaluarea și compararea continuă a abordărilor operatorii rămân esențiale.

Constatările subliniază că chirurgia robotică este asociată cu timpi operatorii mai lungi, dar tinde să ducă la perioade de spitalizare mai scurte.

Rezultatul nuanțat al ratelor de conversie explică în continuare complexitatea procesului decizional chirurgical, întărind ideea că conversia nu trebuie considerată un eșec al tehnicii laparoscopice, ci mai degrabă o mișcare strategică menită să asigure siguranța pacientului și rezultate chirurgicale optime.

Echivalența observată în rezultatele precum dimensiunea piesei de rezecție, pozitivitatea marginilor și diferența nesemnificativă în numărul de ganglioni limfatici prelevați subliniază faptul că atât chirurgia laparoscopică, cât și cea robotică îndeplinesc standardele ridicate necesare pentru rezecția oncologică în tratamentul cancerului de colon.

Prezența biasului de publicare, așa cum este indicată de asimetria graficului pâlnie și de testul de regresie Egger, reprezintă o limitare a acestui studiu și a domeniului în ansamblu, care poate influența generalizarea constatărilor.

Această analiză face apel la o abordare mai individualizată a selecției metodei chirurgicale și subliniază necesitatea unor cercetări continue de înaltă calitate pentru a rafina înțelegerea comparativă a acestor modalități chirurgicale.

Ambele abordări chirurgicale sunt eficiente, neexistând diferențe substanțiale în rezultate care să favorizeze în mod distinct o tehnică față de cealaltă.

Pe măsură ce avansăm, este crucial să continuăm să evaluăm critic și să integrăm noi dovezi pentru a îmbunătăți alegerile chirurgicale și a eficientiza îngrijirea pacienților.

Studiul 2. Chirurgia de Urgență versus Electivă în Cancerul de Colon

Informațiile din acest subcapitol au fost publicate anterior în revista Journal of Clinical Medicine (MDPI) sub licența CC BY. Conținutul a fost adaptat pentru a se încadra în structura acestei lucrări.

Referință: Negruț RL, Coțe A, Maghiar AM. A Retrospective Analysis of Emergency Versus Elective Surgical Outcomes in Colon Cancer Patients: A Single-Center Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(21):6533. <https://doi.org/10.3390/jcm13216533> [321].

Scopul studiului

Complicațiile cancerului de colon precum obstrucția intestinală, perforația și hemoragia implică intervenții chirurgicale în regim de urgență [322]. Aceste situații critice ridică preocupări cu privire la necesitatea luării unor decizii imediate, ceea ce reprezintă provocări semnificative datorate complexității bolii. Aceste situații sunt asociate cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate. O mai bună înțelegere a rezultatelor chirurgiei de urgență în cancerul de colon poate îmbunătăți prognosticul pacienților și poate ajuta chirurgia în luarea deciziilor imediate. Literatura medicală existentă indică faptul că pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de urgență într-o singură etapă au rate de supraviețuire mai mici comparativ cu cei tratați electiv, adesea din cauza diagnosticării în stadii avansate și severității complicațiilor la prezentare [323,324].

O meta-analiză recentă a 28 de studii, care a implicat 353.686 de participanți, a demonstrat că intervențiile chirurgicale de urgență au avut mortalitate pe perioada internării mai mare și un risc crescut de complicații postoperatorii comparativ cu intervențiile chirurgicale electivă [325]. Cu toate acestea, numărul de ganglioni limfatici prelevați a fost comparabil între procedurile de urgență și cele electivă [325].

Cercetările recente sugerează că nivelul de conștientizare cu privire la cancerul de colon este încă suboptimal, indicând necesitatea intensificării eforturilor și a strategiilor țintite pentru a îmbunătăți practicile de screening [326-328]. În România, lipsa unui program național de screening pentru cancerul de colon, factor care duce la prezentarea târzie a pacienților, similar cu alte țări care nu au astfel de programe [329,330]. Deși în prezent România nu are un program național de screening implementat, există un proiect pilot în desfășurare.

Referitor la datele demografice, o revizuire sistematică și meta-analiză a literaturii publicată recent care a evaluat cancerul colorectal a arătat că 17 studii au raportat disparități în screeningul colorectal între populațiile rurale și urbane, 12 studii au evidențiat inechități în tratament, iar 8 studii s-au concentrat pe

diferențele în stadializare [331]. Studiile au evidențiat faptul că pacienții care se prezintă ca urgență chirurgicală cu neoplazii în faze avansate, au un pattern tumoral mai agresiv [332].

Obiectivul acestei cercetări este de a evalua și compara rata de supraviețuire în spital, rata de complicații și durata spitalizării, de a evalua profilele inflamatorii în ambele grupuri, precum și diferențele procedurale între cazurile chirurgicale de urgență și cele electiv pentru cancerul de colon. De asemenea, sunt analizate datele demografice ale pacienților și caracteristicile tumorilor, incluzând stadiul și localizarea tumorii. Prin concentrarea asupra acestor aspecte, lucrarea urmărește să identifice factorii critici care contribuie la rezultatele nefavorabile în cazurile de urgență.

Material și metode

Acest studiu observațional retrospectiv a fost desfășurat în cadrul departamentului Chirurgie I din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Bihor și a inclus pacienți diagnosticați cu cancer de colon, supuși intervenției chirurgicale în perioada ianuarie 2019 și decembrie 2022. Datele au fost colectate din foile de observație arhivate, cât și din sistemul informatic digital, incluzând detalii demografice, caracteristicile tumorale, metodele chirurgicale utilizate și rezultatele postoperatorii.

Variabilele analizate au inclus date demografice (vârstă, sex, mediu de proveniență), circumstanțele diagnosticului (prezentare de urgență), caracteristicile tumorale (localizare, stadiu, grad de diferențiere tumorală, tip histopatologic), detaliile intervențiilor chirurgicale și ale refacerii continuității intestinale, precum și markeri inflamatori (Raportul Neutrofile-Limfocite, Raportul Trombocite-Limfocite, numărul leucocitelor). Rezultatele evaluate au inclus rata de supraviețuire, durata spitalizării și complicațiile postoperatorii.

Studiul a inclus pacienții diagnosticați inițial cu cancer de colon și supuși intervenției chirurgicale în Departamentul de Chirurgie al Spitalului Clinic de Urgență Bihor, în perioada ianuarie 2019 – decembrie 2022. Deși spitalul funcționează în principal ca unitate de îngrijire de urgență, acesta dispune și de resursele necesare pentru intervențiile chirurgicale electiv, fiind un important centru de referință. Prin urmare, studiul a cuprins atât cazuri chirurgicale de urgență, cât și intervenții electiv.

Au fost excluși pacienții cu antecedente chirurgicale pentru cancer de colon, precum și cei care au fost supuși unor intervenții paliative fără rezecție tumorală. Pacienții incluși au fost clasificați în două categorii: cei care au necesitat intervenție chirurgicală de urgență, din cauza unor complicații acute (precum obstrucția intestinală sau perforația), și cei care au fost supuși intervențiilor electiv, programate în urma unui diagnostic și a unei stadializări de rutină.

Procesul de eşantionare a fost consecutiv, ceea ce înseamnă că toți pacienții eligibili care s-au prezentat în perioada de studiu și au îndeplinit criteriile de includere și excludere au fost incluși. Acest lucru a asigurat o selecție continuă și imparțială a cazurilor pentru analiză.

Analiza statistică a inclus metode descriptive, testul t pentru variabile continue și testul Chi-Pătrat pentru variabilele categorice, utilizând tabele de contingență. Procesarea datelor s-a realizat cu Microsoft Excel pentru Mac (versiunea 16.90.2) și software-ul JASP 0.19.1 (Apple Silicon) [316].

Pentru compararea markerilor inflamatori, precum raportul neutrofile-limfocite (NLR), între grupurile de pacienți supuși intervențiilor chirurgicale de urgență și celor programați electiv, s-a utilizat analiza de covarianță (ANCOVA). Aceasta a permis ajustarea pentru factori precum vârsta, sexul și caracteristicile tumorale, eliminând influența acestora asupra diferențelor observate în markerii inflamatori dintre cele două grupuri chirurgicale.

Analiza de regresie logistică a fost utilizată pentru a evalua asocierea dintre intervenția chirurgicală de urgență și mortalitatea în spital, ajustând pentru factori de confuzie precum vârsta, sexul și stadializarea tumorii. Au fost calculate rapoarte de șanse (OR) și intervale de încredere (CI) de 95% pentru a interpreta puterea acestor asocieri. Performanța modelului a fost evaluată folosind R^2 Nagelkerke, R^2 McFadden și aria de sub curbă (AUC) pentru curbă caracteristică de operare a receptorului (ROC).

Semnificația statistică a fost stabilită la $p < 0,05$. Rezultatele sunt prezentate ca număr și procente pentru datele categorice, valori medii și deviații standard (DS) pentru variabilele distribuite normal.

Chirurgia de urgență este o intervenție chirurgicală de necesitate imediată, efectuată în contextul unor complicații acute ale cancerului de colon. În contrast, chirurgia electivă se realizează după stabilirea diagnosticului, stadializarea bolii și planificarea tratamentului. Indicațiile pentru chirurgia de urgență includ obstrucția intestinală, peritonita, perforația și sângerarea necontrolată de la nivelul formațiunii tumorale.

Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și a fost aprobat de Consiliul de Revizuire Instituțională și Comitetul de Etică al Spitalului Clinic de Urgență Bihor (15485/17.05.2024 și 15319/16.05.2024, respectiv 29715/09.12.2021,29690/08.12.2021) și a de Comisia de Etică a Cercetării a Facultății de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea (CEFMF/01 din 22.01.2022 și anexa).

Rezultate

În perioada analizată de patru ani, un total de 182 de pacienți au fost supuși intervenției chirurgicale pentru cancer de colon în cadrul clinicii Chirurgie I. Dintre aceștia, 118 pacienți au necesitat intervenții chirurgicale de urgență ca urmare a complicațiilor asociate cancerului de colon avansat, nediagnosticat la timp. Proportia ridicată a acestor cazuri subliniază dificultățile în diagnosticul precoce și gestionarea corespunzătoare a cancerului de colon, în special în situațiile în care boala rămâne nediagnosticată până la apariția complicațiilor acute.

Analiza demografică a pacienților a evidențiat că vârsta medie a pacienților din grupul supus intervenției chirurgicale de urgență este de 69,66 ani, comparabilă cu cea a pacienților supuși intervențiilor electiv, care este 70,47 ani. Aceste rezultate sugerează că vârsta nu este un factor determinant pentru diferențierea celor două grupuri. În plus, s-a observat o ușoară predominanță a bărbaților în lotul analizat, în procent de 59,34%. Acest rezultat este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care sugerează o prevalență mai mare a cancerului de colon în rândul bărbaților.

Un alt aspect important evidențiat în analiza statistică a fost proporția mai mare de intervenții chirurgicale de urgență la pacienții proveniți din mediul rural. Această situație este poate fi explicată prin faptul că pacienții din zonele rurale ar putea întâmpina dificultăți semnificative în ceea ce privește accesul la serviciile medicale. De asemenea, aceste dificultăți pot fi datorate și unui nivel mai redus de conștientizare asupra simptomatologiei cancerului de colon sau chiar dificultăți legate de transport și infrastructură. Drept urmare, pacienții din mediul rural ajung frecvent la spital în stadii avansate ale bolii, necesitând intervenții chirurgicale de urgență.

Aceste constatări subliniază necesitatea intensificării eforturilor de promovare a screening-ului și educației medicale în rândul populației din mediul rural, pentru a facilita diagnosticul precoce al cancerului de colon, înainte de apariția complicațiilor acute ce impun intervenții chirurgicale de urgență. De asemenea, aceste rezultate atrag atenția asupra importanței îmbunătățirii accesului la servicii medicale de specialitate pentru grupurile vulnerabile. Datele demografice detaliate ale pacienților sunt prezentate în **Tabelul 12**, oferind o imagine de ansamblu asupra caracteristicilor acestora și evidențind zonele în care este nevoie de îmbunătățiri pentru a preveni prezentările tardive.

Tabelul 12. Datele demografice ale pacienților incluși în studiu

Date demografice	Total ($n = 182$)	Urgență ($n = 118$)	Electiv ($n = 64$)	Valoarea X^2/t	Valoarea $a p$	
Vârsta medie (ani)	69.95	69.66	70.47	-0.508	0.62	
Vârsta (deviație standard)	± 10.22	± 10.15	± 10.41			
Sex	Masculin	108	66	42	$X^2 - 3.278$	0.07
	Feminin	74	52	22		
Mediu Urban	101	60	41		0.792	

Mediu Rural	81	58	23	$X^2 - 1.037$
-------------	----	----	----	---------------

n – numărul total de pacienți din fiecare grup. X^2 – valoarea testului Chi pătrat. t – valoarea testului t

Cea mai frecventă indicație pentru intervențiile chirurgicale de urgență a fost obstrucția intestinală, prezentă în 81 din cele 118 cazuri, urmată de peritonită fecaloidă cauzată de perforația tumorală sau diastratică, identificată în 21 de cazuri, conform datelor din **Tabelul 13**. Această distribuție subliniază gravitatea acestor prezentări clinice și necesitatea unei intervenții chirurgicale imediate pentru a trata urgențele amenințătoare de viață, precum obstrucția și peritonita. Rata crescută a colostomiilor realizate în astfel de situații se explică prin caracterul de urgență al intervenției chirurgicale, aceasta fiind adesea necesară pentru a preveni complicațiile suplimentare și pentru stabilizarea pacientului. Obstrucția intestinală impune deseori crearea unei stome, că măsură temporară sau definitivă, pentru a asigura decompresia rapidă a intestinului și ameliorarea simptomelor acute.

Tabel 13 . Diagnosticul de urgență la prezentare

Diagnosticul de urgență	Numărul de cazuri
Ocluzie intestinală	81 (68.64%)
Peritonita fecaloidă	21 (17.8%)
Peritonită purulentă	16 (13.56%)

Localizarea formațiunii tumorale în cazurile de urgență a fost predominantă la nivelul colonului sigmoid (59 de cazuri), urmată de colonul transvers (18 cazuri) și cec (18 cazuri). Același tipar de localizare a fost evidențiat și în cazurile electivă, așa cum este ilustrat în diagrama din **Figura 13**.

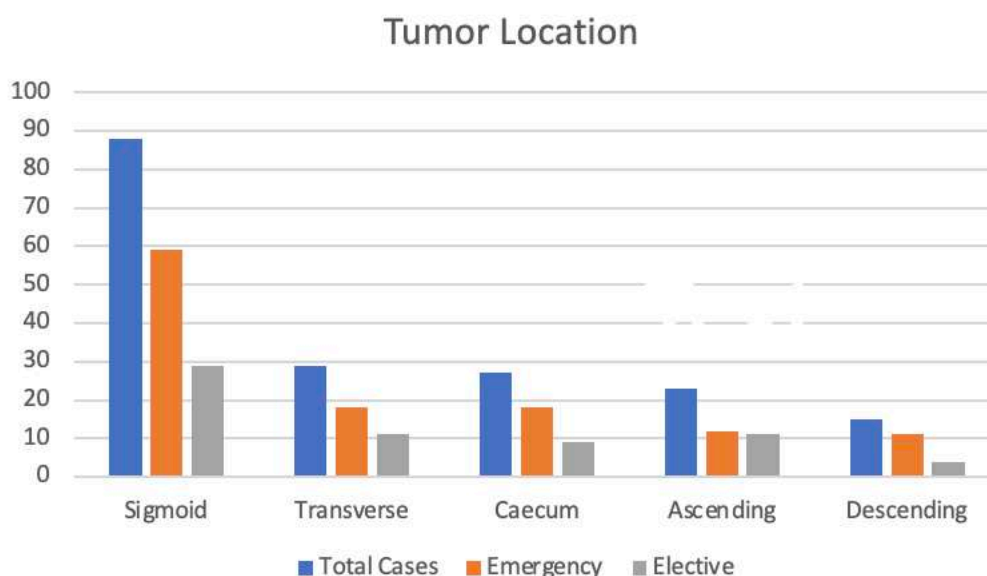


Figura 13. Distribuția localizării tumorale în funcție de numărul total de cazuri, chirurgie de urgență și chirurgie electivă

În cazurile de urgență, tumorile complicate au fost în stadii avansate (stadiile III și IV), reprezentând 49% din totalul cazurilor. Această sugerează că tumorile identificate în context de urgență sunt adesea într-un stadiu avansat de evoluție, ceea ce contribuie semnificativ la urgența intervenției și la mortalitatea ridicată asociată acestor cazuri. Faptul că aproape jumătate dintre tumorile tratate în regim de urgență sunt în stadii avansate indică o diagnosticare tardivă, cât și un acces limitat la serviciile medicale preventive și de screening sau o informare inadecvată a populației.

Intervențiile chirurgicale de urgență sunt direct influențate de agresivitatea bolii, întrucât stadiile III și IV se caracterizează prin extindere locală semnificativă și posibilitatea prezenței metastazelor la distanță, determinând un prognostic rezervat. În plus, tratamentul tumorilor în stadii avansate este mai complex, necesitând fie intervenții chirurgicale de amploare și tratamente adjuvante, precum chimioterapia, pentru a controlul progresiei bolii.

Prin contrast, tumorile identificate în contextul chirurgiei electivă sunt, de regulă, depistate în stadii incipiente, ceea ce permite investigarea paraclinică corespunzătoare și planificarea optimă a tratamentului. Această diferență subliniază importanța screening-ului și a diagnosticării precoce, deoarece depistarea cancerului într-un stadiu incipient facilitează tratamentul și poate reduce necesitatea unor intervenții cu risc crescut.

Distribuția stadiilor tumorale în eșantionul studiat este prezentată în **Tabelul 14**, evidențiind o comparație clară între cazurile tratate în regim de urgență și cele gestionate electiv. Aceste date pun în evidență importanța implementării unor măsuri eficiente de sănătate publică pentru promovarea diagnosticului precoce și îmbunătățirea accesului la îngrijiri medicale, în special pentru grupurile vulnerabile.

Tabelul 14. Stadializarea cancerului de colon. Testul Wald de Regresie Logistică

Stadiu	Total	Cazuri de urgență	Cazuri electiv	z-Value	p-Value
Stadiu I	23	11	12	0.208	0.835
Stadiu II	71	48	23	-2.901	0.004
Stadiu III	52	34	18	-2.182	0.029
Stadiu IV	35	24	11	-2.143	0.032
Stadiu 0 (In situ)	1	1	0	-0.017	0.987

Valorile preoperatorii ale raportului Neutrofile-Limfocite (NLR), cât și a raportului Trombocite-Limfocite (PLR) au fost semnificativ crescute în cazurile de urgență, cu valori p care indică diferențe statistice clare (NLR: $p = 0,013$, PLR: $p = 0,0028$). Valorile crescute ale acestor markeri sunt asociate cu stres fiziologic intens, inflamație sistemică și infecții severe, susținând corelația dintre aceștia și necesitatea intervențiilor de urgență. Scorul CoP-NLR, care reprezintă combinația dintre numărul de trombocite și NLR, a evidențiat diferențe semnificative între cazurile de urgență și cele electiv, sugerând un profil inflamator distinct, la pacienții care necesita intervenție chirurgicală de urgență.

Determinarea scorului CoP-NLR s-a realizat pe baza valorilor colectate în ziua internării, pacienții fiind evaluați cu un scor de 2 dacă atât numărul de trombocite ($>30 \times 10^4/\text{mm}^3$), cât și NLR (>3) erau crescute, un scor de 1 dacă doar una dintre aceste valori era crescută și un scor de 0 dacă ambele erau sub limitele stabilite.

Valorile limită au fost preluate din studii preexistente [333]. Nivelurile NLR și PLR crescute sunt, de obicei, indicatori ai unui prognostic nefavorabil, reflectând prezența unei inflamații sistemice cauzate de complicații acute. Acest aspect sugerează un răspuns inflamator accentuat în cazurile de urgență.

Valoarea p de 0,012, rezultată din testul Chi-pătrat, indică o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în distribuția scorurilor CoP-NLR între cazurile de urgență și cele electiv. Distribuția arată o prevalență mai mare a scorurilor CoP-NLR de 2 în cazurile de urgență, ceea ce sugerează că pacienții din această categorie tind să aibă un răspuns inflamator mai intens. Astfel, CoP-NLR se conturează ca un indicator semnificativ pentru severitatea clinică a pacienților în contextul urgenței chirurgicale.

Valorile de referință normale pentru neutrofile sunt $1,8-7,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, pentru leucocite (WBC) sunt $4,0-10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, iar pentru trombocite (PLT) sunt $150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$. **Tabelul 15** prezintă o comparație a markerilor inflamatori între cazurile de urgență și cele electiv, demonstrând diferențe semnificative.

Tabelul 15. Markeri inflamatori

NLR - Raportul Neutrofile-Limfocite; PLR - Raportul Trombocite-Limfocite; Scorul CoP-NLR - Combinația dintre numărul de Trombocite și Raportul Neutrofile-Limfocite.

Așa cum este prezentat în **Tabelul 16**, analiza de covarianță (ANCOVA) utilizată pentru a evalua influența tipului de prezentare a bolii (de urgență vs. elective) asupra valorilor NLR,

Date Metrice NLR and PLR	Urgență	Electiv	<i>p</i> -Value	t Value
Media NLR	9.37	6.02	0.013	-2.496
Media PLR	350.64	237.2	0.002	-3.088
CoP-NLR Scor 0	11	16		
Scor 1	45	24	0.012	X ² = 8.866
Scor 2	62	24		

controlând pentru variabilele precum vârsta, sexul și caracteristicile tumorale. S-a constatat un efect semnificativ al tipului de intervenție chirurgicală asupra NLR, $F(1, X) = 5,000$, $p = 0,027$. În schimb, covariatele analizate- vârstă ($p = 0,980$), sex ($p = 0,217$), ganglionii tumorali infiltrați ($p = 0,727$) și stadializarea ($p = 0,553$) nu au prezentat efecte semnificative din punct de vedere statistic asupra NLR. Rezultate similare au fost observate și pentru PLR, ceea ce sugerează că în cazurile cu complicații acute, răspunsul inflamator este semnificativ crescut, independent de covariatele analizate.

Tabelul 16. Rezultatele ANCOVA pentru NLR între cazurile de urgență și cele elective.

Caracteristica	Suma pătratelor	Media pătratelor	F	<i>p</i>
Urgență	377.329	377.329	5.000	0.027
Vârstă	0.048	0.048	6.316×10^{-4}	0.980
Sex	116.017	116.017	1.537	0.217
Ganglioni infiltrați tumoral	9.261	9.261	0.123	0.727

Stadializare (0/I/II/III/IV)	26.652	26.652	0.353	0.553
---------------------------------	--------	--------	-------	-------

Numărul de leucocite (WBC) este semnificativ mai mare în cazurile de urgență, având o valoare medie de $13,23/10^3/\mu\text{L}$ comparativ cu $9,89/10^3/\mu\text{L}$ în cazurile non-urgente. Aceasta indică prezența unei infecții sau a unei inflamații severe, care sunt contribuabili frecvenți la necesitatea intervenției chirurgicale de urgență. Valoarea p (0,004) indică o distincție semnificativă, sugerând că un număr crescut de leucocite poate fi un predictor pentru necesitatea unei complicații a bolii. **Tabelul 17** ilustrează diferențele semnificative dintre valorile WBC.

Tabelul 17. Numărul de leucocite în cazurile de urgență și în cazurile electiv

WBC	Total	Urgență	Electiv	p -Value	t Value
Media	12.06	13.23	9.89	0.004	-2.92
Deviația standard	7.5	8.3	5.15		
Interval	1.91–53.17	1.91–53.17	3.66–34.37		

Alegerea intervenției chirurgicale, prezentată în **Tabelul 7**, este influențată de localizarea tumorii primare. Rezeccțiile segmentare au fost efectuate în 54,2% dintre cazuri, iar hemicolectomia dreaptă în 28% dintre cazuri, acestea fiind cele mai frecvente tipuri de intervenții chirurgicale realizate. Colostomiile au fost efectuate în 78 de cazuri de urgență, comparativ cu doar 12 cazuri electiv, ceea ce indică o tendință de a recurge la colostomă în situațiile de urgență. Această reflectă necesitatea unei intervenții rapide pentru a asigura decompresia și a stabiliza starea pacientului în contextul complicațiilor acute.

Toate procedurile chirurgicale au fost realizate prin abord deschis, subliniind necesitatea intervențiilor de urgență în situații critice, unde utilizarea tehnicilor minim invazive poate să nu fie fezabilă din cauza stării grave a pacientului. **Tabelul 18** prezintă tipurile de intervenții chirurgicale efectuate.

Tabelul 18. Tipul de intervenție chirurgicală efectuată.

Tipul intervenției chirurgicale	Nr. Cazuri	Intervenție chirurgicală de urgență	Intervenție chirurgicală electivă	X^2	p -Value
Colectomie segmentară					

	96	64	32	
Hemicolectomie dreaptă	58	33	25	
Hemicolectomie stângă	25	18	7	3.935 0.269
Colectomie subtotală/ Colectomii multiple	3	3	0	

Procedura de colostomie este mult mai frecventă în situațiile de urgență (78 de cazuri față de 12 cazuri non-urgență), ceea ce indică o preferință pentru metode imediate și mai simple de asigurare a funcției intestinale în situațiile critice. Această alegere reflectă nevoia de a stabiliza rapid starea pacientului și de a evita complicațiile suplimentare în condiții de urgență. Colostomia permite decompresia rapidă a intestinului și gestionarea complicațiilor fără a fi necesară realizarea unei anastomoze, care ar putea avea un risc mai mare de eșec în contextul unei inflamații severe sau a unei perfuzii tisulare insuficiente.

Anastomoza este preferată în situațiile non-urgente, datorită unei situații clinice mai favorabil, care permite o vindecare sigură a intestinului și contribuie la reducerea riscului de fistulă anastomotică. Situațiile electiv permit o evaluare atentă a stării pacientului, pregătirea preoperatorie adecvată și planificarea intervenției în condiții optime, ceea ce face ca anastomoza să fie mai sigură și mai eficientă în aceste cazuri. **Tabelul 19** prezintă distribuția procedeele de refacere a integrității intestinale după intervenția chirurgicală, evidențiind o frecvență semnificativ mai mare a anastomozei în cazurile electiv.

În **Tabelul 20** sunt comparate tipurile de restaurare a funcției colonului efectuate în cazurile de urgență și cele electiv, oferind o imagine de ansamblu asupra abordărilor chirurgicale folosite în funcție de contextul de prezentare al pacientului.

Tabelul 19. Restaurarea integrității intestinale după intervenția chirurgicală.

Tabel 20. Tipul de anastomoză

Continuitate intestinală	Nr. Total cazuri	Cazuri de urgență	Cazuri electiv	X ²	p-Value
Anastomoză	92	40	52	37.220	<0.001
Colostomie/ileostomie	90	78	12		

Tabelul 21 prezintă comparativ numărul mediu de ganglioni limfatici prelevați și numărul de ganglioni infiltrați tumoral între cazurile de urgență și cele electiv. Nu există diferențe semnificative

Tipul de anastomoză	Cazuri de urgență	Cazuri electiv	p-Value
Latero-Laterală	6	8	<0.001
Latero-Terminală	1	0	X ²
Termino-Laterală	7	3	46.113
Termino-Terminal	26	41	

statistic raportat la numărul mediu de ganglioni limfatici prelevați sau de ganglioni infiltrați între cazurile de urgență și cele non-urgență. Aceasta evidențiază faptul că deși încărcătura tumorală poate varia, extinderea implicării ganglionare este comparabilă între cele două grupuri.

În ceea ce privește rezecția pentru cancerul de colon, standardul general acceptat, recomandat de ghidurile chirurgicale, este de a preleva minim 12 ganglioni limfatici. Aceasta este o măsură esențială pentru a asigura o stadializare corectă și pentru a asigura o rezecție oncologică adecvată. Cu toate acestea, în 113 din cele 182 de cazuri analizate nu s-a atins acest prag, fiind prelevați mai puțin de 12 ganglioni. Această situație poate reflecta dificultățile întâmpinate în intervențiile de urgență, unde constrângerile legate de timpul operator limitat și starea critică a pacientului pot afecta posibilitatea efectuării unei disecții limfatice complete.

Tabelul 21. Ganglioni limfatici prelevați chirurgical și ganglioni infiltrați.

Ganglioni limfatici	Total	Cazurile de urgență	Cazurile Electiv	t Value	p Value
Media ganglionilor	10.64	10.12	11.61	-1.118	0.265
Deviația standard	8.6	8.06	9.5		
Ganglioni infiltrați tumoral	Total	Cazurile de urgență	Cazurile electiv	t Value	p Value
Medie	1.45	11.44	1.47	-0.068	0.94
Deviația standard	2.64	2.67	2.6		

Cel mai frecvent tip histopatologic este adenocarcinomul NOS (nespecificat), prezent în 145 de cazuri, urmat de adenocarcinomul mucinos, raportat în 32 de cazuri, conform datelor din

Tabelul 22. Aceste rezultate reflectă distribuția tipologică a tumorilor analizate, adenocarcinomul NOS fiind cea mai prevalentă formă de cancer de colon.

Tabelul 22. Rezultatele histopatologice

Gradul de diferențiere tumorală G2 este cea mai frecventă atât în cazurile de urgență, cât și în cele electiv, dar cu o prevalență mai mare în intervențiile chirurgicale de urgență. Acest lucru sugerează că tumorile cu diferențiere moderată sunt adesea detectate într-un stadiu urgent, posibil datorită tendinței lor de a prezenta caracteristici mai agresive sau simptomatice, comparativ cu tumorile de grad inferior. Testul Chi-pătrat nu relevă o diferență semnificativă în gradarea tumorilor între prezentările de urgență și cele non-urgente (valoarea $p = 0,80$). Rezultatele sunt prezentate în **Tabelul 23.**

Tipul histopatologic	Subtip	Cazuri
Adenocarcinom	NOS	145
Adenocarcinom	MUCINOS	32
Adenocarcinom	CRIBRIFORM	2
Adenocarcinom	MULTIFOCAL	1
CARCINOM	ANAPLAZIC	1
MIXT MINEN (Neuroendocrin)	NON Neuroendocrin	1

Tabelul 23. Gradul de diferențiere

Gradul de diferențiere tumorală	Nr. Total de cazuri	Urgență	Electiv	X^2	p -Value
G1	8	5	3	5.621	0.585
G2	115	77	38		
G3	26	17	9		
Fără grad (adenocarcinom mucinos/carcinom)	33	19	14		

Mărimea medie a tumorii, așa cum este prezentată în **Tabelul 24**, este ușor mai mare în cazurile electiv (5,61 cm față de 5,43 cm), însă intervalul și variabilitatea sunt mai mari în cazurile care prezintă complicații, sugerând că tumorile care prezintă complicații au o prezentare mai diversificată și stadii mai avansate. Această subliniază faptul că prezentarea de urgență este asociată adesea cu variabilitate crescută în dimensiunea și stadiul tumorii, ceea ce poate reflectă o diagnosticare tardivă și complexitatea cazurilor de urgență.

Tabel 24. Diametrul formațiunii tumorale măsurat pe piesa de rezecție

Dimensiunea tumorii	Total	Urgențe	Elective	t Value	p Value
Media	5.49 cm	5.43 cm	5.61 cm	-0.491	0.624
DS	2.51	2.38	2.73		
Interval	1.5–15.0	1.5–15.0	1.7–14.0		

Datele indică faptul că o mare parte din cazurile de urgență (49) au fost operate în decurs de o zi de la internare, comparativ cu 19 cazuri electiv. Acest aspect subliniază importanța capacităților de a răspunde rapid în situațiile în care este necesară intervenția chirurgicală de urgență, deoarece întârzierile pot avea un impact direct asupra rezultatelor pacientului. Spitalele cu un volum mare de astfel de cazuri au nevoie de un triaj eficient și de o disponibilitate rapidă a sălilor de operație pentru a face față cu succes provocărilor. **Tabelul 25** prezintă intervalul de timp dintre internare și intervenția chirurgicală.

Tabelul 25. Zile de la internare până la intervenția chirurgicală.

Momentul intervenției chirurgicale față de momentul internării	Cazuri Totale	Urgențe	Elective	t-Value	p-Value
≤1 zi de la internare	68	49	19	2.234	0.027
>1 zi de la internare	114	69	45		

Așa cum este prezentat în **Tabelul 26**, durata medie a spitalizării este ușor mai lungă pentru cazurile de urgență (12,34 zile față de 11,95 zile pentru cazurile non-urgente). Variabilitatea mai mare în durata spitalizării pentru cazurile de urgență (deviația standard de 10,26) sugerează că recuperarea post-operatorie este mai puțin predictibilă și mai complexă în cazul intervențiilor de urgență, probabil din cauza stării instabile a pacienților la momentul internării. Aceasta reflectă provocările suplimentare cu care se confruntă echipele medicale în gestionarea pacienților în situații critice, unde complicațiile sunt mai frecvente și necesită îngrijiri personalizate și intensive.

Tabelul 26. Durata spitalizării.

Timpul de spitalizare	Total	Urgențe	Elective	t Value	p Value
Media	12.20 zile	12.34 zile	11.95 zile	0.275	0.071
Deviația standard	9.00 zile	10.26 zile	6.09 zile		

Rezultatele postoperatorii, prezentate în **Tabelul 27**, au indicat că ratele de supraviețuire în timpul spitalizării au diferit semnificativ între cazurile de urgență și cele elective. Cazurile elective au avut o rată de supraviețuire de 93,75%, în timp ce cazurile de urgență au demonstrat o rată de supraviețuire considerabil mai scăzută, de 75,42%. Aceasta sugerează că intervențiile chirurgicale de urgență sunt asociate cu un risc semnificativ mai mare de mortalitate în timpul spitalizării. Valoarea *p*, calculată utilizând testul *t* (0,004), pentru diferența de mortalitate între cazurile de urgență și cele non-urgente, confirmă că această diferență este semnificativă din punct de vedere statistic.

Acest rezultat subliniază importanța critică a intervențiilor rapide și eficiente în situațiile de urgență, unde complicațiile pot deveni rapid amenințătoare pentru viața pacientului. Gestionarea promptă și eficientă a pacienților în situații critice este esențială pentru a îmbunătăți prognosticul și a reduce riscul de mortalitate asociat cu astfel de intervenții.

Tabel 27. Rata de supraviețuire pe perioada spitalizării

Statusul de urgență/non-urgență	Rata de supraviețuire în spital (%)	Rata de mortalitate în spital (%)	X ²	<i>p</i>
Cazuri de urgență	75.42% (89)	24.58% (29)	9.388	0.002
Cazuri elective	93.75% (60)	6.25% (4)		

Pentru a evalua asocierea dintre intervențiile chirurgicale de urgență și decesul în perioada spitalizării, s-a utilizat analiza de regresie logistică. Modelul a inclus ca variabile predictive statusul de urgență (binar: Da/Nu), vârsta, sexul și stadializarea tumorii ca variabile predictorii. Pentru controla influența factorilor confuzionali, analiza a fost ajustată pentru vârstă, sex și stadializarea tumorii. Adecvarea modelului a fost evaluată prin coeficientul Nagelkerke R², iar efectele fiecărei variabile au fost interpretate pe baza rapoartelor de șanse (OR) cu intervale de încredere de 95%. Performanța modelului a fost evaluată utilizând aria de sub curbă ROC (AUC), sensibilitatea și specificitatea.

Analiza de regresie logistică a indicat că intervenția chirurgicală de urgență reprezintă un predictor semnificativ al mortalității în spital. Rata de șanse (OR) pentru deces în cazul pacienților supuși unei intervenții de urgență a fost de 5,272 (IC 95%: 0,544–2,781, *p* = 0,004), ceea ce sugerează că acești pacienți au avut un risc de peste cinci ori mai mare de deces în timpul spitalizării comparativ cu cei care au fost supuși unei intervenții elective.

Aceste rezultate sunt detaliate în **Tabelul 28** și **Tabelul 29**, evidențiind impactul semnificativ al urgenței chirurgicale asupra prognosticului pacienților.

Tabelul 28. Matricea de confuzie a modelului de regresie logistică pentru mortalitatea în spital.

Observate	Predicție Nu	Predicție Da	% Corect
Nu	147	2	98.658
Da	32	1	3.030
Total % Corect	-	-	81.319

Tabel 29. Metrice de performanță ale modelului de regresie logistică pentru mortalitatea în spital

Metric	Value
AUC	0.737
Senzitivitate	0.030
Specificitate	0.987
Precizie	0.333

AUC - Aria de sub curba ROC.

Tabelul prezintă matricea de confuzie pentru comparația dintre rezultatele prezise și cele observate, alături de metricile de performanță ale modelului de regresie logistică utilizat pentru predicția mortalității în spital. Parametrii analizați includ aria de sub curba ROC (AUC), sensibilitatea, specificitatea și precizia, fiecare oferind informații esențiale despre acuratețea modelului și capacitatea acestuia de a diferenția pacienții cu risc ridicat de mortalitate de cei cu prognostic favorabil.

Rezultatele detaliate ale analizei de regresie logistică sunt prezentate în **Tabelul 30**, oferind o imagine completă asupra performanței predictive a modelului.

Tabel 30. Sumar al modelului de regresie logistică pentru mortalitatea în spital

Model	Deviance	AIC	BIC	df	ΔX^2	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2	Cox & Snell R^2
M_0	172.313	174.313	177.517	181			0.000	0.000	0.000	0.000
M_1	154.171	164.171	180.191	177	18.142	0.001	0.105	0.155	0.095	0.095

Așa cum se observă în **Tabelul 31**, vârsta a fost, de asemenea, un factor semnificativ, cu un raport de șanse (Odds Ratio) de 1.049 (95% CI: 0.006–0.090, $p = 0.025$), sugerând că șansele de deces în spital cresc ușor odată cu vârsta. Cu toate acestea, sexul și stadializarea tumorală nu au avut un efect semnificativ asupra mortalității, având p -valorile de 0.594 și respectiv 0.180.

Tabelul 31. Coeficienții modelului de regresie logistică pentru mortalitatea în spital.

Model	Estimat	Eroare standard	Odds Ratio	z	Wald Statistic	p -Value	Limita Inferioară	Limita Superioară
M ₀	-1.507	0.192	0.221	-7.835	61.391	<0.001	0.152	0.323
M ₁	-7.049	1.814	8.684×10^{-4}	-3.886	15.105	<0.001	0.000	0.030
Emergency	1.662	0.571	5.272	2.914	8.849	0.004	1.723	16.131
Age	0.048	0.021	1.049	2.236	4.998	0.025	1.006	1.094
Sex	0.219	0.411	1.245	0.532	0.283	0.594	0.556	2.787
Staging	0.288	0.215	1.334	1.341	1.798	0.180	-0.133	2.032

Acest tabel prezintă un rezumat al modelului de regresie logistică, incluzând statisticile pentru bunătața potrivirii modelului (AIC, BÎC, McFadden R^2 , Nagelkerke R^2) și coeficienții predictorilor (urgență binară, vârstă, sex binar și stadializare). Pentru interpretarea semnificației fiecărei variabile, sunt furnizate rapoartele de șanse (Odds Ratio), testele Wald și intervalele de încredere.

Potrivirea generală a modelului a fost modestă, cu un Nagelkerke R^2 de 0.155, indicând că aproximativ 15,5% din variația decesului în timpul spitalizării ar putea fi explicată de model. Capacitatea de discriminare a modelului a fost moderată, cu un AUC de 0.737, în timp ce specificitatea a fost ridicată (0.987), însă modelul a demonstrat o sensibilitate scăzută (0.030) în prezicerea decesului.

Ratele de complicații sunt prezentate în **Tabelul 32**. Complicațiile au fost mai frecvente în cazul intervențiilor chirurgicale de urgență, 30% dintre pacienți experimentând complicații chirurgicale precum eviscerație, dehiscență anastomotică sau fistulă diastatică.

Tabelul 32. Complicațiile chirurgicale.

Complicație	Urgență	Elective
Eviscerație	8	2
Fistulă de anastomoză	3	3
Perforație diastatică	3	0
Hematom	1	0
Necroză colonică	1	0

Necroză splenică	1	0
Gangrena Fourier	1	0

Tabelul 33 prezintă durata medie a complicațiilor postoperatorii în funcție de tipul de intervenție chirurgicală. S-a observat că pacienții care au fost supuși unei colectomii stângi au avut o durată medie a complicațiilor de 9,71 zile, mai mare comparativ cu cei care au efectuat o hemicolectomie dreaptă sau o rezecție segmentară.

Această diferență ar putea indica riscuri postoperatorii specifice asociate intervențiilor pe colonul stâng, ceea ce subliniază necesitatea unei monitorizări mai îndelungate a acestor pacienți în perioada postoperatorie.

Tabelul 33. Complicațiile postoperatorii în funcție de tipul de intervenție chirurgicală.

Intervenția chirurgicală	Media zilelor de apariție a complicației	Deviația standard	Numărul de cazuri
Hemicolectomie stângă	9.71 days	5.09	7
Hemicolectomie dreaptă	6.80 days	2.17	5
Rezecție segmentară	7.20 days	4.02	10

Discuții

Studiul de față a avut ca obiectiv explorarea diferențelor dintre cazurile de cancer de colon tratate chirurgical în regim de urgență și cele operate electiv, prin analiza datelor colectate într-un singur centru pe o perioadă de patru ani. Rezultatele au evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește caracteristicile pacienților, profilurile inflamatorii, metodele chirurgicale utilizate și evoluția postoperatorie a acestora.

Analiza a arătat că pacienții care au necesitat intervenții chirurgicale de urgență pentru cancer de colon se află, de obicei, în stadii avansate ale bolii, prezintă valori crescute ale markerilor inflamatori și au rezultate clinice mai nefavorabile. Rata de supraviețuire în rândul pacienților operați

de urgență a fost de 75,42%, semnificativ mai redusă comparativ cu cea a pacienților supuși intervențiilor electiv.

Această diferență subliniază riscul crescut asociat intervențiilor chirurgicale de urgență, în care pacienții ajung la spital cu complicații severe, precum obstrucția intestinală sau peritonita, necesitând intervenție imediată.

Prevalența mai mare a cazurilor provenite din mediul rural sugerează existența unor bariere semnificative în accesul la screening și diagnostic precoce al cancerului de colon. Implementarea unor strategii eficiente pentru îmbunătățirea accesului la servicii medicale în aceste regiuni ar putea contribui la reducerea numărului de pacienți care necesită intervenții chirurgicale de urgență.

Concluziile acestui studiu sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, evidențiind faptul că intervențiile chirurgicale de urgență apar, de obicei, în stadii avansate ale bolii, fiind asociate cu o morbiditate și mortalitate ridicată. Colonul sigmoid a fost segmentul cel mai frecvent implicat în cazurile de urgență, fenomen explicabil prin particularitățile sale anatomice și funcționale, care predispun la obstrucție.

Prevalența ridicată a stadiilor avansate în contextul urgențelor subliniază necesitatea îmbunătățirii programelor de screening și diagnostic precoce, în special pentru populațiile vulnerabile, unde accesul la servicii medicale este limitat.

Frecvența ridicată a realizării stomelor în intervențiile de urgență reflectă o abordare pragmatică, având ca prioritate stabilizarea pacienților în stare critică și salvarea vieții. În schimb, în intervențiile electiv, anastomoza este preferată datorită beneficiului restaurării continuității intestinale. Totuși, în contextul unei urgențe generate de complicații severe, aceasta implică un risc crescut de complicații postoperatorii.

Cazurile de perforație sunt deosebit de grave, în special atunci când sunt asociate peritonitei fecaloide, ceea ce necesită o echilibrare atentă între intervențiile salvatoare și respectarea principiilor oncologice [334]. Deși unele studii sugerează că prezența conținutului fecal în intestinul gros nu influențează rata sau severitatea dehiscenței anastomotice [334–337], iar cercetările asupra cancerului obstructiv al colonului stâng au raportat incidențe similare ale dehiscenței față de intervențiile electiv (2,2% - 12% pentru boala obstructivă și 2-8% pentru chirurgie electivă) [338–344], riscurile asociate dehiscenței anastomotice la pacienții vulnerabili trebuie atent evaluate.

Decizia de a realiza o anastomoză colo-colonică în condiții de urgență trebuie luată în funcție de starea pacientului și nivelul de expertiză al chirurgului, întrucât rezecția cu colostomie poate fi o alegere mai sigură pentru pacienții cu risc ridicat sau în situațiile gestionate de chirurghi cu mai puțină experiență [334,341,342,345].

În ceea ce privește cancerul obstructiv al colonului drept, literatura este mai limitată comparativ cu cea asupra colonului stâng, probabil datorită unor caracteristici anatomice mai

favorabile. Astfel, hemicolectomia dreaptă cu anastomoză primară a devenit standardul de tratament, beneficiind de o mobilizare mai facilă a flexurii hepatice, o flexibilitate crescută a intestinului subțire și un aport sanguin optim, spre deosebire de anumite zone vulnerabile ale colonului stâng [334,346].

Nivelurile semnificativ crescute ale NLR (Raport Neutrofile-Limfocite), PLR (Raport Trombocite-Limfocite) și WBC (numărul leucocitelor) în cazurile de urgență reflectă severitatea acestor situații, indicând prezența unei inflamații sistemice și a unui stres fiziologic accentuat, factori asociați cu rezultate chirurgicale mai nefavorabile.

NLR și PLR sunt biomarkeri accesibili, care pot fi calculați cu ușurință în secțiile de spital, fără a necesita modificări majore în practica medicală actuală. Conform literaturii de specialitate, valoarea preoperatorie a NLR este strâns corelată cu evoluția nefavorabilă a pacienților supuși intervențiilor de urgență pentru cancer de colon, ceea ce sugerează utilitatea acestuia în predicția prognosticului postoperator [347,348].

Un punct forte al acestui studiu este dimensiunea relativ mare a eșantionului, cu date cuprinzătoare ce includ informații demografice, caracteristici tumorale și profiluri inflamatorii. Această bază de date a permis o comparație detaliată între cazurile de urgență și cele electiv.

Cu toate acestea, natura retrospectivă a studiului și limitarea eșantionului la un singur centru restricționează posibilitatea de a generaliza rezultatele, existând un risc de biaiuri legate de completitudinea și acuratețea datelor. De asemenea, nu a fost realizată o comparație cu pacienții care nu au fost considerați candidați pentru rezecție.

Pentru a depăși aceste limitări, studiile viitoare ar trebui să adopte o abordare prospectivă și multicentrică, ceea ce ar permite validarea rezultatelor și o mai bună aplicabilitate clinică.

Concluzii

Studiul a demonstrat că intervențiile chirurgicale de urgență pentru cancerul de colon sunt asociate cu rezultate mai puțin favorabile comparativ cu cele electiv. Pacienții care se prezintă cu complicații acute ale cancerului de colon au, de obicei, stadii mai avansate ale bolii și un risc crescut de complicații chirurgicale și mortalitate. Ratele ridicate de complicații și durata prelungită a spitalizării evidențiază complexitatea și gravitatea cazurilor de urgență. Aceste rezultate subliniază importanța detectării precoce și a intervenției chirurgicale la timp pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților.

În primul rând, prevalența ridicată a tumorilor în stadii avansate în cazurile de urgență indică necesitatea unor strategii mai eficiente de detectare precoce și screening, în special pentru populațiile cu risc crescut, cum ar fi cele din zonele rurale, unde accesul la servicii medicale este limitat.

Consolidarea inițiativelor de sănătate publică pentru facilitarea screeningului de rutină și a diagnosticului precoce poate reduce semnificativ numărul cazurilor care necesită intervenții de urgență.

În al doilea rând, markerii inflamatori crescuți, precum raportul neutrofile-limfocite (NLR), raportul trombocite-limfocite (PLR), numărul total de leucocite (WBC) și scorul CoP-NLR, au fost constant asociați cu cazurile de urgență, evidențiind potențialul acestora ca markeri predictivi ai severității clinice. Evaluarea de rutină a acestor parametri în practica clinică ar putea facilita identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de complicații severe, permițând intervenții în timp util și îmbunătățirea rezultatelor terapeutice.

În al treilea rând, diferențele în abordările chirurgicale dintre cazurile de urgență și cele elective, cum ar fi utilizarea mai frecventă a stomelor în intervențiile de urgență, sugerează necesitatea stabilizării rapide a pacienților critici. Pentru îmbunătățirea rezultatelor, este esențială o pregătire mai eficientă a echipelor chirurgicale, inclusiv prin formare specializată și alocarea resurselor adecvate, asigurând astfel acces rapid la îngrijiri chirurgicale de înaltă calitate.

În plus, ratele mai mari ale complicațiilor și durata prelungită a spitalizării asociate intervențiilor de urgență indică necesitatea unor protocoale mai eficiente de management perioperator și postoperator pentru acești pacienți. O monitorizare îmbunătățită și un suport postoperator adecvat ar putea reduce incidența complicațiilor și ar putea facilita recuperarea, contribuind astfel la îmbunătățirea supraviețuirii pe termen lung.

Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe optimizarea managementului intervențiilor chirurgicale de urgență pentru cancerul de colon și pe identificarea unor strategii eficiente pentru reducerea necesității acestor intervenții prin măsuri îmbunătățite de sănătate publică și programe de detectare precoce.

Având în vedere corelația puternică dintre nivelurile crescute ale markerilor inflamatori și rezultatele chirurgicale nefavorabile, direcțiile viitoare de cercetare ar trebui să vizeze dezvoltarea unui model de screening sau predicție pentru identificarea pacienților cu risc ridicat. Acest model ar putea integra markerii imunologici preoperatori, statusul clinic și factorii demografici pentru a estima riscul de complicații postoperatorii, durata spitalizării și supraviețuirea pe termen scurt și lung.

Prin abordarea acestor aspecte, prognosticul pacienților cu cancer de colon care necesită intervenție chirurgicală ar putea fi semnificativ îmbunătățit, contribuind astfel la o gestionare mai eficientă a acestei patologii.

Studiul 3. Raportul Trombocite-Limfocite ca Indicator de Prognostic al Agresivității Tumorale în Cancerul de Colon. Analiza Detaliată a Dimensiunii Tumorale, a Gradului de Diferențiere și a Invaziei Ganglionilor Regionali

Rezultatele prezentate au fost publicate anterior sub licența Creative Commons Attribution (CC BY) în revista *Medicina* MDPI. Conținutul a fost adaptat pentru a se încadra în structura capitolului.

Referință: Negrut RL, Cote A, Feder B, Bodog FD, Maghiar AM. Comparative Prognostic Role of PLR and NLR in Colon Cancer: A Retrospective Analysis of Preoperative Inflammatory Markers. *Medicina*. 2025; 61(9):1580. <https://doi.org/10.3390/medicina61091580>

Scopul studiului

Rolul biomarkerilor inflamatori în cancerul colorectal a fost studiat extensiv de-a lungul anilor. Unele studii au raportat că nivelurile ridicate ale markerilor inflamatori sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a cancerului colorectal, în special a cancerului de colon, deși aceștia nu sunt considerați markeri fiabili pentru detectarea precoce [349]. Pe de altă parte, alte studii indică faptul că raporturile celulare inflamatorii sistemice, în special raportul neutrofile/limfocite, suferă modificări dinamice pe măsură ce boala progresează, sugerând astfel potențiala lor utilitate în diagnosticarea precoce [350,351].

Numeroase studii s-au concentrat asupra biomarkerilor inflamatori, în special NLR, ca indicatori prognostici ai cancerului colorectal. Multe cercetări menționează că NLR este un parametru simplu, ușor de obținut și rentabil, care ar putea fi utilizat ca predictor semnificativ al supraviețuirii în cazurile de cancer colorectal. În unele studii acesta s-a dovedit a fi un indicator superior al prognosticului comparativ cu alți markeri inflamatori, precum raportul trombocite/limfocite (PLR) și raportul limfocite/monocite (LMR) [352-355].

În plus, NLR și PLR au fost analizați ca posibili markeri diagnostici pentru metastaze. Un studiu care a inclus 1.163 de pacienți cu cancer colorectal a concluzionat că asocierea acestor markeri inflamatori cu markerii tumorali tradiționali a îmbunătățit acuratețea diagnosticului pentru detectarea metastazelor [356]. O revizuire sistematică publicată în 2023 s-a concentrat asupra utilității clinice a NLR, LMR și PLR în cancerul colorectal [357].

Acest studiu analizează asocierea dintre markerii inflamatori (PLR și NLR) și agresivitatea tumorală la pacienții cu cancer de colon, examinând în special relația acestora cu dimensiunea

tumorii, diferențierea tumorală, invazia perineurală și limfovaculară, precum și implicarea ganglionilor limfatici regionali.

Literatura recentă a evidențiat importanța acestor markeri în evaluarea caracteristicilor tumorale și a prognosticului în cancerul de colon. Includerea NLR și PLR în protocoalele de screening de rutină ar putea ajuta la identificarea pacienților cu risc, contribuind potențial la o abordare mai personalizată a tratamentului.

Material și metode

Un studiu observațional retrospectiv a fost realizat, utilizând date clinice colectate de la o cohortă de 64 de pacienți diagnosticați cu cancer de colon și tratați într-o secție chirurgicală a instituției noastre (Spitalul Clinic de Urgență Bihor). Fișele pacienților au fost analizate pentru a evalua caracteristicile demografice, clinice și de laborator, incluzând vârsta, durata spitalizării, dimensiunea tumorii, caracteristici histopatologice, abordări chirurgicale, markeri de laborator precum raportul neutrofile-limfocite (NLR), raportul trombocite-limfocite (PLR), hemoglobina (HGB), numărul de leucocite preoperator (WBC) și altele. Datele incluse în studiu au fost colectate în perioada ianuarie 2019 – decembrie 2022.

Acest studiu a avut ca obiectiv principal evaluarea utilității NLR și PLR, markeri ușor de măsurat prin analize de sânge, ca o metodă non-invazivă pentru aprecierea agresivității tumorale și stadializarea cancerului de colon. Obiectivele secundare au vizat investigarea potențialului acestor markeri în predicția complicațiilor postoperatorii, mortalității în timpul spitalizării și duratei internării.

Colectarea Datelor

Datele au fost preluate din fișele pacienților și au inclus atât măsurători preoperatorii, cât și postoperatorii. Principalele variabile analizate au fost: vârsta, sexul, caracteristicile tumorale (dimensiunea tumorii, numărul de ganglioni infiltrați), detaliile intervenției chirurgicale (tipul intervenției, restaurarea continuității intestinale), precum și markerii biologici, cum ar fi raportul neutrofile-limfocite (NLR) și raportul trombocite-limfocite (PLR).

Criterii de Incluziune și Excludere

În studiu au fost incluși pacienții cu diagnostic confirmat de cancer de colon, care au fost supuși unei intervenții chirurgicale electivă. Criteriile de excludere au vizat pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de urgență, din cauza impactului acut potențial asupra markerilor inflamatori, pacienții cu recurență tumorală și cei la care tumorile au fost considerate inoperabile.

Metoda de Eșantionare

Procesul de eșantionare a fost consecutiv, incluzând toți pacienții eligibili care au îndeplinit criteriile de includere și excludere în perioada specificată. Această abordare a asigurat o selecție imparțială și comprehensivă a pacienților.

Analiza Statistică

Toate analizele statistice au fost realizate utilizând software-ul JASP (versiunea 0.12.1, Apple Silicon) și Microsoft Excel pentru Mac (versiunea 16.90.2).

Statisticile descriptive au fost utilizate pentru a rezuma variabilele continue, raportate ca medii și deviații standard, iar variabilele categorice au fost exprimate ca frecvențe și procente. Caracteristicile descriptive ale pacienților, precum vârsta, durata spitalizării și valorile de laborator, au fost sumarizate prin medii, deviații standard și intervale intercuartile. Frecvențele pentru variabilele categorice, precum sexul, tipul intervenției chirurgicale, restaurarea continuității intestinale și prezența metastazelor, au fost calculate pentru a ilustra distribuția cohorței.

Analiza corelației Pearson a fost utilizată pentru a evalua relațiile dintre markerii de laborator (de exemplu, NLR și PLR) și rezultatele clinice, cum ar fi dimensiunea tumorii, stadializarea, durata spitalizării și complicațiile. Nivelul de semnificație a fost setat la $p < 0,05$.

O analiză de covarianță (ANCOVA) a fost realizată pentru a evalua efectele variabilelor independente, cum ar fi NLR, PLR, mortalitatea în timpul spitalizării și complicațiile chirurgicale, asupra variabilei dependente (durata internării). Testul Levene a fost utilizat pentru a confirma omogenitatea varianțelor ($p > 0,05$). Modelul a inclus variabile esențiale precum vârsta, sexul și date privind extensia tumorală (invazia perineurală și invazia limfovasculară), care au fost, de asemenea, evaluate pentru interacțiuni unde a fost cazul. Nu s-au realizat ajustări pentru comorbidități care ar putea influența markerii inflamatori (precum diabetul zaharat sau bolile cardiovasculare).

Pentru a reduce dimensionalitatea și a identifica modelele subiacente ale datelor, s-a realizat o analiză a componentelor principale (PCA). A fost utilizată rotația Promax pentru a permite corelarea componentelor. S-au reținut componentele care au prezentat valori proprii (Eigenvalues) mai mari de 1. RC1 a fost caracterizată în principal prin încărcături ridicate ale gradului de diferențiere tumoral, dimensiunii tumorii și numărului de ganglioni limfatici infiltrați, sugerând că această componentă reprezintă sarcina tumorală și agresivitatea. RC2 a fost puternic asociată cu NLR, indicând că această componentă reflectă în principal inflamația sistemică, independentă de factorii tumorali direcți. PCA oferă perspective unice, dincolo de metodele tradiționale de corelație, prin dezvăluirea modelelor subiacente din relația dintre markerii inflamatori și caracteristicile tumorale. PCA poate evidenția tipare mai largi de variabilitate și poate identifica grupuri de variabile corelate, permițând o mai bună identificare a markerilor esențiali pentru modele predictive viitoare.

Modelele de regresie logistică au fost dezvoltate pentru a prezice rezultate binare, precum prezența complicațiilor chirurgicale și decesul în timpul spitalizării. Predictorii au inclus NLR, PLR, vârsta, sexul și variabilele legate de tumoră, precum ganglionii infiltrați și stadializarea. Performanța modelului a fost evaluată folosind Nagelkerke R^2 , iar diagnosticarea modelului a inclus analiza multicolinearității (evaluată prin Factorul de Inflație a Varianței [VIF]), care nu a indicat probleme severe de multicolinearității.

Acest cadru metodologic asigură o evaluare statistică solidă a relației dintre markerii inflamatori și agresivitatea tumorală la pacienții cu cancer de colon.

Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și a fost aprobat de Consiliul de Revizuire Instituțională și Comitetul de Etică al Spitalului Clinic de Urgență Bihor (15485/17.05.2024 și 15319/16.05.2024, respectiv 29715/09.12.2021, 29690/08.12.2021) și a de Comisia de Etică a Cercetării a Facultății de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea (CEFME/01 din 22.01.2022 și anexa).

Rezultate

Studiul a inclus o cohortă de 64 de pacienți cu cancer de colon confirmat histologic. Vârsta medie a cohorței a fost de 70,47 ani ($SD = 10,41$), cu un interval interquartil (IQR) de 12,5 ani, indicând predominanța pacienților vârstnici cu o distribuție relativ omogenă a vârstei. Cel mai tânăr pacient avea 38 de ani, iar cel mai în vârstă 90 de ani. Durata spitalizării a variat între 3 și 44 de zile, cu o medie de 11,95 zile ($SD = 6,09$), reflectând variațiile în procesul de recuperare, influențate de complicațiile chirurgicale și alți factori clinici. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (65,6%), iar 34,4% au fost femei. Pacienții au provenit predominant din mediul urban (64,1%), în timp ce 35,9% erau din mediul rural.

Dimensiunea medie a tumorii a fost de 5,61 cm ($SD = 2,70$), cu un IQR median de 3,625 cm. Cea mai mică tumoră măsura 1,7 cm, în timp ce cea mai mare a ajuns la 14 cm. Numărul de ganglioni infiltrați tumoral a variat semnificativ, între niciun ganglion și un maxim de 12 ganglioni, cu o medie de 1,46 ($SD = 2,60$) și un IQR de 2 ganglioni. Dintre tumori, 64,1% nu au prezentat infiltrare de celule canceroase, în timp ce 35,9% au prezentat infiltrare ganglionară.

În ceea ce privește stadializarea tumorii, majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu cancer în stadiul II (35,9%) sau III (28,1%), 18,8% fiind în stadiul I și 17,2% în stadiul IV. Această distribuție subliniază o proporție semnificativă de pacienți cu boală avansată, evidențiind importanța diagnosticului precoce și a identificării eficiente a biomarkerilor.

Localizarea tumorii a fost următoarea: 45,3% în colonul sigmoid, 17,2% în colonul ascendent, 17,2% în colonul transvers, 14,1% în cec și 6,3% în colonul descendent. Colonul sigmoid a fost, astfel, cel mai frecvent loc de apariție a tumorii, conform datelor epidemiologice tipice pentru cancerul colorectal.

S-au efectuat trei tipuri de proceduri chirurgicale: rezecție segmentară (50%), colectomie dreaptă (39,1%) și colectomie stângă (10,9%). Continuitatea intestinală a fost restabilită prin anastomoză în 81,3% dintre cazuri, în timp ce 18,8% dintre pacienți au necesitat o stomă. Dintre procedurile de anastomoză, tipul cap-la-cap a fost cel mai utilizat (78,8%), urmat de tehnicile cap-la-lateral (5,8%) și lateral-la-lateral (15,4%).

Un total de 7,8% dintre pacienți au prezentat complicații chirurgicale. Fistulele anastomotice au fost observate în 4,7% din cazuri, cu câte o apariție la colectomia dreaptă, rezecția segmentară și colectomia stângă. Eviscerație a fost raportată la 3,1% dintre pacienți. Per ansamblu, 92,2% dintre pacienți nu au prezentat complicații chirurgicale, indicând un prognostic chirurgical general favorabil. Patru pacienți (6,3%) au decedat în timpul internării, subliniind importanța identificării unor markeri prognostici fiabili pentru prevenirea evoluției nefavorabile.

Metastazele au fost observate la 12,5% dintre pacienți pentru ficat, 7,8% pentru metastaze pulmonare și 3,1% pentru diseminare peritoneală. În plus, invazia locală a fost prezentă la 17,2% dintre pacienți, corelându-se cu stadiul avansat al bolii în cazul unui subset de pacienți. Aceasta subliniază necesitatea explorării markerilor inflamatori sistemici ca potențiali predictor ai diseminării metastatice și ai invaziei locale.

Examinarea histopatologică a relevat că 59,4% dintre tumori au fost clasificate ca G2 (diferențiere moderată), 14,1% ca G3 (diferențiere slabă) și 4,7% ca G1 (bine diferențiate). Tipul histopatologic „nespecificat altfel” (NOS) a reprezentat 76,6% din cazuri, în timp ce tumorile mucinoase și multifocale au constituit 21,9% și, respectiv, 1,6%. Invazia perineurală a fost prezentă la 31,3% dintre cazuri, iar invazia limfovasculară a fost observată la 40,6% dintre pacienți. Prezența acestor caracteristici este asociată cu tumori mai agresive, sugerând un posibil rol al markerilor inflamatori sistemici în reflectarea agresivității biologice subiacente. Datele sunt prezentate în **Tabelul 34**.

Valorile medii, deviațiile standard și intervalele interquartile pentru măsurătorile clinice esențiale sunt rezumate în **Tabelul 35**. Aceleași date pentru markerii sanguini sunt prezentate în **Tabelul 36**.

Aceste statistici descriptive oferă o înțelegere fundamentală a caracteristicilor populației studiate și constituie baza pentru explorarea ulterioară a asocierilor dintre NLR, PLR și rezultatele clinice.

Tabelul 34. Caracteristicile sociodemografice, clinice, chirurgicale și patologice ale pacienților cu cancer de colon

Variabila	Frecvența	Procentaj
Mediu Urban	41	64.063
Mediu Rural	23	35.938
SEX		
Masculin	42	65.625
Feminin	22	34.375
Localizarea tumorii la nivelul colonului		
Sigmoid	29	45.313
Ascendent	11	17.188
Descendent	4	6.250
Transvers	11	17.188
Cec	9	14.063
Intervenția chirurgicală		
Hemicolectomie dreaptă	25	39.063%
Rezeecție segmentară	32	50%
Hemicolectomie stângă	7	10.93%
Restaurarea continuității intestinale		
Anastomoză	52	81.250
Colostomă (sau ileostomă)	12	18.750
Complicații chirurgicale		
Fistulă de anastomoză	3	4.688
Hemicolectomie dreaptă	1	1.562
Rezeecție segmentară	1	1.562
Hemicolectomie stângă	1	1.562
Eviscerație	2	3.125
Fără complicații	59	92.188
Tipul de anastomoză		
Termino-terminală	41	78.846
Latero-laterală	8	15.384
Termino-laterală	3	5.769

Variabila	Frecvența	Procentaj
Deces pe perioada spitalizării	4	6.250
Metastaze		
Hepatice	8	12.500
Pulmonare	5	7.81%
Peritoneale	2	3.125
Invazie locală	11	17.188
Stadializare		
I	12	18.750
II	23	35.938
III	18	28.125
IV	11	17.188
Ganglioni infiltrați tumoral		
Neinfiltrați	41	64.063
Infiltrați	23	35.937
Invazie perineurală		
Prezentă	20	31.250
Absentă	44	68.750
Invazie limfovasculară		
Da	26	40.625
Nu	38	59.375
Gradul de diferențiere		
Fără (Mucinos)	14	21.875
G1	3	4.688
G2	38	59.375
G3	9	14.063
Subtipul histopatologic		
NOS (not otherwise specified)	49	76.563
Mucinos	14	21.875
Multifocal	1	1.563

Tablelul 35. Statistică Descriptivă a Variabilelor Clinice Cheie

	Vârsta (ani)	Durata de spitalizare (zile)	Dimensiunea tumorii (cm)	Nr. de ganglioni infiltrați tumoral
Medie	70.469	11.953	5.612	1.46
Deviația standard	10.408	6.090	2.700	2.600
IQR	12.500	6.00	3.625	2.000
Minim	38.000	3.00	1.700	0.000
Maxim	90.000	44.000	14.000	12.000

Tablelul 36. Statistică Descriptivă a Valorilor Preoperatorii ale Parametrilor Sangvini

	Mono	PLT	HGB	WBC	LYM	NEU	NLR	PLR
Media	0.709	313.653	10.739	9.895	1.551	7.413	6.015	237.204
Deviația standard	0.406	130.928	3.243	5.150	0.670	4.921	6.430	135.990
IQR	0.454	147.250	4.995	4.558	0.870	4.185	3.762	171.762
Minim	0.210	101.000	3.810	3.660	0.543	2.020	1.600	38.260
Maxim	2.310	774.000	15.770	34.370	3.850	31.420	36.930	670.150

A fost realizată o analiză a corelației Pearson pentru a determina relația dintre NLR, PLR și caracteristicile tumorale, incluzând dimensiunea tumorii, stadializarea și gradul de diferențiere histologic. NLR a demonstrat o corelație pozitivă moderată semnificativă cu PLR ($r = 0,536$, $p < 0,001$), indicând că acești markeri sunt inter-relaționați datorită asocierii lor comune cu inflamația sistemică. Totuși, nu a fost observată o corelație semnificativă între NLR și dimensiunea tumorii ($r = 0,079$, $p = 0,537$), sugerând că NLR, luat individual, poate să nu fie un biomarker eficient pentru predicția dimensiunii tumorale în cancerul de colon.

Pe de altă parte, PLR s-a dovedit a fi semnificativ asociat cu dimensiunea tumorii ($r = 0,428$, $p < 0,001$), indicând faptul că nivelurile mai ridicate de PLR ar putea reflecta dimensiuni tumorale mai mari. De asemenea, PLR a demonstrat o corelație pozitivă moderată cu stadializarea tumorii ($r = 0,314$, $p = 0,012$). Aceste constatări sugerează că PLR ar putea fi un indicator valoros pentru evaluarea preoperatorie a progresiei și agresivității tumorii.

Capacitatea PLR de a corela atât cu dimensiunea tumorii, cât și cu stadializarea subliniază potențialul său ca biomarker non-invaziv pentru evaluarea tumorii la pacienții cu cancer de colon, în special în contextul stratificării riscului preoperator.

Corelația dintre NLR sau PLR și prezența metastazelor nu este statistic semnificativă în acest studiu. Datele pot fi vizualizate în **Tabelul 37**.

Table 37. Test de Corelație Parsons Între NLR, PLR și Caracteristicile Tumorale/Clinice

Variabila		NLR	PLR
PLR	Pearson's r	0.536	-
	p-value	<0.001	
Timpul de spitalizare	Pearson's r	-0.042	-0.049
	p-value	0.740	0.701
Complicații	Pearson's r	-0.124	-0.111
	p-value	0.330	0.384
Deces pe perioada spitalizării	Pearson's r	-0.016	-0.068
	p-value	0.898	0.594
Gradul de diferențiere	Pearson's r	-0.049	-0.025
	p-value	0.737	0.865
Dimensiunea tumorii	Pearson's r	0.221	0.428
	p-value	0.079	<0.001
Ganglioni infiltrați tumoral	Pearson's r	0.079	0.071
	p-value	0.537	0.577
Stadializare	Pearson's r	0.154	0.314
	p-value	0.223	0.012
Metastaze	Pearson's r	-0.038	0.111
	p-value	0.764	0.382

Pentru a investiga în continuare rolul NLR și PLR, a fost realizată o analiză de covarianță (ANCOVA) pentru a evalua impactul acestora asupra duratei spitalizării, ajustând pentru covariabile cheie, inclusiv complicațiile chirurgicale și mortalitatea în timpul internării. Rezultatele au indicat că PLR nu a avut un efect semnificativ asupra duratei spitalizării ($F = 0,002$, $p = 0,961$), iar în mod similar, NLR nu a prezentat un efect semnificativ ($F = 0,061$, $p = 0,806$).

În schimb, prezența complicațiilor chirurgicale ($F = 87,189$, $p < 0,001$) și decesul în timpul spitalizării ($F = 17,511$, $p < 0,001$) s-au dovedit a fi predictorii semnificativi ai prelungirii duratei internării. Aceste rezultate sugerează că markerii inflamatori, precum NLR și PLR, ar putea avea o utilitate limitată în predicția rezultatelor postoperatorii imediate, cum ar fi durata spitalizării, în contextul cancerului colorectal.

Rezultatele analizei ANCOVA sunt prezentate în **Tabelele 38 și 39**.

Tabelul 38. Rezultatele Analizei de Covarianță (ANCOVA) – Durata spitalizării

Date	Suma Pătratelor	F	p	ω^2
Deces pe perioada spitalizării*Complicații chirurgicale	387.072	25.888	< .001	0.131
NLR	0.911	0.061	0.806	0.000
PLR	0.036	0.002	0.961	0.000
Deces pe perioada spitalizării	261.817	17.511	< .001	0.087
Complicații chirurgicale	1303.611	87.189	< .001	0.454

Tabelul 39. Verificarea presupunerilor

Test pentru Egalitatea Varianțelor (Levene's)

F	df1	df2	p
1.139	3.000	60.000	0.341

Regresia logistică a fost utilizată pentru a determina capacitatea predictivă a NLR și PLR, împreună cu alți factori clinici, cum ar fi factorii tumorali. Rezumatul modelului a arătat că includerea variabilelor suplimentare a îmbunătățit ajustarea modelului, după cum indică deviată mai mică în Modelul M_1 comparativ cu M_0 , deși puterea explicativă generală a rămas modestă (Nagelkerke $R^2 = 0,129$).

Rezultatele au indicat că ganglionii infiltrați tumoral, durata spitalizării și mortalitatea în spital nu au fost semnificativ asociate cu nivelurile de referință ale NLR. Singura variabilă predictivă care a atins semnificație statistică a fost prezența complicațiilor (Statistica Wald = 4,495, $p = 0,034$), sugerând că apariția complicațiilor în timpul spitalizării a fost semnificativ asociată cu nivelurile de NLR.

Modelul de regresie logistică care a examinat invazia perineurală nu a evidențiat o relație semnificativă statistic cu niciunul dintre markerii NLR sau PLR, indicând că acești markeri, singuri, s-ar putea să nu fie indicatori fiabili ai implicării perineurale. În mod similar, modelul de regresie logistică care a evaluat invazia limfovasculară nu a identificat asocieri semnificative cu NLR sau PLR. Raporturile de șanse (Odds Ratio) pentru NLR și PLR au fost apropiate de 1,0, sugerând un efect limitat în predicția implicării limfovasculare.

A fost efectuată o analiză de regresie logistică separată pentru a evalua potențialul NLR, PLR și alți markeri clinici în predicția mortalității în timpul spitalizării. Rezultatele au arătat că niciunul dintre markerii inflamatori nu a fost un predictor semnificativ statistic al decesului ($p = 0,845$). Acest

lucru sugerează că NLR și PLR, luate individual, ar putea să nu fie indicatori prognostici puternici pentru mortalitatea în spital.

A fost construit un model de regresie liniară pentru a examina factorii asociați cu durata spitalizării, incluzând NLR, PLR, stadializarea tumorală, vârsta și sexul ca variabile covariate. Modelul general nu a explicat o mare parte din variabilitatea duratei spitalizării (R^2 ajustat $< 0,3$), iar nici NLR, nici PLR nu au apărut ca predictori semnificativi. În schimb, principalii factori care au influențat durata internării au fost complicațiile postoperatorii și caracteristicile demografice ale pacienților.

Pentru a identifica modele subiacente între markerii clinici, a fost realizată o Analiză a Componentelor Principale (PCA) pe un set de variabile inflamatorii și tumorale, utilizând rotația Promax pentru a permite corelarea componentelor. Analiza a extras două componente principale (RC1 și RC2), care împreună explică 64,4% din variația totală.

RC1, care explică 37,8% din variație, a fost caracterizată în principal prin încărcături ridicate pentru gradul de diferențiere tumorală (0,866), dimensiunea tumorii (0,495) și ganglionii infiltrați tumoral (0,660), sugerând că această componentă reflectă sarcina tumorală și agresivitatea.

RC2, explicând 26,6% din variație, a fost puternic asociată cu NLR (încărcare = 1,426), indicând faptul că această componentă reflectă inflamația sistemică, independent de factorii tumorali.

Valoarea scăzută a unicității pentru NLR (0,143) sugerează că varianța sa a fost bine captată de componentele extrase. Aceste constatări evidențiază o corelație moderată între markerii inflamatori și variabilele tumorale, sugerând că, deși inflamația sistemică și agresivitatea tumorală sunt parțial corelate, ele contribuie și independent la progresia bolii și prognostic.

Tabelul 40. Analiza PCA

<i>Încărcătura Componentelor</i>			
	RC1	RC2	Unicitate
Grad de diferențiere (n)	0.866		0.305
Dimensiunea tumorii (cm)	0.660		0.567
Noduli infiltrați tumoral	0.495	0.469	0.409
NLR		0.960	0.143

Notă. Metoda de rotație aplicată e Promax.

Graficul tip scree generat în timpul analizei PCA a fost utilizat pentru a determina numărul optim de componente de reținut. Graficul a prezentat un cot vizibil la Componenta 2, indicând că majoritatea variației din date poate fi explicată eficient prin primele două componente. Componenta 1 a avut o valoare proprie (Eigenvalue) de 1,512 (37,8% din variație), în timp ce Componenta 2 a avut o valoare proprie de 1,065 (26,6% din variație), explicând împreună 64,4% din variația totală.

Diagrama de traiectorie susține această constatare, cu RC1 (Componenta Principală 1) asociată în principal cu caracteristici legate de formațiunea tumorală, inclusiv gradul de diferențiere al tumorii (încărcare = 0,866), dimensiunea tumorii (încărcare = 0,495) și ganglionii infiltrați tumoral (încărcare = 0,660). Acest lucru sugerează că RC1 reprezintă sarcina tumorală și agresivitatea tumorală.

În schimb, RC2 (Componenta Principală 2) a fost puternic corelată cu NLR (încărcare = 0,960), indicând faptul că această componentă reflectă predominant inflamația sistemică.

Decizia finală de a păstra ambele componente (RC1 și RC2) s-a bazat pe contribuția lor semnificativă la explicarea variabilității datelor și pe relevanța lor biologică distinctă.

Constatările subliniază faptul că sarcina tumorală și inflamația sistemică sunt factori corelați, dar independenți în cancerul de colon, consolidând ipoteza conform căreia markerii inflamatori, precum NLR, sunt distincți de caracteristicile tumorale directe, dar joacă totuși un rol în progresia bolii. Datele sunt expuse în **Figura 14** și **Figura 15**.

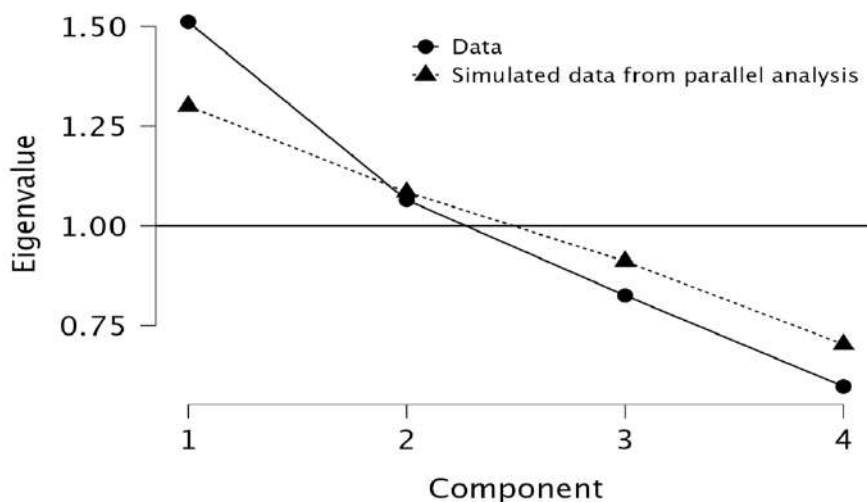


Figura 14. Grafic scree pentru analiza componentelor principale a variabilelor inflamatorii și tumorale

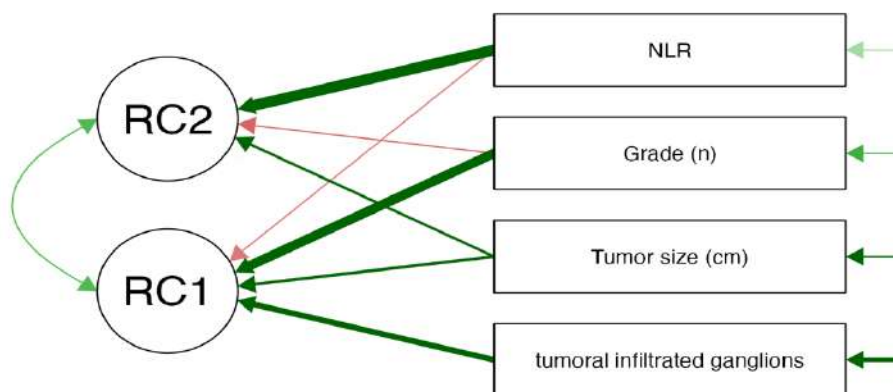


Figura 15. Graficul încărcăturilor componentelor pentru analiza componentelor principale (RC1, RC2)

Pentru a evalua adecvat analiza componentelor principale (PCA) pentru reducerea dimensionalității, au fost efectuate testul Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) și testul de sfericitate Bartlett. Valoarea KMO generală a fost de 0,518, indicând o adecvare limită pentru PCA, cu valori individuale ale MSA pentru ganglionii infiltrați tumoral (0,615), dimensiunea tumorii (0,528), gradul de diferențiere tumorală (0,504) și NLR (0,419). Valoarea KMO scăzută pentru NLR sugerează că acesta ar putea să nu contribuie eficient la modelul PCA, influențând potențial robustețea componentelor extrase.

Testul de sfericitate Bartlett a fost semnificativ ($\chi^2 = 14,004$, $df = 6$, $p = 0,030$), confirmând că matricea de corelație a fost adecvată pentru PCA. Analiza paralelă a validat păstrarea a două componente principale ($\chi^2 = 15,550$, $df = 2$, $p < 0,001$), susținând diviziunea între componentele legate de sarcina tumorală și cele legate de inflamația sistemică.

Deși valoarea KMO a fost la limită, testul Bartlett a fost semnificativ, indicând faptul că PCA ar putea fi aplicată. Totuși, valoarea scăzută a MSA pentru NLR sugerează că aportul său la PCA este limitat, prin urmare, formarea componentelor trebuie interpretată cu prudență.

A fost realizată o analiză factorială exploratorie (EFA) pentru a identifica structurile latente dintre variabile. Analiza a extras doi factori principali, care împreună au explicat 36,4% din variația totală. Factorul 1 (23,3% din variație) a avut încărcături ridicate pentru caracteristicile legate de formațiunea tumorală, incluzând gradul de diferențiere tumorală (0,874), dimensiunea tumorii (0,730) și numărul de ganglioni infiltrați (0,885), sugerând că acest factor reprezintă agresivitatea tumorală. Factorul 2 (12,9% din variație) a fost asociat în principal cu NLR (0,669), indicând faptul că reflectă inflamația sistemică. Deși factorii extrași explică 36,4% din variația totală, rezultatele sugerează că alți markeri inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă sau interleukina-6, ar putea îmbunătăți modelele predictive pentru agresivitatea tumorală.

În continuare, s-a investigat relația dintre caracteristicile clinice și probabilitatea de a detecta un NLR sub 3, un prag susținut de literatura existentă [355,358-360]. Primul model a investigat relația dintre dimensiunea tumorii și probabilitatea de a avea un NLR sub 3. Estimările parametrilor au indicat o interceptare negativă de -0,127 și un coeficient negativ pentru dimensiunea tumorii ($\beta = -0,122$), sugerând o relație negativă semnificativă între dimensiunea tumorii și probabilitatea de a detecta un NLR sub 3.

Graficul de detecție (partea din stânga) arată că, pe măsură ce dimensiunea tumorii crește, probabilitatea ca NLR să fie sub valoarea de 3 scade semnificativ. Aceasta sugerează că pacienții cu tumori mai mari prezintă un răspuns inflamator sistemic mai puternic, indicând potențial o boală mai

agresivă. În cazul tumorilor mai mici, probabilitatea de a menține un NLR scăzut rămâne ridicată, ceea ce poate fi asociat cu un răspuns inflamator mai puțin pronunțat și un prognostic mai favorabil.

Al doilea model a explorat relația dintre stadializare și probabilitatea de a detecta un NLR sub 3. Estimările parametrilor au indicat o interceptare de 0,277 și un coeficient negativ pentru stadializare ($\beta = -0,452$), indicând faptul că un stadiu tumoral mai avansat este asociat cu o probabilitate redusă ca NLR să rămână sub 3.

Graficul de detecție (partea din dreapta) demonstrează o tendință descendentă a probabilității pe măsură ce stadializarea crește. Aceste constatări sunt în concordanță cu ipoteza conform căreia stadiile tumorale mai avansate sunt mai susceptibile de a provoca un răspuns inflamator sistemic, conducând la niveluri crescute de NLR. Graficele de detecție sunt prezentate în **Figura 16**.

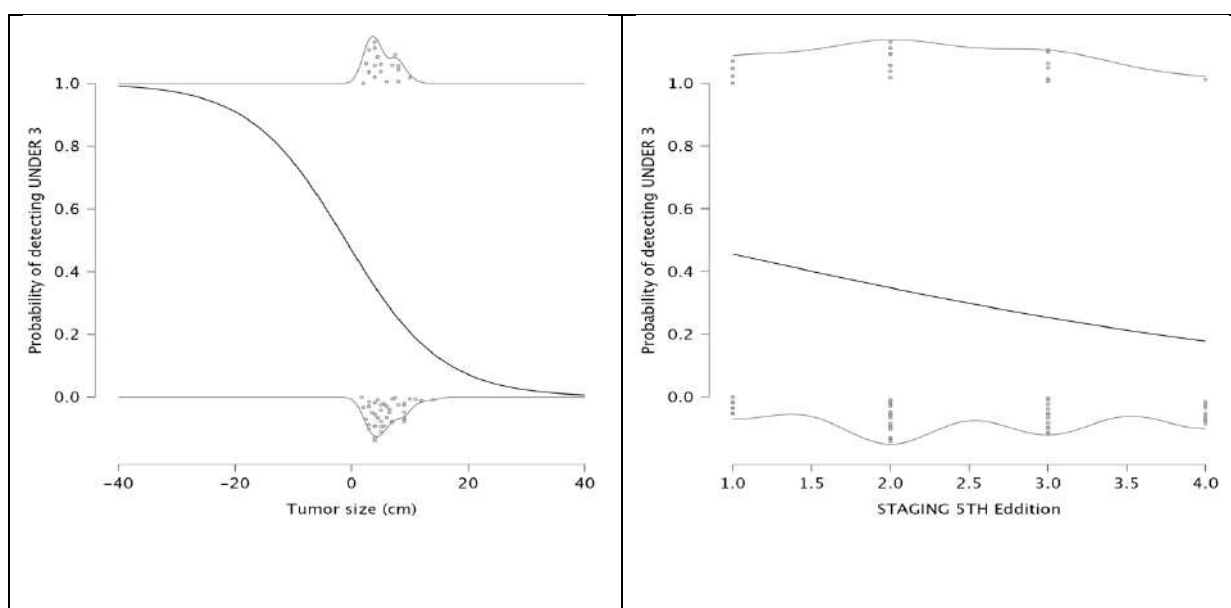


Figura 16. Grafic de detecție – probabilitatea în funcție de dimensiunea tumorii și probabilitatea de detecție în funcție de stadializare.

Analiza a explorat relația dintre ganglionii infiltrați tumoral și probabilitatea de a detecta un NLR sub 3. Estimările parametrilor indică o relație negativă între numărul de ganglionii infiltrați și valoarea NLR sub 3. Parametrii estimați pentru acest model arată că interceptul este -0,649, iar coeficientul pentru ganglionii infiltrați tumoral este -0,105, sugerând că o creștere a numărului de ganglionii limfatici infiltrați este asociată cu o probabilitate mai mică ca NLR să rămână sub 3.

Graficul de detecție (partea din stânga a **Figurii 17**) ilustrează clar această tendință. Acest rezultat sugerează că, pe măsură ce infiltrarea ganglionară devine mai pronunțată, inflamația sistemică este mai probabil să crească, ceea ce se reflectă în valori mai ridicate ale NLR. Prin urmare, un număr mai mare de ganglionii infiltrați tumoral corelează cu o valoare mai mare a NLR.

Analiza a evaluat, de asemenea, relația dintre diferențierea tumorală și valoarea NLR. Estimările parametrilor indică un intercept de -0,445 și un coeficient negativ pentru gradul de

diferențiere tumorală ($\beta = -0,062$). Graficul de detecție (partea din dreapta a **figurii 17**) arată o scădere accentuată a probabilității de a detecta un NLR <3 pe măsură ce gradul de diferențiere tumorală crește.

Aceasta sugerează că pacienții cu tumori bine diferențiate sunt mai predispuși să mențină un răspuns inflamator sistemic mai scăzut, în timp ce gradele tumorale mai ridicate sunt asociate cu o inflamație sistemică crescută, reflectată în valori mai mari ale NLR. Acest tipar susține rolul NLR ca biomarker potențial pentru diferențierea tumorală și progresia tumorii, valorile mai ridicate ale NLR fiind un posibil indicator al unui prognostic nefavorabil.

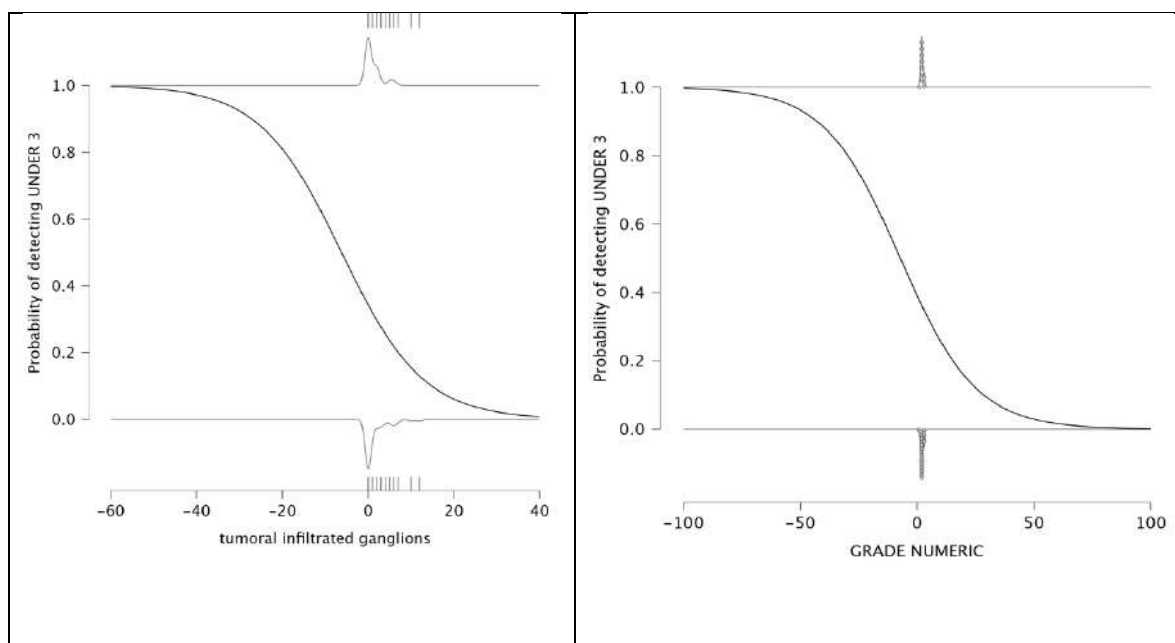


Figura 17. Probabilitatea NLR în funcție de ganglionii infiltrați tumoral și probabilitatea NLR pentru predicția diferențierii tumorale.

Analiza a continuat pentru PLR, stabilind pragul, conform studiilor anterioare, la 150 [357,361-363]. A fost utilizat un model de regresie logistică pentru a determina relația dintre PLR și ganglionii infiltrați tumoral. Rezultatele au indicat un intercept de $-0,769$ și un coeficient negativ ($\beta = -0,133$). Datele sunt prezentate sub forma unui grafic de detecție în **Figura 18**.

Partea superioară a graficului arată că atunci când numărul de ganglioni infiltrați tumoral este scăzut (aproape de 0), probabilitatea de a detecta un PLR <150 rămâne ridicată. Acest lucru sugerează că pacienții cu invazie ganglionară minimă tind să mențină valori mai scăzute ale PLR, reflectând un răspuns inflamator sistemic redus. Pe măsură ce numărul ganglionilor infiltrați crește, probabilitatea de a detecta un PLR sub 150 scade constant.

Aceste constatări sugerează că PLR poate fi utilizat ca marker inflamator pentru a evalua agresivitatea tumorală și implicarea limfatică.

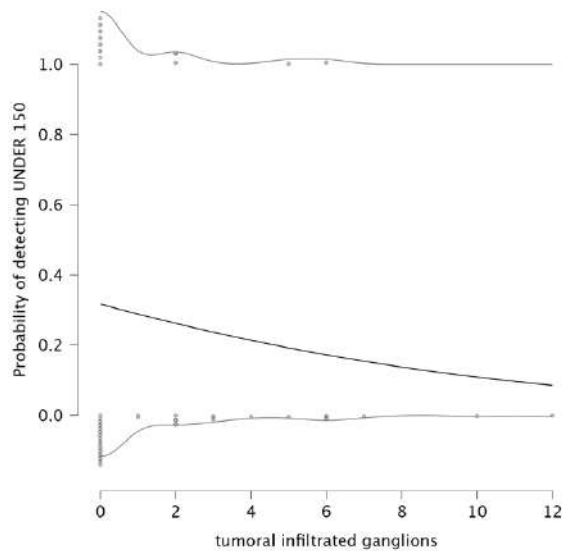


Figura 18. Analiza graficului de detecție pentru PLR și numărul de ganglioni infiltrați tumoral.

A fost efectuată o altă regresie logistică pentru a evalua relația dintre dimensiunea tumorii și probabilitatea de a avea un PLR sub 150. Rezultatele sugerează o relație inversă între acestea, cu o valoare a interceptului de 1,156 și un coeficient negativ $\beta = -0,420$, ceea ce înseamnă că, atunci când dimensiunea tumorii este mai mică, probabilitatea ca PLR < 150 rămâne relativ ridicată, începând de la aproximativ 0,8, așa cum se observă în **Figura 19**. Partea superioară a graficului arată că, pentru tumorile mai mici (sub 2-3 cm), probabilitatea de a detecta un PLR < 150 este relativ mare (0,8-1,0). Se observă o scădere graduală a probabilității pe măsură ce dimensiunea tumorii depășește 4-5 cm. Pentru tumorile care depășesc 10 cm, probabilitatea de a detecta un PLR sub 150 se apropie de zero, ceea ce înseamnă că pacienții cu tumori mari prezintă valori crescute ale PLR.

În acest context, dimensiunile tumorale mai mari sunt asociate cu un răspuns imun caracterizat prin niveluri crescute ale PLR, sugerând că tumorile mai mari pot crea un mediu inflamator favorabil progresiei tumorale și metastazelor. Graficul de detecție este prezentat în **Figura 19**.

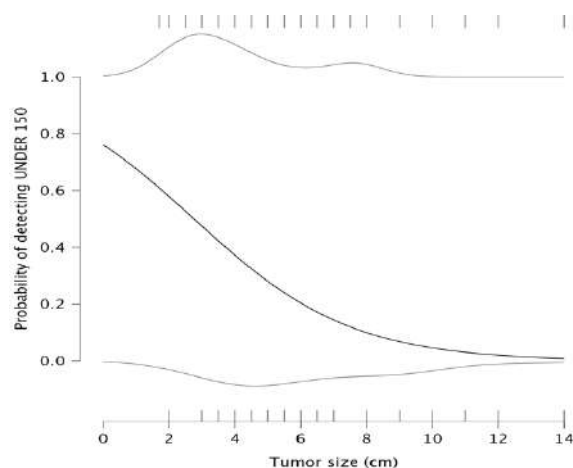


Figura 19. Grafic de detecție; efectul dimensiunii tumorii asupra probabilității PLR.

Investigația a continuat prin evaluarea relației dintre diferențierea tumorală și probabilitatea de a avea un PLR sub 150. Gradul de diferențiere variază de la tumori bine diferențiate (grade inferioare) la tumori slab diferențiate (grade superioare), reflectând o agresivitate tumorală crescândă. A fost utilizat un model de regresie logistică pentru a analiza această relație, rezultând un intercept de 0,221 și un coeficient negativ $\beta = -0,420$. Graficul de detecție este prezentat în **Figura 20**. Analiza a demonstrat o relație inversă puternică între gradul de diferențiere tumorală și probabilitatea de a detecta un PLR < 150. În cazul tumorilor cu grad scăzut (bine diferențiate), probabilitatea de a detecta un PLR < 150 este aproape de 1, indicând că tumorile cu agresivitate redusă prezintă un răspuns inflamator sistemic mai slab. Pentru tumorile slab diferențiate (G3 și G4), probabilitatea de a detecta un PLR sub 150 este aproape de 0, ceea ce înseamnă că pacienții cu tumori agresive prezintă valori ale PLR peste 150.

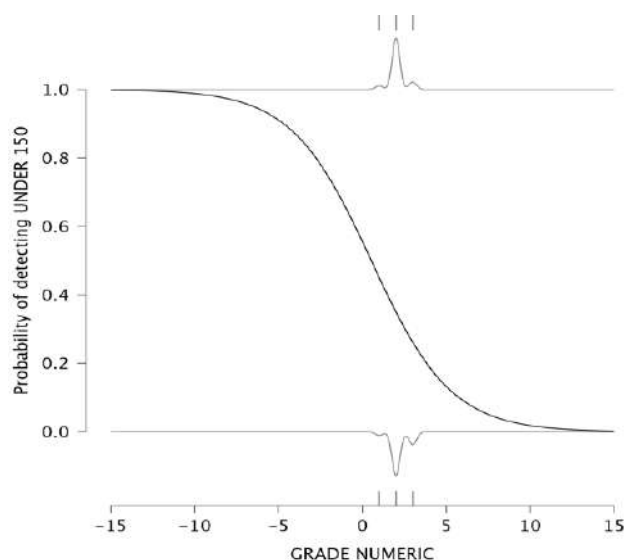


Figura 20. Grafic de detecție. Probabilitatea unui PLR scăzut în relație cu gradul de diferențiere tumorală.

Discuții

Acest studiu oferă noi perspective asupra rolului PLR și NLR ca predictor ai agresivității tumorale la pacienții cu cancer de colon, contribuind la o mai bună înțelegere a răspunsului inflamator în progresia tumorală.

Rezultatele obținute evidențiază o asociere semnificativă între PLR și caracteristicile tumorale esențiale, precum dimensiunea tumorii și stadializarea, ceea ce sugerează utilitatea sa potențială ca biomarker prognostic. În schimb, NLR a demonstrat o valoare predictivă limitată în acest studiu, nefiind identificată o corelație semnificativă cu dimensiunea tumorii sau alte măsuri ale severității bolii.

Cercetările anterioare au arătat că trombocitele eliberează factorul de adeziune P-selectină, facilitând interacțiunea celulelor inflamatorii cu endoteliul și influențând negativ creșterea tumorală, metastazele și prognosticul [364-366]. De asemenea, trombocitele pot elibera factori care stimulează proliferarea celulară, favorizând expansiunea tumorii [367]. Astfel, nivelurile crescute de PLR au fost corelate cu progresia cancerului [366]. Această asociere mai puternică a PLR cu dimensiunea tumorii și stadializarea poate fi explicată prin rolul pro-tumorigen al trombocitelor, inclusiv eliberarea de P-selectină și factori de creștere derivați din trombocite.

Analiza statistică a relevat o corelație semnificativă între PLR și dimensiunea tumorii ($r = 0.428$, $p < 0.001$) și între PLR și stadializarea tumorală ($r = 0.314$, $p = 0.012$), consolidând rolul său ca biomarker inflamator. Aceste rezultate sunt în concordanță cu literatura de specialitate, care sugerează că nivelurile crescute de PLR pot indica un status inflamator accentuat, favorizând progresia tumorală și metastazele [368]. Acest studiu extinde aceste descoperiri, demonstrând o relație clară între PLR și stadializarea tumorală, ceea ce sugerează că PLR ar putea fi utilizat ca instrument pentru stratificarea preoperatorie a riscului.

În plus, analiza regresiei logistice a evidențiat o relație inversă între PLR și gradul de diferențiere tumorală, tumorile slab diferențiate având o probabilitate mai mare de a prezenta valori crescute ale PLR. Acest aspect sugerează că tumorile agresive determină un răspuns inflamator sistemic mai intens, ceea ce ar putea influența prognosticul pacienților.

În contrast, NLR nu a prezentat o corelație semnificativă cu dimensiunea tumorii sau stadializarea. Deși studiile anterioare sugerează că NLR poate fi un marker fiabil pentru prognosticul cancerului de colon, rezultatele acestui studiu indică o valoare predictivă limitată în ceea ce privește agresivitatea tumorală.

Cu toate acestea, analiza PCA a evidențiat că NLR este asociat în principal cu inflamația sistemică, mai degrabă decât cu factori tumorali direcți. Această discrepanță poate fi explicată prin influența unor factori confundanți, cum ar fi infecțiile concomitente, inflamația cronică sau alte

condiții patologice care modifică numărul de neutrofile și limfocite, independent de progresia tumorală. Studiile viitoare ar trebui să controleze acești factori pentru a clarifica mai bine rolul prognostic al NLR.

Modelele de regresie logistică care au investigat relația dintre PLR, NLR și invazia perineurală sau limfovasculară nu au evidențiat asocieri statistice semnificative. Acest rezultat sugerează că acești markeri inflamatori nu pot prezice în mod direct caracteristici histopatologice specifice invaziei tumorale.

Aceste constatări subliniază complexitatea biologiei tumorale și evidențiază necesitatea identificării unor biomarkeri complementari, care să îmbunătățească evaluarea riscului și a prognosticului pacienților cu cancer de colon.

Analiza graficelor de detecție a oferit perspective valoroase asupra semnificației prognostice a NLR și PLR. Probabilitatea de a înregistra un NLR sub 3 a scăzut semnificativ odată cu creșterea dimensiunii tumorii. În mod similar, valorile PLR mai mari de 150 au fost constant asociate cu tumori de dimensiuni mai mari. Aceste rezultate sugerează că masele tumorale extinse induc un răspuns inflamator sistemic accentuat.

Asocierea dintre PLR și infiltrarea ganglionară susține rolul său în evaluarea diseminării tumorale, întrucât un număr mai mare de ganglioni infiltrați a fost corelat cu valori crescute ale PLR. În ceea ce privește gradul de diferențiere tumorală, tumorile slab diferențiate (G3/G4) au prezentat o probabilitate mai mare de a fi asociate cu niveluri ridicate ale NLR și PLR, reflectând un răspuns inflamator mai agresiv.

Aceste rezultate sugerează că PLR, mai degrabă decât NLR, constituie un indicator mai fiabil al progresiei tumorale și al inflamației sistemice. Graficele de detecție subliniază potențialul PLR ca biomarker non-invaziv pentru aprecierea agresivității tumorale, având o aplicabilitate importantă în stratificarea riscului preoperator.

O meta-analiză publicată în 2016 a evidențiat faptul că șapte studii au raportat o corelație semnificativă între PLR și gradul de diferențiere tumorală [369]. De asemenea, un studiu recent, publicat în 2023, a confirmat aceste rezultate, demonstrând că un PLR crescut constituie un factor prognostic independent și este superior NLR în predicția rezultatelor clinice la pacienții cu cancer de colon [370].

În cadrul acestui studiu, s-a observat o corelație semnificativă între NLR și PLR ($p < 0.001$), sugerând că acești markeri inflamatori sunt inter-relaționați și reflectă răspunsuri imune similare la pacienții cu cancer de colon. Această asociere indică faptul că ambii markeri sunt influențați de inflamația indusă de procesul tumoral, însă utilitatea lor clinică poate diferi.

În timp ce PLR a demonstrat o corelație mai clară cu dimensiunea tumorii, stadializarea și agresivitatea, NLR s-a dovedit a fi mai degrabă un indicator al inflamației sistemice generale decât

un predictor direct al caracteristicilor tumorale. Această relație evidențiază importanța utilizării unor markeri inflamatori complementari în evaluarea progresiei tumorale și subliniază superioritatea PLR în aprecierea severității bolii.

Rezultatele acestui studiu au implicații clinice semnificative în managementul pacienților cu cancer de colon, în special în stratificarea riscului, prognostic și planificarea terapeutică.

În practica clinică, testele preoperatorii de rutină includ deja numărarea trombocitelor și limfocitelor, ceea ce face ca PLR să fie un marker accesibil și rentabil. Nivelurile crescute de PLR pot indica o formațiune tumorală mai agresivă, ceea ce ar putea influența planificarea chirurgicală, inclusiv necesitatea unei disecții ganglionare mai extinse sau a unei terapii neoadjuvante.

Monitorizarea serială a PLR în perioada postoperatorie ar putea oferi informații suplimentare despre recurența tumorală și boala reziduală, facilitând identificarea pacienților cu risc crescut de progresie metastatică.

Pentru a integra PLR în practica clinică de rutină, este necesară stabilirea unor valori prag standardizate prin studii multicentrice extinse. PLR ar putea fi inclus în ghidurile de stratificare a riscului, alături de parametrii de stadializare tradiționali, contribuind astfel la optimizarea strategiilor terapeutice pentru pacienții cu cancer de colon.

Concluzii

Acest studiu a evaluat rolul potențial al markerilor inflamatori sistemici, în special raportul neutrofile-limfocite (NLR) și raportul trombocite-limfocite (PLR), în predicția caracteristicilor tumorale și a rezultatelor clinice la pacienții diagnosticați cu cancer de colon.

Rezultatele sugerează că PLR reprezintă un marker promițător pentru evaluarea agresivității tumorale, având o corelație mai clară cu dimensiunea tumorii, stadializarea și gradul de diferențiere tumorală. Astfel, PLR ar putea contribui la o mai bună stratificare a pacienților încă de la momentul diagnosticului. În schimb, NLR pare să aibă o valoare predictivă limitată în ceea ce privește progresia tumorii.

Deși PLR ar putea fi util pentru stratificarea preoperatorie a riscului, integrarea sa în practica clinică necesită validare suplimentară prin studii prospective de mare amploare.

Studiul 4. Rolul Microbiomului Oral în Patologia Neoplazică Colorectală

4.1. Explorarea potențialului microbiomului oral ca potențial biomarker în diagnosticul și prognosticul cancerului colorectal. O analiză sistematică a literaturii de specialitate.

Acest subcapitol este bazat pe articolul publicat de R.L. Negrut et al. în revista *Microorganisms* (MDPI) sub licența Creative Commons Attribution (CC BY).

Referință: Negrut RL, Cote A, Maghiar AM. Exploring the Potential of Oral Microbiome Biomarkers for Colorectal Cancer Diagnosis and Prognosis: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2023;11(6):1586. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061586> [371]

Scopul studiului

Testul imunochimic fecal (FIT), utilizat ca metodă de screening non-invaziv, este implementat pentru screeningul cancerului colorectal. Totuși, sensibilitatea FIT este scăzută, putând omite aproximativ o treime dintre cazurile de CCR aflate în stadii incipiente [372]. Testul de sânge ocult fecal pe bază de guaiac (gFOBT) este o metodă rapidă și non-invazivă, însă sensibilitatea sa este limitată pentru neoplasmale colorectale avansate [373]. Testul FIT-DNA are chiar și o rată mai mare de rezultate fals pozitive [374,375]. Din aceste motive, sunt necesari biomarkeri mai fiabili în plus față de cei existenți.

Cel mai mare și mai complex grup de bacterii care locuiesc în corpul uman se găsește în tractul gastrointestinal [376]. În general, aceste bacterii sunt considerate comensale sau simbiotice. Există dovezi din ce în ce mai numeroase care susțin ipoteza că microbiomul uman al intestinului poate avea un impact semnificativ asupra dezvoltării și progresiei cancerului, precum și asupra eficacității tratamentelor pentru cancer [377–383].

Cantitatea de salivă produsă zilnic de un adult este în medie de peste 1000 mL, aproape toată aceasta ajungând în tractul gastrointestinal, fiind inoculată zilnic cu aproximativ 10^{11} bacterii din cavitatea orală, multe dintre acestea fiind detectate și în microbiota fecală a aproximativ 45% dintre indivizii testați [384,385].

Există tot mai multe dovezi care arată că microbiomul oral este capabil de colonizare ectopică și poate produce o gamă largă de metaboliți microbieni care au potențialul de a promova carcinogeneza prin modularea căilor legate de homeostazia energetică, aportul alimentar și echilibrul imunologic [386-388]. Compoziția și funcția microbiomului intestinal pot fi influențate de numeroși

factori de mediu, inclusiv dietă și stilul de viață. Aceste modificări pot afecta expresia genelor gazdă, reglarea metabolică și răspunsurile imune locale și sistemice, impactând astfel dezvoltarea cancerului [389]. Microbii sunt cunoscuți pentru faptul că acționează ca transformatori chimici, metabolizând nutrienții obținuți din dietă sau produși de organismul gazdă [390]. Metaboliții produși de activitatea bacteriană pot influența dezvoltarea tumorilor și pot promova genotoxicitatea sau suprima tumorile prin diferite mecanisme [391]. În consecință, comunitățile microbiene orale pot influența structura comunității microbiene intestinale [392]. Termenul „disbioza microbiotei” se referă la modificările compoziției bacteriene [393], iar investigarea microbiotei orale și intestinale este extrem de semnificativă pentru înțelegerea mecanismelor din spatele dezvoltării cancerului colorectal [377, 394–396].

Cea mai recentă ipoteză sugerează că microbiomul oral ar putea servi ca biomarker potențial pentru detectarea CCR, ipoteză susținută de câteva studii care demonstrează prezența bacteriilor orale în salivă, fecale și chiar în probe intra-tumorale. Scopul acestei recenzii sistematice este de a oferi o analiză detaliată a statusului biomarkerilor derivați din microbiomul oral.

Material și Metodă

Strategia de căutare

O căutare a literaturii existente a fost efectuată în martie 2023, utilizând bazele de date Web of Science, PubMed, Scopus și Science Direct. Termenii de căutare utilizați au fost: cancer colorectal, cancer de colon, microbiota orală, microbiomul oral și agenți patogeni parodontali. Căutarea a fost realizată folosind operatori Boolean (AND, OR), paranteze rotunde și drepte pentru a grupa termenii de căutare și pentru a determina ordinea operațiilor într-o interogare, precum și operatori specifici câmpurilor, cum ar fi titlu, rezumat și titlu-rezumat. Au fost incluse doar articolele originale, toate celelalte tipuri de publicații fiind excluse folosind filtrele site-ului.

Revizuirea literaturii a fost efectuată în conformitate cu liniile directoare PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [175-176]. Protocolul a fost înregistrat în baza de date PROSPERO CRD42023410069.

Selecția studiilor

Înregistrările au fost supuse unui proces de evaluare independentă de către doi autori (N.R. și C.A.) pe baza titlului și a rezumatului și au fost evaluate pentru includere pe baza textului complet. Pentru evaluarea înregistrărilor și procesul de selecție, a fost utilizată platforma Rayyan (Quatar Computing Research Institute) care a permis o evaluare oarbă bazată pe titlu, rezumat și cuvinte-cheie. Dezacordurile referitoare la înregistrările evaluate au fost rezolvate prin discuție sau prin

consultarea unui al treilea evaluator (M.A.). Diferențele de opinie cu privire la evaluarea textului complet au fost rezolvate în același metodă.

Criterii de eligibilitate

Au fost incluse pentru evaluare articolele care au investigat dacă microbiomul oral este distinctiv și predictiv pentru CCR sau care au evaluat biomarkerii derivați din microbiomul oral pentru detectarea CCR, indiferent de stadiu 0/I/II/III/IV.

De asemenea, au fost incluse studiile care au comparat microbiota orală a pacienților cu CCR cu cea a persoanelor cu leziuni precanceroase și a unui grup de control sănătos. Din aceste studii, au fost extrase doar informațiile relevante pentru analiza prezentă.

Articolele au fost excluse pe baza anumitor criterii:

1. Biomarkeri virali, fungici și imunologici;
2. Alte boli decât CCR.
3. CCR legat de boli inflamatorii intestinale (IBD) sau CCR ca parte a unui sindrom;
4. Studii în vitro sau pe animale;
5. Lipsa textului complet disponibil;
6. Raport de caz sau serii de cazuri;
7. Studiu bazat pe chestionar; simulări pe calculator.
8. Revizuire sau meta-analiză;
9. Impactul medicamentelor asupra microbiomului gastrointestinal.
10. Lipsa datelor de interes pentru această revizuire;
11. Doar leziuni precanceroase: adenom complex, displazie de grad înalt și carcinom in situ (CIS);
12. Căi imunologice de progresie a cancerului;
13. Biomarkeri evaluați după tratamentul chirurgical.

Extragerea datelor

Extragerea datelor din articolele eligibile a fost efectuată de către cei doi autori (N.R. și C.A.) în mod independent și confirmată de al treilea autor (M.A.). Datele extrase au inclus: autorul, anul publicării, țara, numărul de participanți (total și în fiecare grup), grupurile de comparație, stadiul bolii, numărul de participanți pentru fiecare stadiu CCR menționat, originea probei, biomarkerul găsit, tehnică utilizată pentru descoperire și performanța biomarkerului descoperit bazată pe AUC (aria sub curbă) și valoarea p.

Comparația cu alte grupuri

Comparația cu un grup de control sănătos s-a bazat pe colonoscopie sau pe un grup definit fără boli

gastro-intestinale (GI) anterioare. Comparația cu leziuni non-canceroase a fost definită prin colonoscopie și examen histopatologic (Adenom sau Polip Hiperplastic).

Evaluarea

Fiecare studiu a fost evaluat în mod independent pentru riscul de bias și aplicabilitate de către autori, folosind QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies Checklist), evaluând cele patru domenii privind riscul de bias (selecția pacienților, testul index, standardul de referință, fluxul și sincronizarea), precum și cele trei domenii legate de preocupările privind aplicabilitatea (selecția pacienților, testul index și standardul de referință) [397]. QUADAS-2 a fost evaluat în RevMan 5.4 [291].

Rezultate

O căutare sistematică a literaturii a fost efectuată utilizând patru baze de date: Web of Science, PubMed, Scopus și Science Direct. Așa cum s-a menționat anterior, căutarea a fost realizată folosind operatori Boolean (AND, OR), paranteze rotunde și pătrate pentru a grupa termenii de căutare și pentru a determina ordinea operațiilor într-o căutare, precum și operatori specifici câmpurilor, cum ar fi titlu, rezumat și titlu-rezumat. Au fost incluse doar articole originale, toate celelalte tipuri de publicații (articol de revizuire, acces timpuriu, rezumat de întâlnire, lucrare de conferință etc.) fiind excluse folosind filtrele site-ului. Un total de 243 de înregistrări au fost identificate, 150 din Web of Science, 21 din Science Direct, 52 din Scopus și 20 din PubMed. Mai multe duplicate (nr. 132) au fost eliminate prin instrumente de automatizare, iar una a fost marcată ca ineligibilă. După eliminarea duplicatelor utilizând instrumente automate, 110 înregistrări au fost evaluate pe baza titlului și rezumatului, ceea ce a dus la excluderea altor 86 de înregistrări. Un total de 24 de studii au fost evaluate pentru eligibilitate pe baza screeningului textului complet. În urma unui proces detaliat de selecție a studiilor, un total de 14 studii au fost selectate pentru această revizuire sistematică. Selecția studiilor a fost realizată în conformitate cu ghidurile PRISMA [175-176], iar diagrama de flux PRISMA este prezentată în Figura 21.

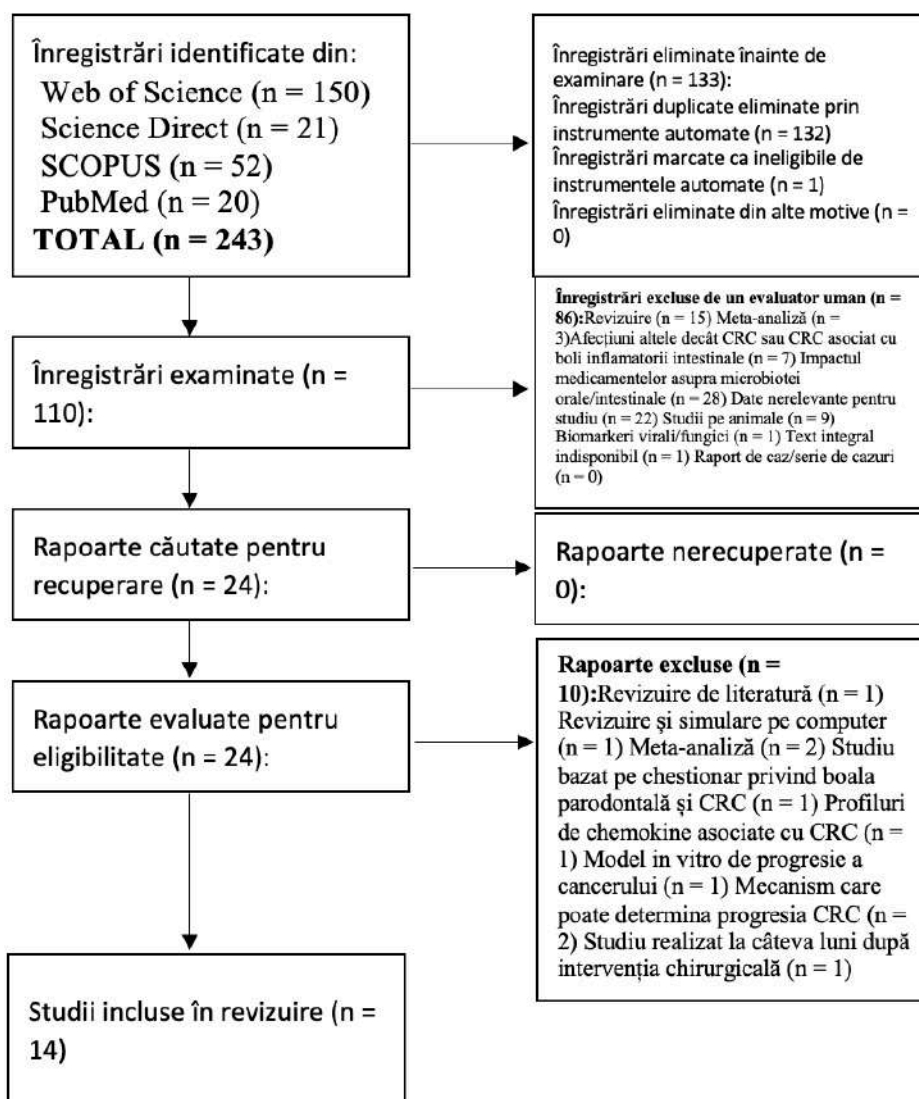


Figura 21. Diagramă de flux PRISMA a selecției studiilor.

Două studii au fost efectuate în Orientul Mijlociu; trei studii au fost efectuate în Statele Unite și Canada; trei au fost efectuate în Europa, iar șase au fost efectuate în Asia. Numărul total de participanți incluși în studii a variat de la 692 la 20, pentru CCR de la 511 la 10, pentru adenom de la 21 la 43, iar pentru grupul de control sănătos de la 10 la 461. Unele dintre studii au comparat cancerul colorectal cu un grup de control sănătos [399–401,406,407,410]; altele l-au comparat atât cu un grup de control sănătos, cât și cu grupul de leziuni benigne [398,401,410] sau doar cu adenom [409], în timp ce alte studii au cercetat doar cancerul colorectal fără a face comparații cu un grup de control [405,408]. Unul dintre studii [406] a evaluat, de asemenea, o comparație între stadiile incipiente și

cele avansate. Probele utilizate în studiile incluse au fost salivă, scaunul și mucoasa colonică sau tumorală. Deși investigația se concentrează asupra unui biomarker neinvaziv, au fost considerate studiile care au implicat și mucoasa/tumoră colonică pentru a evalua modul în care bacteriile orale contaminate țesutul tumoral comparativ cu scaunul sau salivă. Caracteristicile principale ale studiilor sunt detaliate în **Tabelul 41**.

Tabelul 41. Caracteristicile Studiilor.

Autori	Ref. Nr.	Anul	Țara	Proba	Participanti	Nr. CCR/CRA/HC
Zhang S. et al.	[398]	2020	China	S	253	161/34/58
Loftus M. et al.	[399]	2021	SUA	F	252	74/N/178
Rezasoltani S. et al.	[400]	2022	Iran	S/F	40	Nespecificat
Flemer B. et al.	[401]	2017	Irlanda	S/CM/F	234	99/32/103
Wang Y. et al.	[402]	2021	China	S/CM/F	60	30/N/30
Yang Y. et al.	[403]	2019	SUA	S	692	231/N/461
Idrissi J. et al.	[404]	2022	Canada	S/CM	43	22/N/21
Nusho K. et al.	[405]	2016	Japonia	CM	511	511/0/0
Uchinu Y. et al.	[406]	2021	Japonia	S/F	103	52/N/51
Russo E. et al.	[407]	2018	Italia	S/CM/F	20	10/N/10
Pignatelli P. et al.	[408]	2021	Italia	S/CM	36	36/N/N
Tran H. et al.	[409]	2022	Vietnam	S/CM	63	42/21/N
Zhang X. et al.	[410]	2022	China	S	324	207/43/41/ HYP 33
Guvén D. et al.	[411]	2019	Turcia	S	148	71/N/77

S—probe de salivă; F—probe fecale; CM—mucoasă colonică/țesut tumoral; CCR—cancer colorectal; CRA—adenom colorectal; HC—grup de control sănătos; HYP—polip hiperplastic.

Unde datele erau disponibile, au fost extrase vârsta mediană și procentajul de bărbați pentru fiecare grup. Unele studii au raportat doar categoria de vârstă a participanților și nu vârsta mediană [400,403,407,410]. Doar două articole nu au menționat nimic despre stadiile CCR incluse în studiu [402,403]. Șapte studii au menționat numărul de cazuri incluse în fiecare stadiu [398,405,406,408–411], în timp ce alte trei au menționat stadiile incluse în studiu, dar nu au menționat numărul de participanți incluși din fiecare stadiu [400,401,404]. Toate studiile au inclus participanți diagnosticați în stadii incipiente, precum și în stadii avansate, cu excepția a două articole: un studiu realizat de Mark Loftus et al. [399] care a cercetat doar stadiile avansate III și IV și un altul de Rezasoltani Samā et al. [400] care a inclus doar stadiile incipiente 0 și I. Distribuția participanților este prezentată în **Tabelul 42**.

Tabelul 42. Distribuția participanților în funcție de stadiul bolii, vârsta și sex.

Autor	Nr. Ref.	Stadiul bolii	Nr./Stadiu (0/I/II/III/IV)	Vârsta Medie CCR/CRA/HC	Gen Masculin		p Value
					% CCR/CRA/H C	Gen—p	
Zhang S. et al.	[398]	I,II,III,IV	0/24/66/60/11	59.2/51.8/50.7	67/59/53		0.192
Loftus M. et al.	[399]	III,IV	0/0/0/52/22	61/N/62	58/N/56		-
Rezasoltani S. et al.	[400]	0,I	Nu e menționat	<50	nespecificat		-
Flemer B. et al.	[401]	I,II,III,IV	Nu poate fi calculate pe stadii	66/65.3/56.2	61/83/66.4		-
Wang Y. et al.	[402]	Nu e menționat	Nu e menționat	63.9/N/52.17	17.56/N/15.5		0.605
Yang Y. et al.	[403]	Nu e menționat	Nu e menționat	50–59 (42%)N/50–59 (40%)	40.26/N/40.13		1.0
Idrissi J. et al.	[404]	Oricare	Nu e menționat	63.9/N/60.4	82/N/48		-
Nusho K. et al.	[405]	I,II,III,IV	0/56/160/235/60	67.1/N/N	56/N/N		0.075
Uchinu Y. et al.	[406]	I,II,III,IV	0/26 (I,II)/26(III,IV)	88.52/N/54.49	63.5/N/51		0.2
Russo E. et al.	[407]	I,II,III,IV	0/3/2/4/1	Vârsta 71–95/N/63-86	40/N/60		-
Pignatelli P. et al.	[408]	Oricare	1/10/10/11/3/necunoscut 1	67.17/N/N	47.22/N/N		-
Tran H. et al.	[409]	II,III,IV	0/0/18/20/4	64/60/N	62/76/N		0.39
Zhang X. et al.	[410]	I,II,III,IV	78 (I,II)/129 (III,IV)	Vârsta < 63 (102 Cazuri), >63 (105 Cazuri)/N/N	53.6%/N/N		0.56
Guyen D. et al.	[411]	I,II,III,IV	0/4/16/24/27	59/N/56	64.8/N/48.1		-

CCR—cancer colorectal; CRA—adenom colorectal; HC—grup de control sănătos.

Comparația de interes este reprezentată de cazurile CCR și grupurile de control sănătos. Articolul scris de Xin Zhang et al. [410] a comparat cazurile CCR cu un grup de control reprezentat de participanți sănătoși, precum și de pacienți diagnosticați cu adenom sau polip hiperplastic, toți fiind incluși în grupul de control. Două articole nu au avut un grup de comparație și au cercetat bacteriile orale din grupul CCR [405,408]. Hoang, N. H. et al. [409] au evaluat grupul CCR în comparație cu grupul de adenom. Katushiko et al. [405] a fost singurul studiu care a pus alături stadiile incipiente și cele avansate și a evaluat microbiota orală.

Metodă analitică principală utilizată a fost extracția ADN și secvențierea 16S rRNA [398,400–403,406]. Două studii au folosit WGS [399,409], iar unul a folosit NGS [407]; cinci au folosit qPCR [404,405,407,408,411]; unul [410] a folosit multiplex qPCR. Performanța diagnostică a fost evaluată prin AUC (aria de sub curbă—95% CI), menționată doar în cinci studii [398,399,401,410,411], și a arătat un AUC cuprins între 0.83 și 0.94, sugerând o acuratețe ridicată pentru utilizarea biomarkerilor derivați din microbiomul oral. Valoarea p pentru biomarkerii potențiali utilizați este semnificativă în majoritatea studiilor. **Tabelul 43** prezintă detaliile fiecărui studiu.

Tabelul 43. Identificarea și detectarea biomarkerilor.

Autor	Metoda Analitică	Grupul de control	Comparație	Biomarker	p Value	AUC (95% CI)
Zhang S. et al. [398]	Extracție ADN + secvențiere 16S rRNA	Da	CCR vs. CRA VS HC	5 OTU, 3 filum, 2 genuri	< 0.05	0.8374
Loftus M. et al. [399]	WGS	Da	CCR vs. HC	8 HPS, 10 SES	< 0.05	0.87
Rezasoltani S. et al. [400]	Extracție ADN + secvențiere 16S rRNA	Da	CCR vs. HC	1 gen (saliva) 3 genuri (fecale)	S < 0.05; F > 0.05	nedeterminat
Flemer B. et al. [401]	Extracție ADN + secvențiere 16S rRNA	Da	CCR vs. CRA VS HC	17 OTU	> 0.05 (0.08) S&F	0.94
Wang Y. et al. [402]	Extracție ADN + secvențiere 16S rRNA	Da	CCR vs. HC	9 taxoni (5 oral tip II, 4 enterotipuri III)+ 4OTU de Fusobacterium (3CM,1S)	>0.05	nedeterminat
Yang Y. et al. [403]	Extracție ADN + secvențiere 16S rRNA	Da	CCR vs. HC	2patogeni parodontali, 11 comuni taxoni, 16 taxoni rari	< 0.05	nedeterminat
Idrissi J. et al. [404]	qPCR	Da	CCR vs. HC	F. nucleatum	> 0.05	nedeterminat
Nusho K. et al. [405]	qPCR	Nu	nu compară	F. nucleatum	-	nedeterminat
Uchinu Y. et al. [406]	Extracție ADN + secvențiere 16S rRNA	Da	I/II vs. III/IV/ CCR VS HC	4 specii bacteriene orale	S <0.05; F >0.05	nedeterminat
Russo E. et al. [407]	qPCR, NGS, secvențiere 16S RNA	Da	CCR vs. HC	4 filum	F, CM < 0.05, S > 0.05	nedeterminat
Pignatelli P. et al. [408]	qPCR	Nu	nu compară	F. nucleatum	CM < 0.05, S > 0.05	nedeterminat
Tran H. et al. [409]	WGS, culturi de anaerobi, profil 16S rRNA	Nu	CCR vs. CRA	3 taxoni	< 0.05	nedeterminat
Zhang X. et al. [410]	multiplex qPCR	Da	CCR vs. HC,CRA,HYP	F. nucleatum	< 0.05	0.84
Guyen D. et al. [411]	qPCR	Da	CCR vs. HC	F. nucleatum, Streptococcus gallolyticus	< 0.05	0.84

NGS—Secvențiere de nouă generație; WGS—secvențierea întregului genom; qPCR—reacția de polimerizare în lanț cantitativă; OTU—Unități Taxonomice Operaționale; HPS—specii foarte prevalente; SES—specii semnificativ ridicate; AUC—aria de sub curbă; CI—interval de încredere.

WGS (secvențierea întregului genom) a fost utilizată doar în două studii; unul dintre ele a folosit probe fecale colectate de la grupul CCR și de la controalele sănătoase [399], în timp ce celălalt [409] a folosit probe de salivă și țesut intestinal de la participanți diagnosticați cu CCR sau polipi.

În studiul condus de Mark Loftus et al. [399], au fost examinate probele fecale de la indivizi sănătoși și de la cei cu cancer colorectal (CCR) în stadii avansate și s-au dezvoltat informații importante despre rolul microbiomului intestinal în CCR. Rezultatele au arătat că diversitatea comunității bacteriene a fost semnificativ mai mare în grupul CCR comparativ cu grupul sănătos, cu niveluri semnificativ crescute ale a 10 specii de microbi orali în cadrul microbiomului intestinal asociat cu CCR. Aceste descoperiri sugerează că microbii orali pot juca un rol crucial în dezvoltarea și progresia CCR. Una dintre cele mai semnificative descoperiri ale studiului a fost identificarea celor 10 specii de microbi orali care au fost semnificativ crescute în abundență relativă în cadrul microbiomului intestinal asociat cu CCR. Cele 10 specii semnificativ ridicate în abundență relativă în CCR au fost *Parvimonas micra* ($q\text{value} = 3,09 \times 10^{-9}$), *Peptostreptococcus stomatis* ($q\text{value} = 4,51 \times 10^{-8}$), *Gemella morbillorum* ($q\text{value} = 4,55 \times 10^{-8}$), *Fusobacterium nucleatum* ($q\text{value} = 1,08 \times 10^{-6}$), *Streptococcus anginosus* ($q\text{value} = 1,13 \times 10^{-3}$), *Dialister pneumosintes* ($q\text{value} = 1,37 \times 10^{-3}$), *Peptostreptococcus anaerobius* ($q\text{value} = 4,74 \times 10^{-3}$), *Streptococcus sp. KCOM 2412* (*Streptococcus periodonticum*) ($q\text{value} = 7,18 \times 10^{-3}$), *Ruminococcus torques* ($q\text{value} = 1,55 \times 10^{-2}$), și *Filifactor alocis* ($q\text{value} = 2,85 \times 10^{-2}$). Cele opt specii foarte prevalente (HPS) unice grupului asociat CCR au fost *Intestinibacillus massiliensis*, *Prevotella copri*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Ruminococcus bicirculans*, *Streptococcus mitis*, *Neglecta timonensis*, *Bifidobacterium catenulatum*, și *Anaerotignum neopropionicum*. Este important de menționat că *Streptococcus mitis* și *Haemophilus parainfluenzae* sunt ambele clasificate de eHOMD ca microbi orali. Majoritatea (aproximativ 82% în medie) din abundența totală relativă a unei probe a fost atribuită HPS [399].

Studiul realizat de Hoang N. Tran et al. [409] a constatat că taxonii îmbogățiti în tumori includ bacterii de origine orală, cum ar fi *Gemella*, *Peptostreptococcus*, *F. nucleatum*, *Leptotrichia*, *Seleniumonas sputigena* și *Campylobacter rectus*. Aceste bacterii au fost supraabundente în microbiomul tumoral, comparativ cu grupul de control, cu o valoare $p < 0,05$. Rezultatele studiului au arătat, de asemenea, că *F. nucleatum* a fost îmbogățit în stadiile avansate de CCR, cu o valoare p semnificativă $< 0,05$. Studiul a aplicat cultură anaerobă și secvențierea întregului genom (WGS) pentru a izola și identifica subspecii de *Fusobacterium* din țesuturile intestinale, ceea ce a dezvoltat noi subspecii atât de *F. nucleatum*, cât și de *F. periodonticum*. Cu toate acestea, abordarea generală are o sensibilitate scăzută, iar recuperarea bacteriană este supusă factorilor, cum ar fi timpul și condițiile de depozitare, care nu pot capta diversitatea ridicată a *Fusobacterium* în nișa orală [409].

În studiul realizat de Xin Z. [410] utilizând multiplex qPCR, cercetătorii au evaluat potențiala utilizare a ADN-ului salivar *Fusobacterium nucleatum* (Fn) ca biomarker pentru cancerul colorectal (CCR). Inițial, a fost evaluată stabilitatea genelor de referință candidate în salivă, utilizând algoritmi NurmFinder și geNurm, care au identificat GAPDH și TERT drept cele mai stabile gene de referință. Ulterior, autorii au dezvoltat o metodă multiplex qPCR pentru detectarea ADN-ului salivar Fn și au constatat niveluri semnificativ mai ridicate de ADN Fn la pacienții cu CCR comparativ cu persoanele sănătoase, pacienți cu polipi hiperplastici (HP) și pacienți cu adenoame (Ad). Mai mult, nivelul de ADN Fn salivar a fost corelat pozitiv cu stadiul TNM al CCR. Analiză ROC (Receiver Operating Characteristic) a arătat că ADN-ul Fn salivar a avut o arie sub curbă (AUC) de 0,841 pentru diagnosticarea CCR, cu o sensibilitate de 71,5% și o specificitate de 82,1%. Această performanță diagnostică a demonstrat o superioritate față de markerii tumorali serici tradiționali [410].

Zhang și colab. [398] au urmărit să investigheze diferențele din microbiomul oral al persoanelor cu adenom colorectal (CRA), CCR și controale sănătoase, având ca scop identificarea unor potențiali biomarkeri pentru detectarea timpurie a CRA și CCR, prin prelevarea de probe de tampon oral. Aceste probe au fost supuse extracției ADN și secvențierii genei 16S rRNA ribozomală. Abundența anumitor bacterii, inclusiv a filumurilor *Fusobacteria* și *Bacteroidetes* și a genurilor *Fusobacterium*, *Prevotella* și *Veillonella*, a fost mai mare în grupul CCR decât în grupul de control sănătos. În plus, au fost identificate două tipuri de grupuri de co-abundență bacteriană orală (CAG): CAG patogen și CAG biofilm. Un model de clasificare cu pădure aleatorie (random forest) a fost dezvoltat pentru a distinge pacienții cu CCR de indivizii sănătoși, fiind identificate cinci markeri optimi: *Cyanobacteria*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Selenomonas* și *Gemella*. Performanța predictivă a atins un AUC de 76,42% în faza de descoperire și un AUC de 83,74% în faza de validare, indicând potențialul biomarkerilor bazați pe microbiota orală pentru detectarea non-invazivă a CRA și CCR [398].

Studiul realizat de Rezasoltani Samā [400] a explorat diferențele în compoziția și diversitatea comunității microbiene între pacienții cu CCR și controalele sănătoase (HC), utilizând probe de salivă și fecale. Analiză a relevat că probele fecale ale pacienților cu CCR au avut cea mai mare abundență a genurilor *Ruminococcus -torques -group*, *Granulicatella* și *Ruminococcus-gauvreauii-group*. Probele de salivă de la controalele sănătoase au prezentat o biodiversitate mai mare comparativ cu cele de la pacienții cu CCR, în timp ce probele fecale de la pacienții cu CCR au avut un grad mai mare de îmbogățire microbiană decât cele ale HC. Studiul a investigat și asocieri fenotip-microbiene, utilizând un model de pădure aleatorie pentru descoperirea biomarkerilor ce pot diferenția între fenotipuri. Salivă din grupul CCR a fost caracterizată de trei genuri distincte care au fost diferite de abundente—*Eubacterium* spp., *Bifidobacterium* spp. și *Fusobacterium* spp [400].

Burkhardt Flemer [401] a analizat profilurile microbiotei de la indivizi cu CCR, polipi colorectali și controale sănătoase, utilizând secvențierea ampliconului genei 16S rRNA din mai multe site-uri ale corpului. Profilul general al bacteriilor orale a prezentat diferențe semnificative între pacienții cu CCR și controalele sănătoase. Studiul a identificat cele zece cele mai abundente genuri bacteriene din probele de tampon oral, inclusiv *Streptococcus* (30,7% din citirile atribuite), *Haemophilus* (14,2%), *Neisseria* (8,8%), *Prevotella* (6,6%), *Fusobacterium* (5,4%), *Veillonella* (5,4%), *Leptotrichia* (3,9%), *Rothia* (3,9%), *Actinomyces* (2,9%) și *Porphyromonas* (2,4%). Un număr de 17 Unități Taxonomice Operaționale (OTU) au fost partajate între cavitatea orală și probele de CCR sau polipi. Studiul a confirmat valoarea predictivă a microbiotei orale pentru screeningul CCR, demonstrând că bacteriile orale sunt prezente în microbiota intestinală a indivizilor cu CCR și polipi colorectali, formând rețele de co-abundență similare pe mucoasa orală și țesutul colonic [401].

Studiul condus de Yao Wang [402] a urmărit să determine diferențele în compoziția și diversitatea microbiotei între pacienții cu CCR și controalele sănătoase, utilizând secvențierea genei 16S rRNA. În studiu au fost incluși 30 de pacienți cu CCR și 30 de participanți sănătoși, și au fost colectate probe de salivă ne-stimulată, biopsii de mucoasă sau țesut tumoral și probe de scaun. Diversitatea microbiană dintre pacienții cu CCR și controalele sănătoase a fost comparată folosind mai mulți indici de diversitate, inclusiv Simpson, Sobs, Ace, Shannon și Chao.

Rezultatele au arătat că microbiomul salivar al pacienților cu CCR a prezentat o alfa-diversitate statistic mai mare decât cel al grupului HC, în timp ce microbiomul mucosal la pacienții cu CCR a prezentat o bogăție și diversitate semnificativ mai mică comparativ cu grupul HC. Beta-diversitatea pentru microbiomul salivar și mucosal a fost, de asemenea, clar separată între cele două grupuri, în timp ce nu a existat nicio diferență semnificativă în microbiomul din scaun. De asemenea, au comparat abundența relativă a celor 10 cele mai abundente taxe microbiene din fiecare grup și au constatat că nivelul salivar al *Porphyromonas gingivalis* a fost semnificativ mai ridicat la pacienții cu CCR (testul Mann-Whitney U, valoare $p = 0,013$). Filumurile Firmicutes și Bacteroides în microbiomul mucosal au fost mai abundente la pacienții cu CCR, deși diferența pentru Firmicutes nu a atins semnificația statistică. Cercetătorii au clasificat microbiomul oral și mucosal în diferite tipuri orale și enterotipuri. Au constatat că CCR a fost dominat de tipul oral II: genurile *Streptococcus*, *Neisseria*, *Porphyromonas*, *Prevotella* și *Haemophilus* și de tipul III de enterotip, reprezentat de *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Streptococcus* și *Peptostreptococcus* [402].

În studiul realizat de Yaohua Yang [403], autorii au urmărit să investigheze asocierile între compoziția globală a microbiomului și unele taxe bacteriene orale cu riscul de cancer colorectal (CCR). Compoziția generală a microbiomului a fost similară între cazurile CCR și controale. Cu toate acestea, cinci patogeni orali au fost mai prevalenți la pacienții cu CCR decât la controale, *Treponema*

denticola și *Prevotella intermedia* fiind asociate în mod semnificativ cu un risc crescut de CCR (valoare $p < 0,05$). Mai multe taxă bacteriene din filumuri diferite au fost, de asemenea, asociate cu riscul de CCR. Filumul Actinobacteria, familia Bifidobacteriaceae, a fost asociat cu un risc crescut de CCR (valoare $p = 0,03$); de asemenea, specia *Prevotella melaninogenica* din filumul Bacteroidetes a fost asociată cu o valoare p de 0,04. În cadrul acestui filum, alte două specii, *Prevotella denticola* și *Prevotella sp. taxon oral 300*, au fost asociate cu un risc crescut, cu valori p de 0,02 și 0,04, respectiv. În filumul Firmicutes, șapte taxă au fost asociate cu riscul de CCR. Dintre acestea, taxa cea mai abundentă la nivel de specie, *Streptococcus sp. taxon oral 058*, a prezentat cea mai semnificativă valoare p de $7,87 \times 10^{-3}$. După corecția Bonferroni, nicio taxă nu a menținut o asociere semnificativă cu riscul de CCR [403].

Yoshinuri Uchinu și colab. [406] au comparat microbiota orală și intestinală a indivizilor sănătoși și a celor cu CCR pentru a investiga rolul microbiotei în CCR. Studiul a analizat compoziția microbiotei fiecărui grup de probe și a realizat o analiză a distanței ponderate UniFrac pentru a evidenția diferența dintre cele două grupuri. Rezultatele au arătat că compozițiile microbiotei din probele de salivă și scaun erau diferite. Studiul a folosit și analiză LEfSe pentru a identifica microorganismele mai abundente la pacienții cu CCR față de controale. Rezultatele au arătat că *P. stomatis*, *S. anginus*, *S. moorei* și *S. koreensis* au fost mai abundente în salivă și scaunul pacienților cu CCR, comparativ cu cei din grupul de control, cu semnificație statistică. În general, studiul sugerează că anumite microorganisme pot contribui la dezvoltarea CCR și că menținerea unei bune igiene orale poate reduce riscul de CCR [406].

Amal Idrissi Janati [404] a analizat probe biologice (salivă și mucoasa colorectală) de la toți participanții utilizând qPCR pentru a detecta și cuantifica nivelurile de *F. nucleatum*. Studiul a constatat că *F. nucleatum* a fost detectat în aproape toate probele de salivă, cu niveluri mai mari la cazuri decât la controale. De asemenea, s-a constatat o detectare redusă a *Fn* în probele de mucoasă colorectală la controale și chiar mai redusă la cazuri [404].

Katsuhiko Nusho [405] a găsit o asociere între prezența foarte mare a *F. nucleatum* în țesuturile de carcinom colorectal. Pozitivitatea *F. nucleatum* a fost detectată la 8,6% dintre pacienții japonezi cu cancer colorectal. Studiul evidențiază potențialul de țintire a microbiotei, a celulelor imune și a alterărilor moleculare tumorale pentru prevenirea și tratamentul cancerului colorectal [405].

Edda Russo și colab. [407] au urmărit să analizeze comunitățile bacteriene din cavitatea orală și intestinul pacienților cu CCR comparativ cu grupul de control, persoane sănătoase. Studiul a folosit date de secvențiere 16S rRNA de înaltă calitate din probele fecale și salivare ale a 10 pacienți cu CCR și 10 controale sănătoase. Filumurile bacteriene dominante au fost Firmicutes (39,18%), Bacteroidetes (30,36%)

și Proteobacteria (10,65%). Proteobacteria și Fusobacteria au fost mai abundente în probele de cancer, în timp ce Firmicutes și Fusobacteria au fost observate cu o abundență mai mare în scaunele pacienților cu CCR. Probele de salivă au fost îmbogățite cu Actinobacteria, Saccharibacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Firmicutes și Bacteroidetes [407].

Studiul realizat de Pamela Pignatelli [408] a investigat prezența a două tipuri de bacterii, *Fusobacterium nucleatum* (Fn) și *Porphyromonas gingivalis* (Pg), în cavitatea orală, în țesutul de cancer de colon și în mucoasa neoplazică adiacentă a 36 de pacienți cu cancer de colon, utilizând PCR cantitativ în timp real (qPCR). Studiul a constatat că Fn era prezent atât în cavitatea orală, cât și în țesutul de cancer de colon și în mucoasa neoplazică adiacentă, în timp ce Pg a fost prezent doar în cavitatea orală și absent în seria reprezentativă de țesuturi colonice. S-a observat o creștere semnificativă a cantității de Fn prezentă în țesutul de cancer de colon în stadiile avansate ale cancerului colorectal, astfel încât această creștere a fost predictivă pentru stadiul cancerului, cu o valoare p de 0,016. Studiul a constatat o corelație pozitivă moderată ($p = 0,056$) între cantitatea de Fn din țesutul oral și cel tumoral [408].

Deniz Can Guven și colab. [411] au analizat probe de salivă de la 148 de cazuri, 71 de pacienți diagnosticați cu CCR și 77 controale sănătoase. Studiul a folosit qPCR pentru a examina prevalența și cantitatea de *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) și *Streptococcus gallolyticus* (Sg). Probele de salivă ale pacienților cu CCR au avut cantități mai mari de Fn ($p = 0,001$) și Sg ($p < 0,001$) comparativ cu grupul de control sănătos. Fn a fost detectat în 97,2% din cazurile din grupul CCR și în 96,1% din grupul de control ($p > 0,99$). Media Fn a fost mai mare în probele de salivă ale pacienților comparativ cu controalele ($p = 0,001$). Sg a fost detectat în 31% din grupul de pacienți cu CCR și în 27,3% din grupul de control. Rată de detecție și cantitatea de Pg au fost similare în ambele grupuri ($p = 0,917$) [411].

Evaluarea riscului de bias și a aplicabilității. Pentru evaluarea riscului de bias și a aplicabilității, a fost folosit instrumentul QUADAS-2 din RevMan 5.4. Pentru primul domeniu, „selecția pacienților”, riscul general de bias a fost ridicat în două studii, neclar în două și scăzut în 10. Pentru al doilea domeniu, „testul index”, riscul de bias a fost evaluat ca ridicat în șapte studii, scăzut în două și neclar în cinci. „Testul de referință” a arătat un risc scăzut de bias, cu trei evaluări neclare, zero risc ridicat și unsprezece risc scăzut. Domeniul „flux și sincronizare” a fost identificat ca având un risc scăzut în unsprezece studii, risc ridicat în unul și risc neclar în două. Problema aplicabilității a fost scăzută, arătând un grad înalt de aplicabilitate, deoarece articolele au fost preselectate. Rezultatele sunt prezentate în **Figura 22**. Riscul de bias.

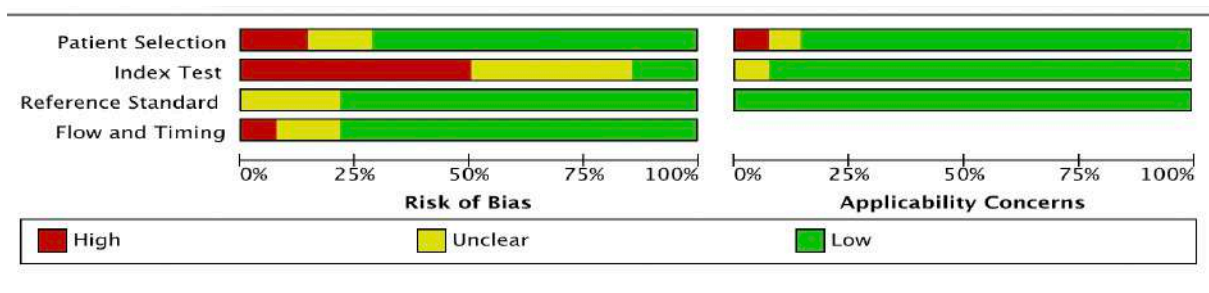


Figura 22. Riscul de bias

Discuții

Paisprezece publicații care examinează corelația dintre microbiomul oral și cancerul colorectal au fost analizate. Datorită variațiilor în dimensiunea cohortelor, caracteristicilor demografice, metodelor analitice și modelelor statistice utilizate, nu a fost posibilă realizarea unei meta-analize, deoarece datele și interpretarea rezultatelor nu au putut fi standardizate. Prin urmare, rezultatele au fost prezentate exclusiv într-o formă descriptivă.

Deși aceste articole demonstrează potențialul biomarkerilor derivați din microbiomul oral pentru diagnosticul cancerului colorectal, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a valida acuratețea lor diagnostică, precum și pentru a standardiza metodele de colectare și analiză a datelor microbiomului oral.

Publicațiile sugerează, în ansamblu, că anumite specii bacteriene, în special cele de origine orală, pot fi asociate cu dezvoltarea cancerului colorectal și ar putea servi drept biomarkeri diagnostici pentru depistarea precoce a acestuia.

Performanța diagnostică a arătat un interval de încredere între 0,83 și 0,94, dar a fost evaluată doar în cinci dintre studii. Studiile sugerează că biomarkerii derivați din bacteriile orale ar putea fi utilizați pentru a suplimenta testele de screening existente.

Unele dintre aceste lucrări nu au fost proiectate pentru a avea ca scop principal un rezultat diagnostic și nici nu au fost realizate pe populații clinic reprezentative. Mai multe studii nu au diferențiat între diferite stadii sau localizări anatomice ale cancerului, iar unele dintre ele au combinat diferite stadii pentru a genera un rezumat diagnostic general.

Un AUC (area under the curve) de 0,94 a fost identificat drept performanța diagnostică optimă în cadrul studiilor care au analizat microbiota din probe recoltate de la indivizi cu cancer colorectal, polipi colorectali și controale sănătoase, utilizând mostre de tampon oral, fecale și de mucoasă colonică prin secvențierea genei 16S rRNA.

Majoritatea studiilor din acest domeniu s-au concentrat pe taxonomia bacteriană, deoarece aceasta este în prezent cea mai standardizată tehnică, bazându-se în principal pe gena 16S rRNA.

Investigarea unor biomarkeri mai exacti și mai sensibili pentru predicția cancerului colorectal necesită explorarea nivelului funcțional, care poate oferi informații despre modificările microbiomului asociate cu dezvoltarea cancerului colorectal. Astfel, identificarea biomarkerilor funcționali poate fi o abordare mai eficientă pentru detectarea acestui tip de cancer [413].

Microbiomul intestinal este extrem de variabil și heterogen între indivizi, fiind influențat de factori precum vârsta, genul, indicele de masă corporală (IMC), dietă și utilizarea antibioticelor [414-417]. Atunci când se compară grupurile de pacienți cu cancer colorectal cu controalele sănătoase, este importantă integrarea acestor factori în analiză prin potrivirea grupurilor. Totuși, majoritatea studiilor incluse în analiză nu au implementat această abordare și au raportat doar factorii potențial influenți asupra compoziției microbiomului.

Diversitatea microbiomului oral-fecal variază între populațiile geografice discrete și între țări; majoritatea studiilor incluse au fost realizate în Asia, ceea ce limitează aplicabilitatea lor în alte regiuni. O altă limitare majoră a acestor studii este lipsa standardizării în colectarea și procesarea probelor. Colectarea probelor a variat semnificativ între studii. Extracția ADN-ului a fost realizată folosind o gamă variată de kituri de extracție, adăugând o variabilă suplimentară care a influențat compoziția microbiomului. Abordările analitice utilizate în articolele incluse au fost, de asemenea, lipsite de standardizare. Cercetătorii au utilizat metode diferite pentru identificarea bacteriilor, inclusiv 16S rRNA, qPCR sau secvențiere genomică completă (WGS). Chiar și în cadrul acestor metode, a existat o mare eterogenitate în alegerea primerilor, ceea ce a condus la potențiale erori și a făcut aproape imposibilă compararea rezultatelor între studii.

Concluzii

Studiile incluse în această cercetare a literaturii oferă dovezi cu privire la potențialul rol al microbiotei orale în dezvoltarea și progresia cancerului colorectal (CCR). Identificarea biomarkerilor microbieni, în special a ADN-ului salivar Fn, poate deschide noi perspective pentru dezvoltarea unor instrumente de screening și diagnostic neinvazive pentru CCR. În conformitate cu rezultatele anterioare, s-a observat că bacteriile periodontopatogene orale au capacitatea de a migra către colon, perturbând microbiota și rezultând în disbioză, afectând bariera de integritate a colonului și conducând la niveluri crescute de metaboliți toxici și activitate proteolitică. Acești factori contribuie la inflamație și la dezvoltarea cancerului colorectal [412].

Diferite studii au identificat diverși taxoni bacterieni asociați cu CCR, inclusiv Fusobacteria, Bacteroidetes, Prevotella, Veillonella și Treponema denticola. S-a constatat că abundența și compoziția microbiotei orale diferă între pacienții cu CCR și grupurile de control sănătoase. Aceste

constatări sugerează că microbiomul oral, în special anumite specii bacteriene, poate juca un rol crucial în dezvoltarea, progresia și potențialul diagnostic al CCR.

În cadrul studiului de față, nu s-a putut efectua o meta-analiză din cauza variațiilor semnificative în designul studiilor, diferențelor conceptuale și preciziei analitice. Prin urmare, considerăm că o abordare de revizuire sistematică este mai adecvată.

Sunt necesare studii de validare la scară largă asupra microbiomului CCR pentru a confirma aceste constatări înainte de a le putea transpune în practică clinică.

4.2. Analiza prospectivă a microbiotei orale în cancerul de colon. Un studiu prospectiv de corelație al patogenilor parodontali

Scopul studiului

Interacțiunea dintre microbiomul oral și neoplasmul de colon este încă în curs de cercetare, fiind evidențiat un interes crescut în ultimii ani pentru acest subiect. S-a efectuat un studiu prospectiv pe un eșantion de 26 de pacienți diagnosticați și tratați pentru cancer de colon pe secția Chirurgie I din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Bihor. Recoltarea a fost efectuată cu acordul Comisiei de Etică și al Consiliului Etic din cadrul spitalului și cu consimțământul informat al pacienților.

Acest studiu investighează corelația dintre microbiota orală și cancerul de colon prin analizarea prezenței parodontopatogenilor în probele de salivă și materii fecale de la 26 de pacienți diagnosticați și tratați pentru cancer de colon în cadrul Clinicii Chirurgie I. Folosind analiza PCR cantitativă, studiul examinează corelațiile dintre speciile microbiene ale complexelor roșu, portocaliu și verde ale parodontopatogenilor și asocierile acestora cu variabilele clinice.

Material și metodă

S-a realizat un studiu de cohortă prospectiv, alcătuit din 26 de pacienți diagnosticați și tratați pentru cancer de colon în anul 2022. Criteriile de includere au constat în confirmarea histopatologică a cancerului de colon și consimțământul informat pentru furnizarea probelor biologice. Pacienții au fost selectați aleatoriu, în funcție de disponibilitatea kiturilor de recoltare la momentul prezentării pacienților în spital și de acordul lor de a participa la studiu. Costurile analizei PCR au fost suportate integral de studentul doctorand. Probele de salivă și materii fecale au fost colectate de la fiecare participant în condiții sterile în ziua intervenției chirurgicale. Saliva a fost colectată dimineața, pe nemâncate, înainte de efectuarea igienei orale. Proba de fecale a fost recoltată postoperator din materiile fecale conținute în piesa de rezecție. Probele au fost trimise imediat după recoltare către un

laborator privat în vederea efectuării analizei PCR.

ADN-ul microbial a fost extras din probele de salivă și materii fecale. Au fost efectuate teste PCR cantitative pentru a cuantifica patogenii parodontali din complexul roșu (*Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Treponema denticola* (Td), *Tannerella forsythia* (Tf)), portocaliu (*Prevotella intermedia* (Pi), *Peptostreptococcus micromonas micros* (Pm), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Eubacterium nudatum* (En)) și verde (*Capnocytophaga gingivalis* (Cg), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (AA)) și numărul total de germeni (NTG).

Pentru analiza statistică au fost folosite programele JASP Team (2024) versiunea 0.12.1, Apple Silicon) [316] și Microsoft Excel pentru Mac (versiunea 16.90.2).

S-au efectuat analize de corelație pentru a evalua relația dintre patogeni. De asemenea, s-au realizat modele de regresie liniară pentru a evalua asocierea dintre prezența microbială și variabilele clinice. Testul Chi-pătrat a fost utilizat pentru analiza tabelor de contingență.

Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și a fost aprobat de Consiliul de Revizuire Instituțională și Comitetul de Etică al Spitalului Clinic de Urgență Bihor (15485/17.05.2024 și 15319/16.05.2024, respectiv 29715/09.12.2021, 29690/08.12.2021) și de Comisia de Etică a Cercetării a Facultății de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea (CEFME/01 din 22.01.2022 și anexa).

Rezultate

Analize de corelație

În probele de salivă, au fost observate următoarele corelații semnificative:

- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (AA) a prezentat corelații pozitive puternice cu *Treponema denticola* (Td) ($r = 0.677$, $p < 0.001$), sugerând o posibilă interacțiune biologică sau co-prezență a acestor specii.

- *Tannerella forsythia* (Tf) a corelat pozitiv cu *Porphyromonas gingivalis* (PG) ($r = 0.973$, $p < 0.001$), indicând o relație sinergică între acești patogeni.

- Au fost observate corelații negative semnificative între PG și *Capnocytophaga gingivalis* (Cg) (Spearman's rho = -0.514 , $p = 0.007$), ceea ce poate sugera competiție între aceste specii.

În probele de materii fecale:

- PG a corelat pozitiv cu Td ($r = 0.830$, $p < 0.001$), consolidând rolul acestor microbi în interacțiuni într-un mediu intestinal.

- *Peptostreptococcus micros* (Pm) a prezentat o corelație semnificativă cu Td ($r = 0.656$, $p < 0.001$), ceea ce ar putea indica o co-apariție frecventă.

Modelele de regresie au arătat ca nivelurile patogenilor din salivă (AA și Tf) au avut tendințe predictive pentru subtipul tumoral, deși semnificația globală a fost marginală (Adjusted $R^2 = 0.286$, $p = 0.076$). De asemenea, Pi a fost identificat ca un predictor semnificativ în probele fecale ($p = 0.044$), indicând un potențial rol biomarker al acestei specii. Pm a avut o asociere negativă cu anumite subtipuri tumorale ($p = 0.008$), sugerând un posibil efect protector sau un dezechilibru asupra diverselor specii.

Analiza tabelor de contingență privind distribuția subtipurilor histopatologice a evidențiat următoarele modele:

- Adenocarcinomul intestinal a predominat în colonul sigmoid (12 pacienți) și transvers (8 pacienți), sugerând o preferință a localizării tumorale pentru aceste regiuni.
- Carcinomul mucinos a fost mai frecvent în colonul ascendent (2 pacienți) și sigma (2 pacienți).
- Subtipurile NOS (neprecizat) au avut o distribuție relativ omogenă între colonul transvers și sigma.
- Testele Chi-pătrat pentru distribuțiile subtipurilor nu au arătat asocieri semnificative globale ($\chi^2 = 3.467$, $p = 0.325$).

Analiza PCA a fost efectuată pentru a explora diferențele între probele de salivă și fecale. Rezultatele PCA sunt prezentate în **Figura 23**.

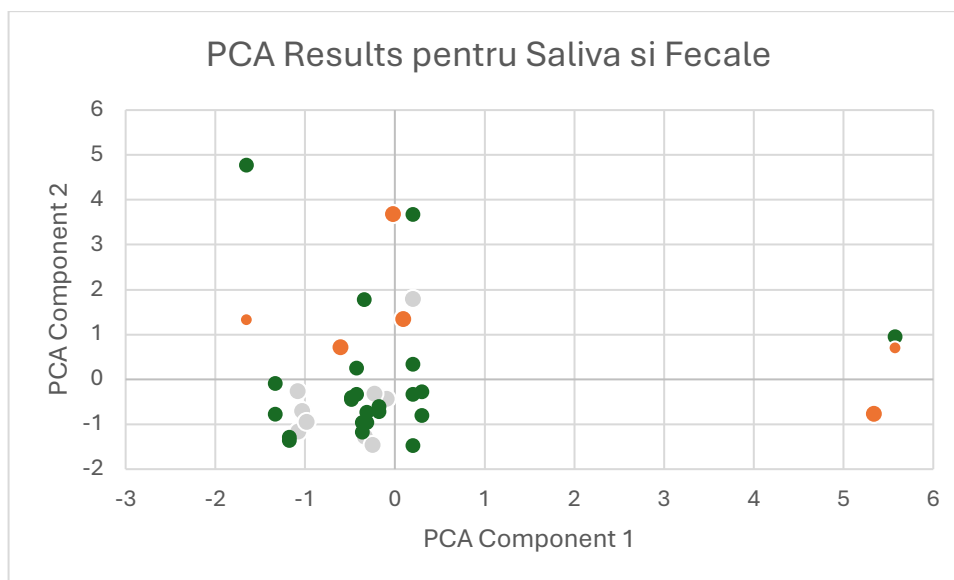


Figura 23. Grafic de dispersie pentru analiza PCA.

Graficul arată distribuția componentelor principale (PCA 1 și PCA 2), cu puncte verzi reprezentând datele din salivă și portocalii pe cele din fecale. Acest lucru sugerează diferențe semnificative între microbiomurile celor două medii.

Indicele de diversitate Shannon a fost folosit pentru a evalua diversitatea microbiotei. Rezultatele sunt prezentate în **Figura 24**.

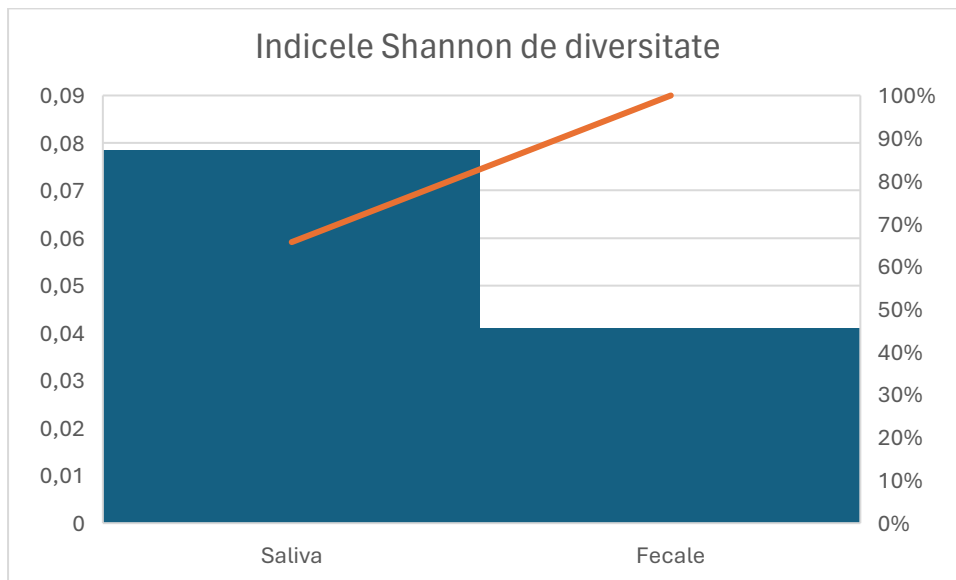


Figura 24. Indicele de diversitate Shannon pentru a evalua diversitatea microbiotei.

Graficul compară diversitatea între probele de salivă și fecale. Indicele Shannon a fost semnificativ mai mare în probele de salivă comparativ cu cele fecale, sugerând o diversitate microbială mai mare în microbiota orală.

Pentru a vizualiza distribuția și variația patogenilor parodontali, au fost generate grafice Raincloud, prezentate în **Figura 25 și Figura 26**, pentru fiecare variabilă microbiologică. Aceste grafice ilustrează densitatea, distribuția punctelor individuale și media pentru probele de salivă și fecale. Principalele observații sunt:

- Porphyromonas gingivalis a avut o densitate semnificativ mai mare în salivă comparativ cu fecalele.
- Treponema denticola a prezentat o variație semnificativă între pacienți, fără diferențe majore între salivă și fecale.
- Prevotella intermedia a avut niveluri mai ridicate în fecale, dar cu o distribuție largă a valorilor.

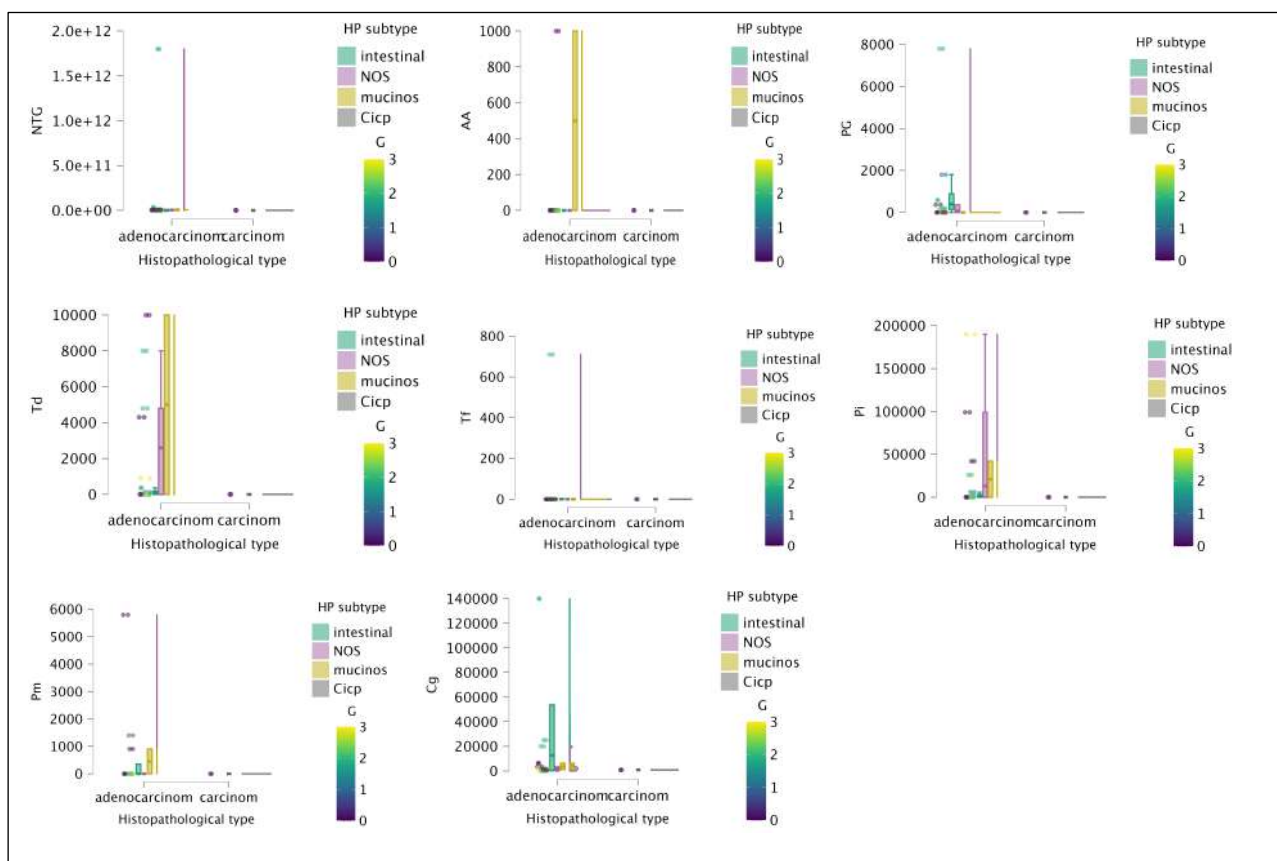


Figura 25. Grafic Raincloud pentru distribuția și variația parodontopatogenilor în salivă. Realizate în programul de statistică JASP.

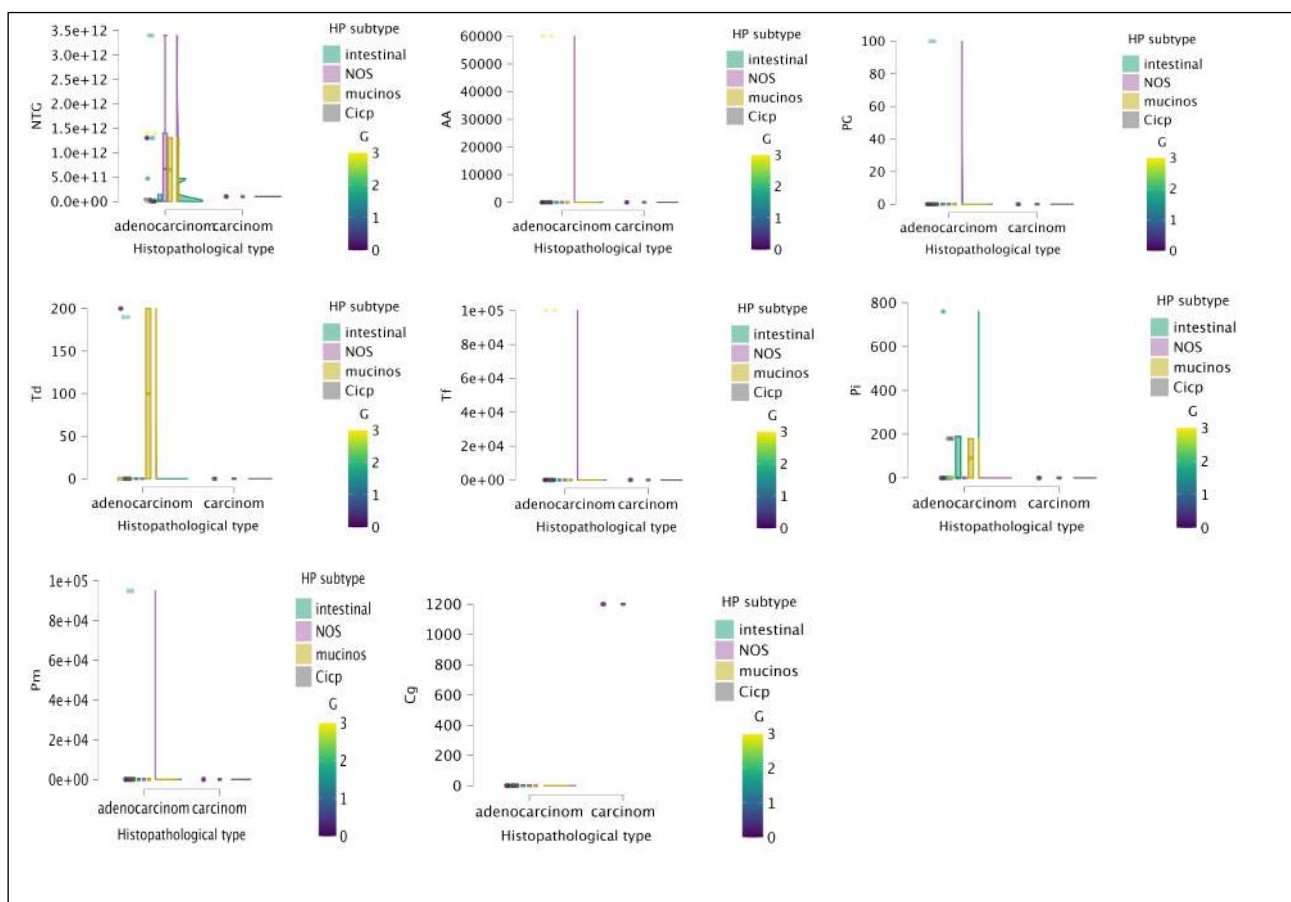


Figura 26. Grafic Raincloud pentru distribuția și variația parodontopatogenilor în fecale. Realizate în programul de statistică JASP.

Speciile *Fusobacterium nucleatum* (Fn) și *Eubacterium nudatum* (En) nu au fost identificate în niciuna dintre probele analizate și, prin urmare, au fost excluse din analizele statistice.

Aceste rezultate subliniază importanța unor specii specifice de microbiotă orală și intestinală în asocierea cu caracteristicile cancerului de colon.

Discuții și concluzii

În acest capitol al lucrării este evidențiată relația dintre microbiomul oral și cancerul colorectal printr-o analiză sistematică a literaturii, cât și printr-un studiu prospectiv, acesta oferind perspective complementare asupra acestei interacțiuni complexe. Studiul prospectiv indică faptul că *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* și *Tannerella forsythia* prezintă relații sinergice puternice în patogeneza cancerului de colon. Limitarea majoră a acestui studiu este eșantionul mic de pacienți. Pe de altă parte, analiza sistematică a literaturii evidențiază importanța parodontopatogenului *Fusobacterium nucleatum* ca biomarker pentru cancerul colorectal, alături de alte specii precum *Veillonella*, *Treponema denticola* și *Prevotella*. Acest parodontopatogen evidențiat în literatura de specialitate, nu a fost identificat în probele incluse în studiul prospectiv.

Împreună, aceste studii subliniază importanța parodontopatogenilor, evidențiind migrarea microbială din cavitatea orală în intestin ca posibil mecanism de producere a disbiozei și inflamației, cu rol în progresia cancerului colorectal.

Ambele studii subliniază necesitatea standardizării metodologice și efectuarea unor studii pe cohorte mai mari și diverse.

Studiul 5. Adenocarcinomul mucinos colonic: Analiza detaliată a caracteristicilor histopatologice și a implicațiilor clinice

Informațiile din acest subcapitol au fost publicate anterior în revista *Diagnostics* (MDPI) sub licența CC BY. Conținutul a fost adaptat pentru a se încadra în structura lucrării.

Referință: Cote A, Negrut RL, Salem HA, Feder B, Pop MG, Maghiar AM. Clinical Outcome Differences in Mucinous Versus Non-Mucinous Colonic Adenocarcinoma: A Comparative Study. *Diagnostics*. 2025; 15(2):192. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15020192> [418].

Scopul studiului

Adenocarcinomul mucinos colorectal (CR-MAC) este un subtip distinct de cancer colorectal (CCR), caracterizat prin prezența unor cantități mari de mucină extracelulară, o substanță asemănătoare unui gel, care reprezintă peste 50% din masa tumorală [419]. Dovezi din literatură au demonstrat că CR-MAC reprezintă aproximativ 4% până la 19% din toate cazurile de cancer colorectal, cu o prevalență variind între 10% și 15% la nivel mondial [420,421].

În timp ce incidența CCR, inclusiv a CR-MAC, a crescut semnificativ în multe părți ale lumii [422], în alte regiuni, incidența a demonstrat o reducere semnificativă. De exemplu, în Statele Unite, rata CR-MAC a scăzut de la 4,5 per 100.000 de persoane pe an în anul 2000 la 1,54 per 100.000 de persoane pe an în 2018 [33,420]. Aceste tendințe variate pot fi atribuite diferențelor în programele de screening, factorilor de stil de viață și accesului la asistență medicală. Este important de menționat că, în România, până în prezent nu există un program național de screening.

Acest subtip rar a atras o atenție semnificativă în cercetarea epidemiologică datorită ratelor sale variabile de incidență în grupuri demografice și geografice diferite. Mai mult, caracteristicile demografice, progresia și prognosticul CR-MAC au arătat diferențe remarcabile față de alte tipuri de cancer colorectal non-mucinos [421]. Un deficit semnificativ de cercetare continuă să existe în ceea ce privește înțelegerea detaliată a acestor diferențe și implicațiile lor în tratament.

Datele din literatură au arătat că MAC tinde să aibă o rată globală de supraviețuire (OS) și supraviețuire fără boală (DFS) mai scăzută. O analiză de supraviețuire pentru MAC de colon a relevat că DFS la 5 ani a fost de 67% după intervenția chirurgicală, iar probabilitatea de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții care au supraviețuit 4 ani sau mai mult a fost de 98%; OS la 5 ani a fost de 73% după intervenția chirurgicală și a crescut la 92% după 4 ani de supraviețuire [423]. Aceste rezultate subliniază necesitatea unor strategii diferite de tratament pentru MAC pentru a îmbunătăți rezultatele clinice.

În România, incidența globală a cancerului a fost estimată la aproximativ 276,5 cazuri la 100.000 de persoane, ajustată în funcție de vârstă [423]. Conform datelor furnizate de Centrul Comun de Cercetare, în anul 2020 au fost diagnosticate aproape 95.000 de cazuri noi de cancer colorectal (CCR) în România [425,426]. De asemenea, Organizația Mondială a Sănătății a raportat că CCR se situează pe locul opt în clasamentul principalelor cauze de deces în România, indiferent de vârstă sau sex [425,427]. Cu toate acestea, statisticile epidemiologice disponibile privind adenocarcinomul colorectal sunt rareori detaliate pe subtipuri histopatologice.

Creșterea incidenței acestui tip de cancer și îmbunătățirea metodelor de clasificare a adenocarcinoamelor, în special a celor mucinoase și non-mucinoase, au condus la o conștientizare tot mai mare a acestor subtipuri în practica clinică [428]. Cu toate acestea, fenotipul adenocarcinomului mucinos colorectal (MAC) rămâne subreprezentat în ghidurile de decizie clinică, ceea ce poate influența negativ acuratețea prognosticului și consistența rezultatelor terapeutice [429, 430].

În acest context, studiul de față își propune să analizeze și să compare rezultatele clinice postoperatorii ale pacienților diagnosticați cu adenocarcinom mucinos de colon în raport cu cele ale pacienților cu forme non-mucinoase, în vederea identificării celor mai eficiente strategii terapeutice.

Parametrii investigați au inclus atât aspecte clinice și paraclinice, cât și caracteristici tumorale, tipul intervenției chirurgicale, durata spitalizării (length of stay - LOS), rata supraviețuirii postoperatorii în spital și morbiditatea postoperatorie. Aceste variabile au fost selectate în mod specific pentru a oferi o perspectivă amplă asupra factorilor care influențează recuperarea pacientului și pentru a contribui la optimizarea managementului chirurgical bazat pe dovezi.

Material și metode

A fost realizat un studiu de cohortă retrospectivă a fost realizat pentru a compara pacienții diagnosticați cu cancer de colon, supuși intervențiilor chirurgicale în cadrul departamentului de chirurgie, în funcție de tipul histologic al tumorii. Studiul s-a axat pe analiza pacienților diagnosticați cu adenocarcinom mucinos, comparativ cu cei care prezentau tumori non-mucinoase, utilizând rezultatele histopatologice pentru clasificare.

Pentru acest studiu au fost recrutați toți pacienții tratați chirurgical în cadrul departamentului de chirurgie al Spitalului Județean de Urgență Bihor, în perioada ianuarie 2019 – decembrie 2022. Selecția pacienților s-a realizat printr-un proces riguros de evaluare, pentru a asigura respectarea criteriilor de includere și excludere prestabilite.

Criterii de includere:

- Pacienți adulți (≥ 18 ani) cu diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom mucinos sau non-mucinos.

- Pacienți operați atât în regim de urgență, cât și electiv.

Criterii de excludere:

- Pacienți cu antecedente de malignitate în ultimii 5 ani.
- Pacienți cu recurență tumorală în momentul diagnosticării actuale.

Datele utilizate în cercetare au fost colectate retrospectiv din fișele medicale ale pacienților și au inclus informații demografice (vârsta, sexul), caracteristici tumorale (localizare, dimensiune, grad histologic, invazie limfo-vasculară și perineurală, stadiul TNM, implicarea ganglionilor limfatici), tipul de intervenție chirurgicală efectuată, precum și detalii despre reconstrucțiile postoperatorii. În plus, au fost documentate date postoperatorii, incluzând apariția complicațiilor, momentul și incidența fistulelor, durata spitalizării și intervalul dintre internare și intervenția chirurgicală.

Pentru analiza hematologică, au fost colectate următoarele variabile: numărul de leucocite (WBC), limfocite, neutrofile, trombocite, nivelul de hemoglobină (HB) și raportul neutrofile-limfocite (NLR).

Caracteristicile de bază ale pacienților, trăsăturile tumorale și rezultatele postoperatorii au fost evaluate prin metode de statistică descriptivă. Compararea variabilelor continue și categorice între grupurile mucinos și non-mucinos a fost realizată utilizând testul Student t, testul Chi-pătrat sau testul Mann-Whitney U, în funcție de distribuția datelor.

Consimțământul formal a fost obținut în mod standard de la toți pacienții la momentul internării în spital, conform procedurilor instituționale. Prin urmare, nu au fost necesare consimțăminte suplimentare pentru acest studiu. Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și a fost aprobat de Consiliul de Revizuire Instituțională și Comitetul de Etică al Spitalului Clinic de Urgență Bihor (15485/17.05.2024 și 15319/16.05.2024, respectiv 29715/09.12.2021, 29690/08.12.2021) și a de Comisia de Etică a Cercetării a Facultății de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea (CEFMF/01 din 22.01.2022 și anexa).

Rezultate

Numărul total de pacienți înscriși în studiu a fost de 191. Au fost 78 de femei, reprezentând 40,84% din eșantion și au fost 113 bărbați, reprezentând 59,16% din eșantion, bărbații formând majoritatea eșantionului (**Tabelul 44**). Atât bărbații, cât și femeile au avut 18 cazuri de adenocarcinom mucinos, fiecare reprezentând 9,4% din eșantionul total. În ceea ce privește adenocarcinomul non-mucinos, au existat 60 de cazuri în rândul femeilor (31,4%) și 95 de cazuri în rândul bărbaților (49,7%). Bărbații au avut o frecvență mai mare a adenocarcinomului non-mucinos comparativ cu femeile (**Tabelul 45**). Vârsta medie a eșantionului a fost de $69,82 \pm 10,18$ ani, CV =

0,15, cu o mediană de 69 de ani (IQR = 14, Q1 = 64, Q3 = 79), variind între 38 și 90 de ani (**Tabelul 46**).

Nivelurile de hematocrit au avut o medie de $37,87 \pm 29,57\%$, CV = 0,78, cu o mediană de 36,23 (IQR = 12,62, Q1 = 29,47, Q3 = 42,09), variind între 4% și 61%. Nivelurile de hemoglobină au avut o medie de $11,37 \pm 3,81$ g/dL, CV = 0,26, cu o mediană de 11,58 (IQR = 4,42, Q1 = 9,4, Q3 = 13,83) și au variat între 7 și 17,36 g/dL. Numărul de limfocite a fost de $1,63 \pm 1,15 \times 10^3/\mu\text{L}$, CV = 0,71, mediană 1,45 (IQR = 1,02, Q1 = 0,9, Q3 = 1,93), variind între 0,19 și $9,54 \times 10^3/\mu\text{L}$. Numărul de monocite a avut o medie de $0,73 \pm 0,44 \times 10^3/\mu\text{L}$, CV = 0,61, cu o mediană de 0,62 (IQR = 0,44, Q1 = 0,4, Q3 = 0,87), variind între 0,1 și $2,63 \times 10^3/\mu\text{L}$. Numărul de neutrofile a fost de $9,56 \pm 6,95 \times 10^3/\mu\text{L}$, CV = 0,73, mediană 7,78 (IQR = 6,07, Q1 = 5,1, Q3 = 11,19), variind între 1,59 și $49,19 \times 10^3/\mu\text{L}$. Numărul de trombocite a fost de $353,46 \pm 142,93 \times 10^3/\mu\text{L}$, CV = 0,4, mediană 353 (IQR = 183, Q1 = 224, Q3 = 533), variind între 54 și $879 \times 10^3/\mu\text{L}$. Numărul de leucocite a avut o medie de $12,14 \pm 7,41 \times 10^3/\mu\text{L}$, CV = 0,61, cu o mediană de 10,3 (IQR = 7,1, Q1 = 7,4, Q3 = 14,65), variind între 1,91 și $53,17 \times 10^3/\mu\text{L}$ (**Tabelul 46**).

Adenocarcinomul mucinos a fost reprezentat prin 36 de cazuri. Au existat 151 de cazuri de alte tipuri și 4 cazuri de carcinom, ceea ce face un total de 155 de pacienți cu adenocarcinom non-mucinos (**Tabelul 47**).

Dintre cele 191 de cazuri totale, adenocarcinomul(ADK) a reprezentat 187 de cazuri (97,91%), în timp ce carcinomul a constituit 4 cazuri (2,09%). În cadrul cazurilor de ADK (totalizând 191): NOS (not otherwise specified): 150 de cazuri (78,53%); Mucinos: 36 de cazuri (18,85%); Cribriform: 2 cazuri (1,05%); Anaplazic: 1 caz (0,52%); Mixt (neuroendocrin și non-neuroendocrin): 1 caz (0,52%); Multifocal: 1 caz (0,52%) (**Tabelul 48**).

Tabelul 44: Tabelul de frecvență a distribuției pe sexe la pacienții înscriși în studiu

	Frec- vența	% Valid	% Valid Cum.	% Total	% Total Cum.
Femei	78	40.84	40.84	40.84	40.84
Bărbați	113	59.16	100	59.16	100
Total	191	100	100	100	100

Tabelul 45. Distribuția sexului și ADK mucinos

Sex	MUCIOS	NON-MUCINOS
Feminin	18(9.4%)	60(31.4%)

Masculin 18(9.4%) 95(49.7%)

Tabelul 46. Statistica descriptivă a profilului hematologic

	Media	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	IQR	CV
Vârsta	69.82	10.18	38	64	69	77	90	13	0.15
HCT	37.87	29.57	12.6	29.47	36.23	42.09	426	12.53	0.78
HGB	11.37	3	3.81	9.41	11.58	13.83	17.36	4.41	0.26
LYM	1.63	1.15	0.19	0.9	1.45	1.93	9.54	1.02	0.71
MONU	0.73	0.44	0.1	0.43	0.62	0.87	2.63	0.44	0.61
NEU	9.56	6.95	1.59	5.11	7.78	11.19	49.19	6.07	0.73
PLT	353.46	142.93	62	245	335	428	793	183	0.4
WBC	12.14	7.41	1.91	7.4	10.3	14.6	53.17	7.11	0.61

SD: standard deviation, min: minimum, max: maximum, Q1: first quartile, Q3: third quartile, CV: coefficient of variance.

Tabelul 47. Distribuția de frecvență a cancerului colorectal.

	Alte tipuri	mucinos
Adenocarcinom	151	36
Carcinom	4	0

Tabelul 48. Frecvența tipului histopatologic

	Frecvența	% Valid	% Valid Cum.	% Total	% Total Cum.
Adenocarcinom	187	97.91	97.91	97.91	97.91
Carcinom	4	2.09	100	2.09	100
Total	191	100	100	100	100
NOS	150	78.53	78.53	78.53	78.53
Mucinos	36	18.85	97.38	18.85	97.38
Cribriform	2	1.05	98.43	1.05	98.43
Anaplastic	1	0.52	98.95	0.52	98.95

Mixed (neuroendocrin- non neuroendocrin)	1	0.52	99.48	0.52	99.48
Multifocal	1	0.52	100	0.52	100
Total	191	100	100	100	100

S-a efectuat testul t Student independent, însă rezultatele testului t independent privind tipul de cancer, ADK mucinos sau alte tipuri în comparație cu fiecare parametru (WBC, LYM, NEU, MONU, PLT, HGB, HCT), nu a prezentat diferențe semnificative statistic între grupuri. Toate valorile p sunt mai mari de 0,05, indicând lipsa semnificației statistice. Intervalele de încredere pentru fiecare parametru includ zero, ceea ce întărește faptul că nu există diferențe semnificative. Concret, valorile p sunt următoarele: WBC: p = 0,86, CI 95% = [-2,13, 2,54]; LYM: p = 0,7, CI 95% = [-0,66, 0,45]; NEU: p = 0,77, CI 95% = [-1,89, 2,55]; MONU: p = 0,34, CI 95% = [-0,23, 0,08]; PLT: p = 0,06, CI 95% = [-93,74, 1,5]; HGB: p = 0,59, CI 95% = [-0,86, 1,5]; HCT: p = 0,21, CI 95% = [-2,19, 9,84].

În rezumat, aceste constatări sugerează că nu există diferențe semnificative statistic între ADK mucinos și ADK non-mucinos în ceea ce privește parametrii hematologici. Cu alte cuvinte, nu a existat nicio diferență între impactul adenocarcinomului mucinos și al altor tipuri de cancere de colon asupra parametrilor hematologici. Aceste date sunt prezentate în **Tabelul 49**.

Tabelul 49. T testul ADK mucinos vs parametrii hematologici

NS- nesemnificativ

parametru	p-value	Inferior	Superior	Semnificație
WBC	0.86	-2.13	2.54	NS
LYM	0.7	-0.66	0.45	NS
NEU	0.77	-1.89	2.55	NS
MONU	0.34	-0.23	0.08	NS
PLT	0.06	-93.74	1.5	NS
HGB	0.59	-0.86	1.5	NS
HCT	0.21	-2.19	9.84	NS

Rezultatele testului ANOVA unidirecțional relevă diferențe semnificative pentru anumiți parametri între grupuri:

- WBC: $F(7,36)$, $p = 2,59e-06$, semnificativ;
- NEU: $F(7,81)$, $p = 1,11e-06$, semnificativ;
- MONU: $F(5,89)$, $p = 4,47e-05$, semnificativ.

Aceste valori p semnificative (mai mici de 0,05) sugerează că există diferențe notabile în acești parametri între grupuri.

Pentru ceilalți parametri, nu s-au găsit diferențe semnificative:

- LYM: $F(0,57)$, $p = 0,72$, ne semnificativ;
- PLT: $F(1,05)$, $p = 0,39$, ne semnificativ;
- HGB: $F(0,82)$, $p = 0,54$, ne semnificativ;
- HCT: $F(0,15)$, $p = 0,98$, ne semnificativ.

Aceste valori p (mai mari de 0,05) indică faptul că nu există diferențe semnificative în acești parametri între grupuri. Rezultatele subliniază că WBC, NEU și MONO prezintă variații semnificative, în timp ce LYM, PLT, HGB și HCT nu prezintă aceste variații. Datele sunt prezentate în **Tabelul 50**.

Rezultatele testului post-hoc Tukey pentru WBC arată diferențe semnificative și ne semnificative între perechi de grupuri (**Tabelul 51**). Rezultatele subliniază că grupul cu adenocarcinom mucinos prezintă o diferență semnificativă comparativ cu grupul anaplastic. Cu toate acestea, adenocarcinomul mucinos nu prezintă diferențe semnificative în comparație cu alte grupuri, precum cribriform, neoplasm mixt neuroendocrin-non-neuroendocrin (MiNEN mixt) și multifocal (**Tabelul 51**).

Rezultatele testului post-hoc Tukey pentru neutrofile arată diferențe semnificative și ne semnificative între perechi de grupuri. Rezultatele subliniază că grupul cu adenocarcinom mucinos prezintă o diferență semnificativă comparativ cu grupul anaplastic. Cu toate acestea, adenocarcinomul mucinos nu prezintă diferențe semnificative în comparație cu alte grupuri, precum cribriform, MiNEN mixt și multifocal (**Tabelul 52**).

Rezultatele testului post-hoc Tukey pentru monocite arată diferențe semnificative și ne semnificative între perechi de grupuri. Rezultatele evidențiază diferențe semnificative ale nivelurilor de monocite între anumite perechi de grupuri, în special între ADK mucinos și tipul mixt, unde ADK mucinos prezintă o diferență semnificativă mai mică. Cu toate acestea, ADK mucinos nu prezintă diferențe semnificative în comparație cu tipul anaplastic sau cribriform. Aceasta indică faptul că, în timp ce există variații notabile în anumite perechi, altele rămân similare (**Tabelul 53**).

Tabelul 50. ANOVA de profil hematologic în raport cu tipul histopatologic

ITEM	F-statistics	P-value	Relevanță
Leucocite	7.36	2.59020200536523e-06	signifiant
Limfocite	0.57	0.723793541631166	Nesignifiant
Neutrofile	7.8	1.11239506604841e-06	signifiant
Monocite	5.89	4.46768381718019e-05	signifiant
Trombocite	1.05	0.388772831862533	Nesignifiant
Hemoglobina	0.82	0.537894828766022	Nesignifiant
Hematocrit	0.15	0.980563700299152	Nesignifiant

Tabelul 51. Test Tukey pentru celule albe din sânge

	diff	lwr	upr	p adj	Relevanță
CRIBRIFORM-ANAPLASTIC	-43.19	-67.38	-19	0	signifiant
Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)-ANAPLASTIC	-37.67	-65.6	-9.74	0	signifiant
MUCINOS-ANAPLASTIC	-41.2	-61.22	-21.18	0	signifiant
MULTIFOCAL-ANAPLASTIC	-45.43	-73.36	-17.5	0	signifiant
NOS-ANAPLASTIC	-41.23	-61.04	-21.41	0	signifiant
Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin) -CRIBRIFORM	5.52	-18.67	29.71	0.99	Fără relevanță
MUCINOS-CRIBRIFORM	1.99	-12.36	16.34	1	Fără relevanță
MULTIFOCAL-CRIBRIFORM	-2.24	-26.43	21.95	1	Fără relevanță
NOS-CRIBRIFORM	1.96	-12.1	16.02	1	Fără relevanță
MUCINOS-Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)	-3.53	-23.55	16.49	1	Fără relevanță
MULTIFOCAL-Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)	-7.76	-35.69	20.17	0.97	Fără relevanță
NOS-Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)	-3.56	-23.37	16.26	1	Fără relevanță
MULTIFOCAL-MUCINOS	-4.23	-24.25	15.79	0.99	Fără relevanță
NOS-MUCINOS	-0.03	-3.69	3.64	1	Fără relevanță
NOS-MULTIFOCAL	4.2	-15.61	24.02	0.99	Fără relevanță

Tabelul 52. Tukey pentru neutrofile

	diff	lwr	upr	p adj	Signifianță statistică
CRIBRIFORM-ANAPLASTIC	-40.31	-62.87	-17.75	0	signifiant
Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)-ANAPLASTIC	-39.39	-65.44	-13.34	0	signifiant
MUCINOS-ANAPLASTIC	-39.89	-58.57	-21.22	0	signifiant
MULTIFOCAL-ANAPLASTIC	-43.75	-69.8	-17.7	0	signifiant
NOS-ANAPLASTIC	-39.79	-58.28	-21.31	0	signifiant
Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)-CRIBRIFORM	0.92	-21.64	23.48	1	Fără relevanță
MUCINOS-CRIBRIFORM	0.42	-12.97	13.8	1	Fără relevanță
MULTIFOCAL-CRIBRIFORM	-3.44	-26	19.12	1	Fără relevanță

NOS-CRIBRIFORM	0.52	-12.6	13.63	1	Fără relevanță
NOS-Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)	-0.5	-19.18	18.17	1	Fără relevanță
MULTIFOCAL- Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)	-4.36	-30.41	21.69	1	Fără relevanță
NOS-Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)	-0.4	-18.89	18.08	1	Fără relevanță
MULTIFOCAL-MUCINOS	-3.86	-22.53	14.82	0.99	Fără relevanță
NOS-MUCINOS	0.1	-3.32	3.52	1	Fără relevanță
NOS-MULTIFOCAL	3.96	-14.53	22.44	0.99	Fără relevanță

Tabelul 53. Tukey pentru monocite

	diff	lwr	upr	p adj	Signifianța statistică
CRIBRIFORM-ANAPLASTIC	-1.58	-3.05	-0.12	0.03	signifiant
Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)-ANAPLASTIC	0.53	-1.16	2.22	0.95	Fără relevanță
MUCINOS-ANAPLASTIC	-1.13	-2.35	0.08	0.08	Fără relevanță
MULTIFOCAL-ANAPLASTIC	-1.57	-3.26	0.12	0.09	Fără relevanță
NOS-ANAPLASTIC	-1.22	-2.42	-0.02	0.04	signifiant
Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin) -CRIBRIFORM	2.11	0.65	3.58	0	signifiant
MUCINOS-CRIBRIFORM	0.45	-0.42	1.32	0.66	Fără relevanță
MULTIFOCAL-CRIBRIFORM	0.01	-1.45	1.48	1	Fără relevanță
NOS-CRIBRIFORM	0.37	-0.49	1.22	0.82	Fără relevanță
NOS-Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)	-1.66	-2.88	-0.45	0	signifiant
MULTIFOCAL-Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)	-2.1	-3.79	-0.41	0.01	signifiant
NOS-Mixt MiNEN (neuroendocrin- non neuroendocrin)	-1.75	-2.95	-0.55	0	signifiant
MULTIFOCAL-MUCINOS	-0.44	-1.65	0.78	0.9	Fără relevanță
NOS-MUCINOS	-0.09	-0.31	0.13	0.87	Fără relevanță
NOS-MULTIFOCAL	0.35	-0.85	1.55	0.96	Fără relevanță

Rezultatele regresiei logistice simple arată următoarele:

Interceptări: Fiecare parametru a avut o interceptare semnificativă, indicând faptul că nivelul de bază al modelului (fără a lua în considerare predictorii) afectează semnificativ rezultatul. Niciunul dintre predictorii (WBC, LYM, NEU, MONU, PLT, HGB, HCT) nu a fost găsit semnificativ din punct de vedere statistic, deoarece valorile p ale acestora au fost toate mai mari de 0,05. Aceasta sugerează că acești parametri hematologici nu prezic semnificativ rezultatul în modelul testat (**Figura 27**). Cu alte cuvinte, diferența histopatologică între tipurile de cancer de colon nu a avut niciun impact asupra parametrilor hematologici (**Tabelul 54**).

Tabelul 54. Regresia logistică a ADK mucinos vs parametrii hematologici

term	estimate	std.error	statistic	conf.low	conf.high	p.value	Relevanță
(Intercept)	0.24	0.36	-3.94	0.12	0.5	0	significanț
WBC	1	0.03	-0.15	0.94	1.04	0.88	Fără relevanță
(Intercept)	0.21	0.31	-5.05	0.11	0.38	0	significanț
LYM	1.08	0.15	0.49	0.78	1.43	0.62	Fără relevanță
(Intercept)	0.25	0.32	-4.37	0.13	0.47	0	significanț
NEU	0.99	0.03	-0.25	0.93	1.04	0.8	Fără relevanță
(Intercept)	0.18	0.35	-4.89	0.09	0.35	0	significanț
MONU	1.43	0.39	0.92	0.64	3.03	0.36	Fără relevanță
(Intercept)	0.11	0.51	-4.43	0.04	0.28	0	significanț
PLT	1	0	1.73	1	1	0.08	Fără relevanță
(Intercept)	0.35	0.71	-1.49	0.08	1.35	0.14	Fără relevanță
HGB	0.96	0.06	-0.58	0.86	1.09	0.56	Fără relevanță
(Intercept)	0.42	0.75	-1.15	0.16	1.82	0.25	Fără relevanță
HCT	0.98	0.02	-0.81	0.94	1.01	0.42	Fără relevanță

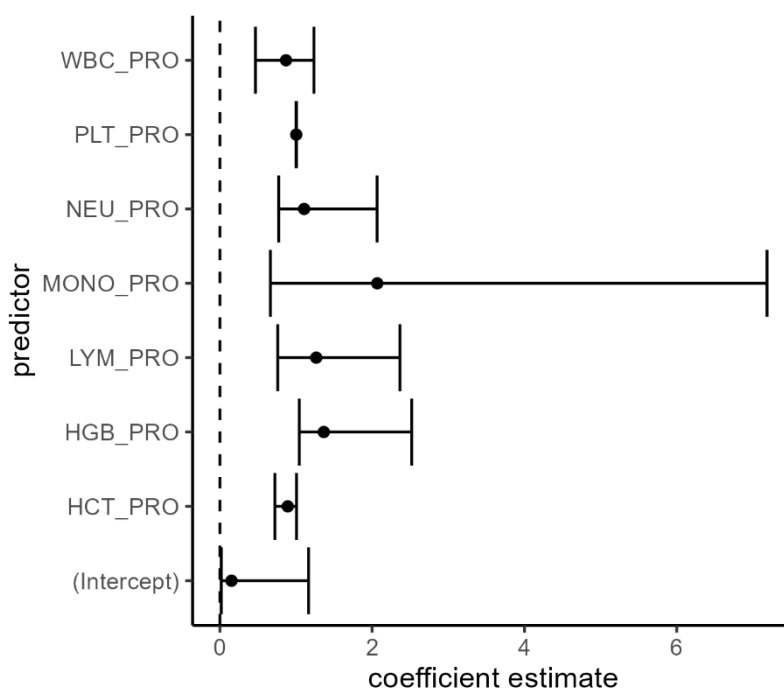


Figura 27. Predictorii vs estimarea coeficientului

Rezultatele din regresia logistică multiplă arată următoarele: Interceptare: Estimare = 0,15, $p = 0,08$ (nesemnificativ). Niciunul dintre predictorii (WBC, LYM, NEU, MONU, PLT, HGB, HCT) nu a fost găsit semnificativ din punct de vedere statistic, deoarece toate valorile p au fost mai mari de 0,05. Aceasta indică faptul că niciunul dintre acești parametri sanguini nu prezice semnificativ rezultatul în modelul de regresie logistică multiplă (**Tabelul 55**).

Tabelul 55. Regresia logistică multiplă a ADK mucinos față de parametrii hematologici

term	estimate	std. error	statistic	conf.low	conf. high	p.value	Relevanță
(Intercept)	0.15	1.06	-1.77	0.02	1.16	0.08	Fără relevanță
WBC	0.87	0.27	-0.52	0.47	1.24	0.6	Fără relevanță
LYM	1.27	0.3	0.79	0.76	2.36	0.43	Fără relevanță
NEU	1.11	0.27	0.37	0.77	2.07	0.71	Fără relevanță
MONU	2.07	0.6	1.21	0.66	7.19	0.23	Fără relevanță
PLT	1	0	1.66	1	1	0.1	Fără relevanță
HGB	1.36	0.3	1.04	1.04	2.52	0.3	Fără relevanță
HCT	0.89	0.1	-1.13	0.72	1.01	0.26	Fără relevanță

Caracteristicile variabilelor independente, incluzând internarea în regim de urgență, investigațiile paraclinice, invazia tumorală, prezența metastazelor, complicațiile chirurgicale și mortalitatea intraspitalicească, sunt sintetizate în **Tabelul 56**. Aceste date oferă o perspectivă detaliată asupra caracteristicilor chirurgicale și diagnostice ale pacienților cu cancer de colon internați, subliniind aspectele esențiale ale managementului clinic și impactul acestuia asupra rezultatelor postoperatorii.

Tabelul 56. Rezumatul caracteristicilor variabilelor

	Toate Cazurile	Frecvență	Procente
Urgență	Nu	66	34.6%
	Da	125	65.4%
	Total	191	100%
Diagnostic de urgență	Abces de perete abdominal	2	1.6%
	Ocluzie intestinală	86	68.8%
	Peritonită fecaloidă	21	16.8
	Peritonită purulentă	16	12.8%
	Total	125	100%
Cauza de peritonită	Fistulă Colo-vezicală	1	2.7%
	Perforație diastatică	7	18.9%
	Abces intratumoral	12	32.4%
	Perforație tumorală	17	45.9%
	Total	37	100%
Localizarea procesului tumoral	Ascendent	23	12%
	Cec	27	14.1%
	Descendent	16	8.4%
	Sigmoid	94	49.2%
	Transvers	31	16.2%
	Total	191	100%
Intervenție chirurgicală	Colostomie fără rezecție	9	4.71%
	Hemicolectomie stângă	25	13.08%
	Hemicolectomie dreaptă	58	30.36%

	Rezecție segmentară	96	50.26%
	Colectomie subtotală	3	1.57%
	Total	191	100%
Restaurarea integrității intestinale	Anastomoză	92	48.2%
	Stomă	98	51.8%
	Total	191	100%
Tipul de anastomoză	L-L	14	15.21%
	L-T	1	1.08%
	T-L	9	9.78%
	T-T	68	73.91%
	Total	92	100%
Complicații	Nu	166	86.9%
	Da	25	13.1%
	Total	191	100%
Tipul de complicație	Fistula de anastomoză	6	24%
	Necroză de colon	1	4%
	Fistula diastatică	3	12%
	Eviscerație	12	48%
	Gangrene Fournier	1	4%
	Hematom	1	4%
	Necroză splenică	1	4%
	Total	25	100%
Reintervenție chirurgicală	Fără reintervenție	166	86.91%
	Da	25	13.1%
	Total	191	100%
A3-a intervenție chirurgicală	Nu	188	98.4%
	Da	3	1.6%
	Total	191	100%
Deces pe perioada internării	Nu	155	81.2%
	Da	36	18.8%
	Total	191	100%
CT	Nu	39	20.4%
	Da	152	79.6%
	Total	191	100%
Endoscopie	Nu	108	56.5%
	Da	83	43.5%
	Total	191	100%
Metastaze hepatice	Nu	156	81.7%
	Da	35	18.3%
	Total	191	100%
Lobi hepatici afectați	Both	22	62.85%
	Stâng	1	2.85%
	Drept	12	34.28%
	Total	35	100%
Metastaze pulmonare	Nu	184	96.3%
	Da	7	3.7%
	Total	191	100%
Metastaze peritoneale	Nu	181	94.8%
	Da	10	5.2%

	Total	191	100%
Invazie locală	Nu	158	82.7%
	Da	33	17.3%
	Total	191	100%
Examen histopatologic	Biopsie	9	4.7%
	Piesă de rezecție	182	95.3%
	Total	191	100%
Tipul histopatologic	Mucinos	36	18.8%
	Alte tipuri	155	81.2%
	Total	191	100%

Distribuția frecvenței intervențiilor chirurgicale pentru adenocarcinomul mucinos comparativ cu cancerul de colon non-mucinos evidențiază câteva tipare esențiale, prezentate în **Tabelul 57**.

În ceea ce privește prezentarea ca urgență sau intervenție electivă, pacienții cu adenocarcinom mucinos au avut prezentări de urgență în 58,3% din cazuri, comparativ cu 67,2% în cazul celor non-mucinoase. Diagnosticul predominant de urgență a fost obstrucția intestinală pentru ambele tipuri, în 66,6% din cazurile mucinoase și 69,23% din cazurile non-mucinoase. Totuși, peritonita a fost ușor mai frecventă în adenocarcinomul mucinos comparativ cu cazurile non-mucinoase. Perforația tumorală a fost principala cauză de peritonită în adenocarcinomul mucinos (71,6%), comparativ cu cazurile non-mucinoase, unde abcesul intratumoral și perforația tumorală au fost înregistrate drept cauze principale.

În ceea ce privește localizarea tumorii, colonul sigmoid a fost cel mai frecvent afectat pentru ambele tipuri, cu 38,9% din cazurile mucinoase și 51,6% din cazurile non-mucinoase. În adenocarcinomul mucinos, s-a remarcat o prevalență semnificativă a tumorilor în cec (27,8%) comparativ cu doar 10,9% în cazurile non-mucinoase. Colectomia dreaptă a fost mai frecventă în cazurile mucinoase (50%) față de cele non-mucinoase (25,8%). Rata anastomozelor a fost mai mare în cazurile non-mucinoase (50,3%) decât în cele mucinoase (38,9%).

Tomografiile computerizate și endoscopiile au fost instrumente diagnostice utilizate frecvent în majoritatea cazurilor, indiferent de tipul cancerului.

Complicațiile chirurgicale au fost ușor mai puțin frecvente în adenocarcinomul mucinos comparativ cu cazurile non-mucinoase (8,3% vs. 14,2%). Mortalitatea în spital a fost ușor mai ridicată pentru cancerul de colon non-mucinos (19,4%) comparativ cu cazurile mucinoase (16,7%).

În ceea ce privește metastazele, metastazele pulmonare au fost mai frecvente în adenocarcinomul mucinos (8,3%), la fel și metastazele peritoneale (8,3%) și invazia locală (30,6%). Metastazele hepatice au fost ușor mai ridicate în cazurile mucinoase (19,4%) comparativ cu cele non-mucinoase (18,1%), iar afectarea hepatică bilaterală a fost mai frecventă în cazurile mucinoase (85,7% vs. 57,1%). Analiza relevă faptul că adenocarcinomul mucinos este asociat cu tumori mai agresive, având rate mai ridicate de metastazare.

Tabelul 57. Distribuția frecvenței datelor demografice, detaliilor chirurgicale și constatărilor histopatologice în carcinoamele mucinoase comparativ cu cele non-mucinoase.

Categorie	Item	Mucinos (<i>n</i> = 36)	% Mucinos	Alte tipuri (<i>n</i> = 155)	% alte tipuri	Total (<i>n</i> = 191)
Urgență	Nu	15	41.7%	51	32.9%	66
	Da	21	58.3%	104	67.1%	125
Diagnostic de urgență (mucinos <i>n</i> = 21, alte tipuri <i>n</i> = 104)	Abces de perete abdominal	0	0%	2	1.9%	2
	Ocluzie intestinală	14	66.6%	72	69.2%	86
	Peritonită fecaloidă	4	19%	17	16.3%	21
	Peritonită purulentă	3	14.28%	13	12.5%	16
Cauza peritonitei (mucinos <i>n</i> = 7, alte tipuri <i>n</i> = 30)	Fistula Colo-vezicală	1	14.2%	0	0%	1
	Perforație diastatică	1	14.2%	6	20%	7
	Abces intratumoral	0	0%	12	40%	12
	Perforație tumorală	5	71.6%	12	40%	17
Localizarea tumorii	Ascendent	5	13.9%	18	11.6%	23
	Cec	10	27.8%	17	10.9%	27
	Descendent	1	2.8%	15	9.6%	16
	Sigmoid	14	38.9%	80	51.6%	94
	Colon transvers	6	16.7%	25	16.1%	31
Intervenție chirurgicală	Colostomie	4	11.1%	5	3.2%	9
	Hemicolectomie stângă	3	8.3%	22	14.2%	25
	Hemicolectomie dreaptă	18	50%	40	25.8%	58
	Rezecție segmentară	11	30.6%	85	54.8%	96
	Colectomie subtotală	0	0%	3	1.9%	3
Restaurarea integrității intestinale	Anastomoză	14	38.9%	78	50.3%	92
	Anastomoză fără rezecție	1	2.8%	0	0%	1
	Colostomă/ileostomă	21	58.3%	77	49.67%	98
Tipul de anastomoză (mucinos <i>n</i> = 15; alte tipuri <i>n</i> = 78)	L-L	3	20%	12	15.38%	15
	L-T	0	0%	1	1.28%	1
	T-L	2	13.3%	7	8.97%	9
	T-T	10	66.6%	58	74.3%	68
	Complicații	Nu	33	91.7%	133	85.8%
Complicații (mucinos <i>n</i> = 3, alte tipuri <i>n</i> = 22)	Da	3	8.3%	22	14.2%	25
	Fistula de anastomoză	1	33.3%	5	22.7%	6
	Necroză de colon	0	0%	1	4.5%	1
	Fistula diastatică	0	0%	3	13.6%	3
	Eviscerație	2	66.6%	10	45.4%	12
	Gangrena Fournier	0	0%	1	4.5%	1
	Hematom	0	0%	1	4.5%	1
	Necroză splenică	0	0%	1	4.5%	1

Reintervenție	Fără reintervenție	33	91.7%	133	85.8%	166
	Da	3	8.3%	22	14.2%	25
A3a intervenție	Nu	35	97.2%	153	98.7%	188
	Da	1	2.8%	2	1.3%	3
Deces pe perioada spitalizării	Nu	30	83.3%	125	80.6%	155
	Da	6	16.7%	30	19.4%	36
Supraviețuire până în Septembrie 2023	Nu	13	36.1%	88	56.8%	101
	Da	23	63.9%	67	43.2%	90
CT	Nu	8	22.2%	31	20%	39
	Da	28	77.8%	124	80%	152
Endoscopie	Nu	19	52.8%	89	57.4%	108
	Da	17	47.2%	66	42.6%	83
Metastaze hepatice	Nu	29	80.6%	127	81.9%	156
	Da	7	19.4%	28	18.1%	35
Lobi hepatici (mucinos $n = 7$, alte tipuri $n = 28$)	Ambii	6	85.7%	16	57.14%	22
	Stâng	0	0%	1	3.57%	1
	Drept	1	14.3%	11	39.3%	12
Metastaze pulmonare	Nu	33	91.7%	151	97.4%	184
	Da	3	8.3%	4	2.6%	7
Metastaze peritoneale	Nu	33	91.7%	148	97.4%	181
	Da	3	8.3%	7	2.6%	10
Invazie locală	Nu	25	69.4%	133	85.8%	158
	Da	11	30.6%	22	14.2%	33
Examen histopatologic	Biopsie	4	11.1%	5	3.2%	9
	Piesa de rezecție	32	88.9%	150	96.8%	182

A fost efectuată o analiză Chi-pătrat pentru a evalua asocierea dintre adenocarcinomul mucinos al colonului și diferiți factori clinici sau diagnostici, care sunt prezentați în **Tabelul 12**. Aceasta a evidențiat mai multe asocieri semnificative și nesemnificative cu diferiți parametri clinici și de diagnostic. Majoritatea comparațiilor nu au fost semnificative, indicând faptul că adenocarcinomul mucinos nu a influențat în mod semnificativ prezentarea ca urgență, constatările diagnostice, localizarea tumorii, complicațiile chirurgicale, reintervențiile sau metastazele la distanță.

Tipul intervenției chirurgicale a prezentat o relație semnificativă cu adenocarcinomul mucinos ($\chi^2 = 14.5223$; $p = 0.0126$). Pacienții cu adenocarcinom mucinos au suferit mai frecvent hemicolectomie dreaptă și colostomie/ileostomie comparativ cu cei cu tipuri non-mucinoase de cancer. Acest lucru poate reflecta o prevalență mai mare a leziunilor mucinoase în colonul drept și complexitatea potențial crescută a acestor cazuri.

De asemenea, s-a constatat o asociere semnificativă între adenocarcinomul mucinos și invazia locală ($\chi^2 = 4.3874$; $p = 0.0362$), ceea ce sugerează că acest tip de cancer are o tendință mai mare de creștere invazivă locală comparativ cu alte subtipuri.

În plus, s-a identificat o corelație semnificativă între adenocarcinomul mucinos și mortalitatea generală ($\chi^2 = 4.2111$; $p = 0.0402$), indicând faptul că pacienții cu adenocarcinom mucinos au o rată a mortalității mai mare.

În ansamblu, aceste constatări subliniază profilul clinic distinct al adenocarcinomului mucinos. Frecvența crescută a rezecțiilor pe colonul drept, mortalitatea mai ridicată și tendința accentuată spre invazie locală evidențiază necesitatea unor strategii terapeutice adaptate și a unei monitorizări atente a pacienților cu acest subtip tumoral (**Tabelul 58**).

Tabelul 58. Adenocarcinom mucinos vs. variabile clinice – analiza Chi-pătrat.

Item B	Test Stat	p-Value	Relevanță
Urgență	0.6424	0.422827484616062	Fără relevanță
Diagnostic de Urgență	1.4856	0.829197010016814	Fără relevanță
Cauza peritonitei	6.965	0.13775143521464	Fără relevanță
Localizare tumorală	8.5921	0.0721440778837877	Fără relevanță
Intervenția Chirurgicală	14.5223	0.0126107308636955	Significant
Refacerea continuității intestinale	5.5251	0.0631315229342296	Fără relevanță
Tipul de anastomoză	1.5017	0.826342793566649	Fără relevanță
Complicații	0.442	0.506143639900801	Fără relevanță
Tipul complicației	1.7972	0.970205587595344	Fără relevanță
Reintervenție chirurgicală	5.1042	0.077917720144237	Fără relevanță
A3-a intervenție chirurgicală	0	0.999999999999999	Fără relevanță
Deces pe perioada spitalizării	0.0182	0.892625337252098	Fără relevanță
Supraviețuirea până în Sept 2023	4.2111	0.0401601753317112	Significant
CT	0.0047	0.945400202167833	Fără relevanță
Endoscopie	0.1021	0.749349870845808	Fără relevanță
Metastaze hepatice	0	1	Fără relevanță
Lobi hepatici afectați	1.4446	0.695125659075304	Fără relevanță
Metastaze pulmonare	1.3514	0.245037600147539	Fără relevanță
Metastaze peritoneale	0.2611	0.609369789284703	Fără relevanță
Invazie locală	4.3874	0.0362062507499573	Significant
Examen Histopatologic	2.4801	0.115297211545901	Fără relevanță

Hărțile de corelație pentru invazia locală și tipul intervenției chirurgicale sunt prezentate în **Figura 28** și **Figura 29**.

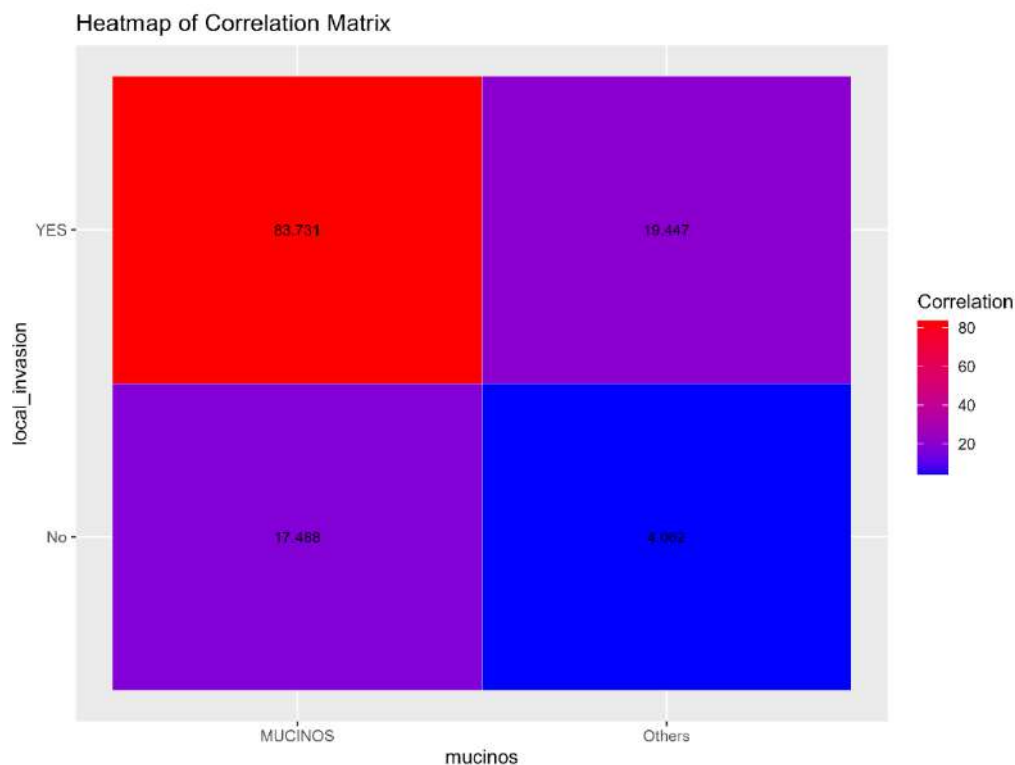


Figura 28. Harta termică a matricei de corelație pentru invazia locală între cele două grupuri. Roșul indică o corelație mai puternică, iar albastrul sugerează o corelație mai slabă sau inexistentă.

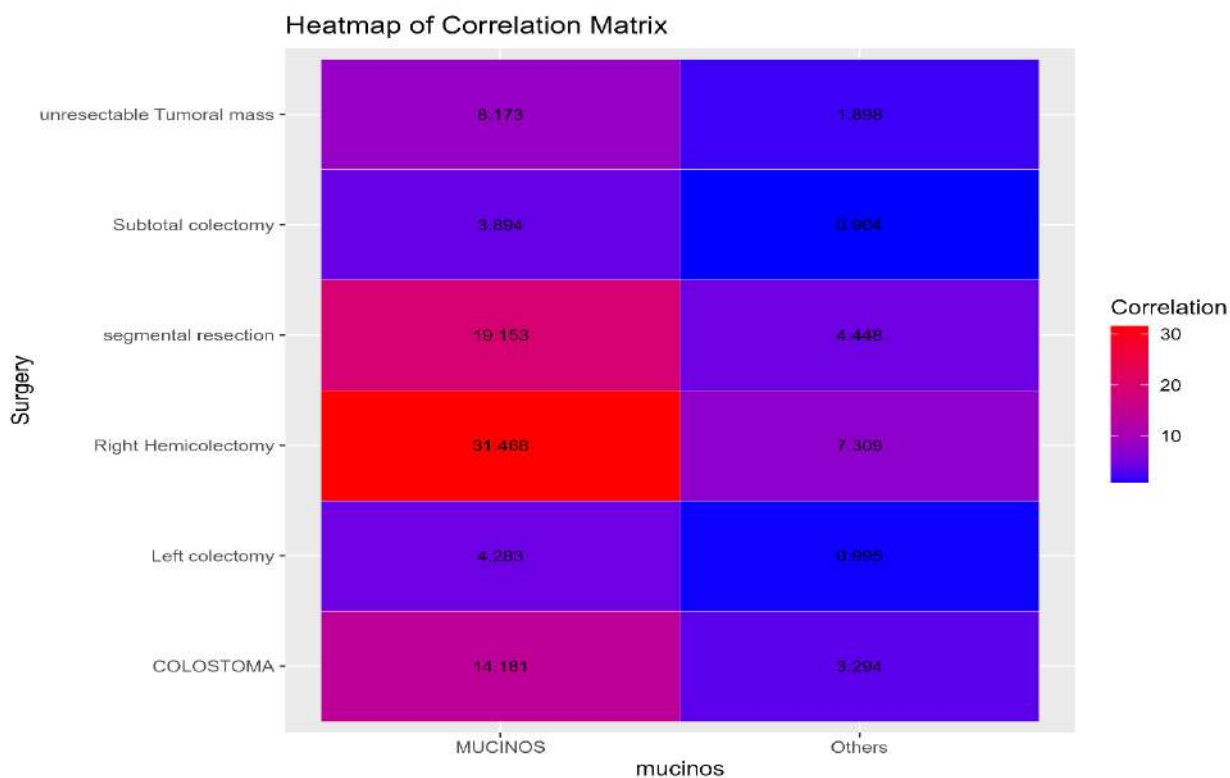


Figura 29. Harta termică a matricei de corelație pentru tipul intervenției chirurgicale între cele două grupuri.

Durata medie a spitalizării pentru pacienții cu cancer de colon este de 12,16 zile, cu o eroare standard a mediei (SE) de 0,65 zile. Aceasta indică faptul că, în medie, pacienții petrec puțin peste 12 zile în spital, cu o variație relativ mică în jurul acestei valori, sugerând o durată de spitalizare relativ constantă în rândul populației studiate.

Așa cum este prezentat în **Tabelul 59**, distribuția duratei spitalizării pentru pacienții cu adenocarcinom prezintă un interval larg de valori. Durata minimă de spitalizare a fost de 1 zi, în timp ce durata maximă a ajuns până la 78 de zile. Datele sunt rezumate prin următoarele statistici cheie:

- Percentila 5: 2,5 zile
- Percentila 10: 5 zile
- Percentila 25 (Q1): 7 zile
- Mediana (percentila 50): 10 zile
- Percentila 75 (Q3): 14 zile
- Percentila 90: 22 zile
- Percentila 95: 27 zile

Aceste percentile indică faptul că majoritatea pacienților au o durată de spitalizare între 7 și 14 zile, cu o creștere notabilă a timpului la percentilele superioare, reflectând cazurile cu spitalizare prelungită.

Comparând durata spitalizării între pacienții cu adenocarcinom mucinos și cei cu cancer de colon non-mucinos (**Tabelul 60**), s-au obținut următoarele rezultate:

Pentru pacienții cu adenocarcinom mucinos:

- Durata medie a spitalizării este de 10,53 zile, cu o deviație standard (SD) de 5,89 zile.
- Percentila 25 (Q1): 7,75 zile
- Mediana (percentila 50): 9 zile
- Percentila 75 (Q3): 12 zile

Pentru pacienții cu cancer de colon non-mucinos:

- Durata medie a spitalizării este de 12,54 zile, cu o deviație standard (SD) de 9,50 zile.
- Percentila 25 (Q1): 7 zile
- Mediana (percentila 50): 10 zile
- Percentila 75 (Q3): 15 zile

Aceste statistici indică faptul că, în medie, pacienții cu cancer de colon non-mucinos tind să aibă o spitalizare ușor mai lungă comparativ cu cei cu adenocarcinom mucinos. De asemenea, variabilitatea duratei spitalizării a fost mai mare pentru pacienții cu cancer de colon non-mucinos, așa cum reiese din deviația standard mai ridicată.

Tabelul 59. Valori mediane și quartile pentru durata spitalizării.

Min	0.05	0.10	0.25	Median	0.75	0.90	0.95	Max
1	2.5	5	7	10	14	22	27	78

Tabelul 60. Valori mediane și quartile ale duratei spitalizării pentru adenocarcinomul mucinos comparativ cu tipurile non-mucinoase.

Mucinos	Media	SD	Quant25	Quant50	Quant75
MAC	10.53	5.89	7.75	9	12
Alte tipuri	12.54	9.50	7	10	15

Aceste constatări subliniază importanța luării în considerare a subtipului histopatologic în planificarea și gestionarea îngrijirii pacienților internați cu cancer de colon.

A fost efectuat un test t independent pentru a compara durata spitalizării (LOS) între pacienții cu adenocarcinom mucinos și cei cu un tip non-mucinos de cancer de colon. Rezultatele au indicat că durata medie a spitalizării pentru pacienții cu adenocarcinom mucinos (n = 36) a fost comparată cu cea a pacienților cu un tip non-mucinos de cancer de colon (n = 155). Valoarea statisticii t a fost -1,61, cu 83,09 grade de libertate, rezultând un p-value de 0,109. Acest rezultat nu este statistic semnificativ, indicând că nu există o diferență semnificativă în durata spitalizării între cele două grupuri.

Figura 30 prezintă un boxplot care ilustrează durata spitalizării în cele două grupuri analizate. Pacienții diagnosticați cu adenocarcinom mucinos prezintă o durată a internării relativ constantă, cu un număr redus de valori extreme (outlieri), în timp ce celelalte tipuri de cancer colorectal manifestă o variabilitate mai mare și un număr crescut de valori extreme. Această distribuție susține observația conform căreia diferența medie a duratei spitalizării între grupuri nu atinge pragul de semnificație statistică.

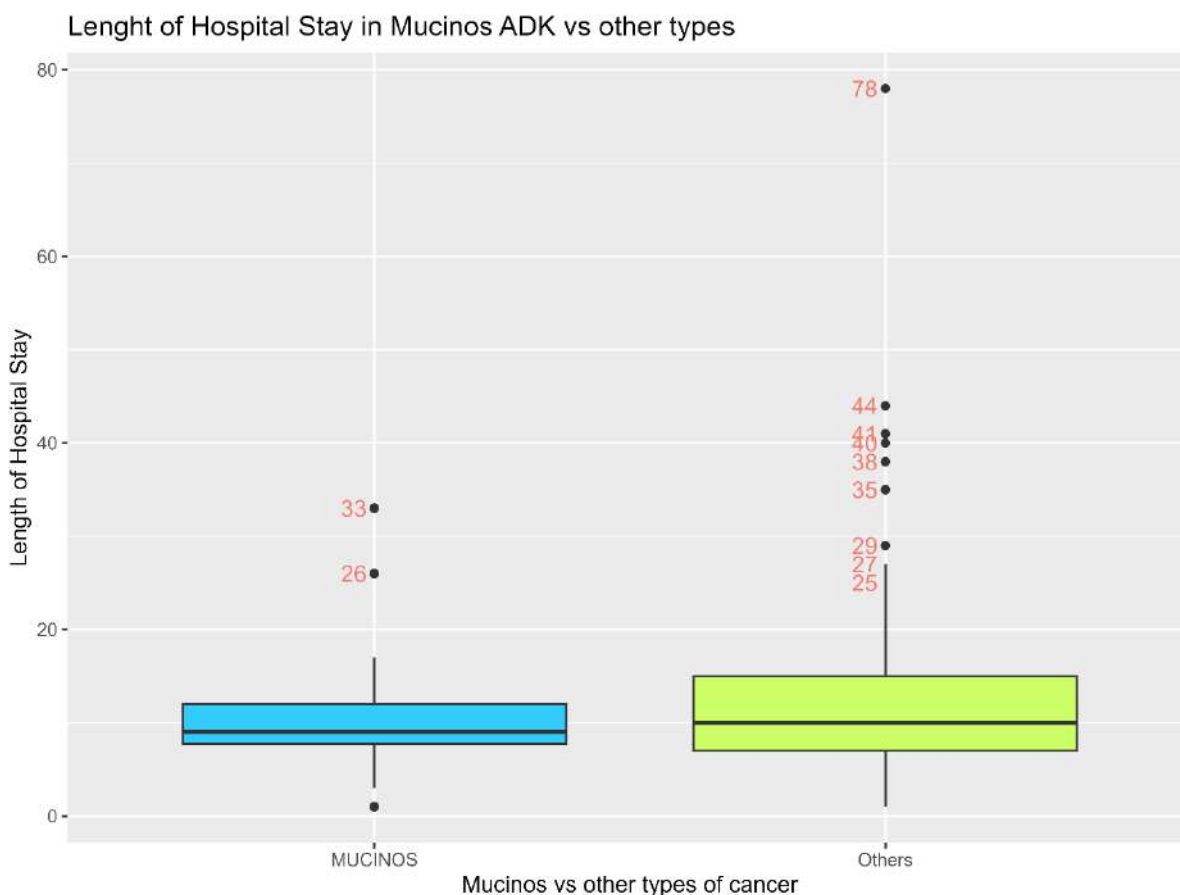


Figura 30. Boxplot reprezentând durata spitalizării între cele două grupuri.

Discuții

Acest studiu demonstrează că adenocarcinomul mucinos al colonului este asociat cu rezultate clinice distincte, incluzând o prevalență mai mare a invaziei locale și o tendință spre creșterea mortalității generale. Cu toate acestea, nu au fost observate diferențe semnificative în parametrii hematologici între cazurile de adenocarcinom mucinos și non-mucinos.

Adenocarcinomul mucinos al colonului este un subset distinct al cancerului de colon, caracterizat printr-o producție semnificativă de mucină, care poate influența atât comportamentul biologic, cât și rezultatele clinice. Comparativ cu tipurile non-mucinoase de cancer de colon, adenocarcinoamele mucinoase prezintă frecvent rezistență crescută la chimioterapia convențională, sunt diagnosticate în stadii mai avansate și au un prognostic mai puțin favorabil. Expresia diferențiată a markerilor moleculari și a căilor de semnalizare între cancerurile mucinoase și non-mucinoase oferă perspective esențiale asupra proceselor tumorigenice implicate și subliniază necesitatea unor strategii specifice de diagnostic și tratament. Astfel, înțelegerea acestor diferențe este esențială pentru îmbunătățirea managementului pacienților.

În cadrul programului Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) desfășurat între 1975 și 2016, adenocarcinomul mucinos al colonului a reprezentat aproape 39% din toate tumorile solide pe regiuni ale corpului, în timp ce tumorile solide non-hematologice, non-mucinoase, au reprezentat doar 7% din cancerile de colon. Cazurile de adenocarcinom mucinos al colonului au constituit doar 0,7% din toate cazurile regionale de adenocarcinom mucinos [431,438].

În acest studiu, care a inclus 191 de pacienți, bărbații au constituit majoritatea cazurilor, însă frecvența adenocarcinomului mucinos a fost distribuită în mod egal între sexe. Vârsta medie a pacienților a fost de aproximativ 70 de ani, ceea ce este în concordanță cu cercetările anterioare care indică faptul că acest tip de cancer afectează predominant adulții în vârstă. Intervalul de vârstă larg (38–90 de ani) subliniază faptul că atât cancerile mucinoase, cât și cele non-mucinoase pot apărea la pacienți din diverse grupe de vârstă [432-437]. Studiile arată că bărbații au un risc de deces de 4,22 ori mai mare comparativ cu femeile [436]. Un studiu recent sugerează o frecvență mai mare a adenocarcinoamelor mucinoase la pacienți de peste 65 de ani și la femei [438].

Parametrii hematologici au fost evaluați pentru tumorile mucinoase și non-mucinoase, incluzând: leucocite (WBC), limfocite (LYM), neutrofile (NEU), monocite (MONU), trombocite (PLT), hemoglobină (HGB) și hematocrit (HCT). Deși s-au observat diferențe semnificative statistice în numărul de leucocite, neutrofile și monocite, niciunul dintre acești parametri nu s-a dovedit a fi un predictor fiabil al rezultatelor clinice în această cohortă. Acest lucru este în concordanță cu studiile existente care sugerează că, deși modificările markerilor inflamatori pot reflecta procesele bolii sistemice, acestea nu prezic independent supraviețuirea sau progresia bolii.

Studiile arată că anemia feriprivă este un predictor independent al rezultatelor pe termen lung în cancerul avansat [439], fiind mai frecvent asociată cu tumorile situate în colonul drept, prezența sângelui vizibil în scaun și modificările tranzitului intestinal [440]. Alte studii arată că nivelurile de hemoglobină sunt predictorii semnificativi ai supraviețuirii fără recurență [441]. Un număr crescut de neutrofile și monocite în sângele periferic este asociat cu un prognostic slab pentru supraviețuirea generală și fără boală, în timp ce nivelurile scăzute de limfocite, eozinofile, eritrocite și hemoglobină sunt corelate cu progresia postoperatorie a bolii și decesul [438]. Cu toate acestea, niciunul dintre parametrii hematologici din acest studiu nu a demonstrat valoare predictivă, ceea ce este în concordanță cu înțelegerea actuală conform căreia aceste modificări indică boala, dar nu o prezic independent [436,441].

Conform literaturii de specialitate [432,433,435,437,438], rezultatele studiului au evidențiat că adenocarcinoamele mucinoase sunt localizate preponderent în colonul drept, având o incidență mai mare în cec și colonul ascendent. Totuși, colonul sigmoid rămâne, de asemenea, un loc frecvent de apariție [433,435,436].

Pacienții diagnosticați cu adenocarcinom non-mucinos de colon au necesitat intervenții chirurgicale de urgență mai frecvent, în principal din cauza obstrucției intestinale. În aceste cazuri, rezecțiile segmentare au fost procedura standard utilizată. Majoritatea pacienților nu au prezentat complicații semnificative și nu au necesitat reintervenții.

Analiza datelor a evidențiat o asociere semnificativă între adenocarcinomul mucinos și invazia tumorală locală ($p < 0,05$), ceea ce reflectă comportamentul agresiv al acestui subtip tumoral, raportat frecvent în literatura de specialitate [434]. Studiile anterioare au indicat că pacienții cu adenocarcinom mucinos (ADK) au o rată mai redusă de rezecție curativă comparativ cu cei diagnosticați cu ADK non-mucinos [434].

În ceea ce privește complicațiile postoperatorii, literatura sugerează că 74,2% dintre pacienți fie nu dezvoltă complicații, fie prezintă complicații minore (grad Clavien–Dindo 1 sau 2), în timp ce 25,8% dezvoltă complicații majore (grad Clavien–Dindo ≥ 3) [445]. Infecțiile asociate intervenției chirurgicale sunt cele mai frecvente, afectând 23,6% dintre pacienți, iar fistula anastomotică postoperatorie apare în 10,4% din cazuri [446]. Dehiscenta anastomotică reprezintă o complicație precoce majoră, asociată cu un risc crescut de infecție și peritonită [447].

Aceste complicații nu par a fi influențate de vârsta pacientului; însă, chirurgia de urgență și necesitatea unei reintervenții postoperatorii sunt factori de risc independenți pentru mortalitatea la 30 de zile [445]. De asemenea, pacienții cu ADK mucinos prezintă o rată de recurență locală de 23%, iar metastazele la distanță sunt raportate în 20% dintre cazuri [448,449]. Factori prognostici independenți pentru evoluția nefavorabilă includ obstrucția intestinală și tipul de creștere infiltrativă [436].

Analiza datelor a evidențiat o asociere semnificativă între adenocarcinomul mucinos și invazia tumorală locală ($p < 0,5$), ceea ce sugerează un comportament agresiv local, similar cu observațiile raportate în literatura de specialitate [434,436]. Cu toate acestea, rata globală a complicațiilor chirurgicale nu a înregistrat diferențe semnificative între subtipurile tumorale.

Adenocarcinomul mucinos (ADK) al colonului este asociat cu rate mai scăzute de supraviețuire comparativ cu pacienții cu ADK non-mucinos și cei cu carcinom colorectal. Mai exact, pacienții cu ADK mucinos prezintă rate mai reduse de supraviețuire, indiferent de distribuția tumorii [432], având o rată de supraviețuire inferioară comparativ cu pacienții cu cancer de colon non-mucinos [434]. Rata de supraviețuire la cinci ani este, de asemenea, mai mică pentru ADK mucinos [436]. După o perioadă de urmărire de 65 de luni, 83% dintre pacienții cu boală progresivă au decedat [437]. O meta-analiză a relevat că pacienții cu ADK mucinos au un risc de deces de 1,4 ori mai mare comparativ cu pacienții cu ADK non-mucinos [450], iar un studiu bazat pe populație a confirmat o rată mai scăzută de supraviețuire la cinci ani pentru pacienții cu ADK mucinos [438]. Cu toate acestea,

ADK mucinos localizat în colonul drept a prezentat o rată de supraviețuire mai bună comparativ cu cel localizat în colonul stâng [451].

Rezultatele acestui studiu indică faptul că, deși ratele mortalității în spital au fost similare între cele două grupuri, s-a observat o asociere semnificativă între adenocarcinomul mucinos și mortalitatea globală. Această constatare este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care sugerează o supraviețuire pe termen lung redusă în rândul pacienților cu acest subtip tumoral [432,434,436,450].

Biologia distinctă a tumorilor mucinoase, care poate implica invazie locală avansată, management chirurgical complex și prezentare în stadii tardive, ar putea explica acest risc crescut de mortalitate.

Astfel, în concordanță cu datele din literatura de specialitate, adenocarcinomul mucinos prezintă un prognostic mai nefavorabil comparativ cu varianta non-mucinoasă.

Durata spitalizării (LOS) după intervenția chirurgicală colorectală variază în funcție de tipul procedurii și caracteristicile pacientului. Chirurgia colorectală laparoscopică este asociată cu cele mai scăzute rate de complicații și cu o perioadă mai scurtă de spitalizare [452]. Pacienții cu adenocarcinom colorectal mucinos prezintă o durată mai redusă a spitalizării după intervenția laparoscopică comparativ cu chirurgia deschisă, deși ratele de supraviețuire fără boală la 3 și 5 ani nu sunt statistic semnificative [448,449]. Spitalizarea postoperatorie după rezecția hepatică pentru metastaze hepatice de cancer colorectal este de aproximativ 11 zile [453]. Pentru pacienții care au suferit intervenții chirurgicale pentru cancer de colon drept, durata medie a spitalizării este de 14 zile [454]. Mai mult, durata mediană a spitalizării pentru pacienții cu cancer colorectal este estimată la 13 zile, cu un maxim de 164 de zile observat la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani [445].

Rezultatele acestui studiu arată că durata medie a spitalizării este de puțin peste 12 zile, cu o variație relativ redusă în jurul acestei valori, indicând o constanță a duratei internării în rândul populației studiate. Intervalul de spitalizare a variat între 1 și 78 de zile. Aceste date sunt în concordanță cu literatura de specialitate.

Aceste rezultate subliniază complexitatea managementului adenocarcinomului mucinos. Leziunile mucinoase sunt asociate cu o invazie locală accentuată, provocări chirurgicale specifice și un risc mai mare de mortalitate globală. Aceste caracteristici sugerează necesitatea unei planificări chirurgicale mai vigilente, a unor protocoale oncologice cuprinzătoare și a unei monitorizări atente a pacienților.

Acest studiu prezintă mai multe limitări care trebuie luate în considerare la interpretarea rezultatelor:

- Design retrospectiv

- Potențial bias de confuzie: deși s-au realizat comparații între cancerul mucinos și cel non-mucinos, factori potențiali de confuzie precum vârsta, sexul, comorbiditățile și alte variabile demografice sau clinice nu au fost complet ajustate în analiza statistică.
- Studiu realizat într-o singură instituție, ceea ce poate limita generalizarea rezultatelor la alte populații sau sisteme de sănătate.
- Dimensiunea relativ redusă a grupului de adenocarcinom mucinos, care ar fi putut limita puterea statistică în detectarea diferențelor pentru anumite rezultate, cum ar fi complicațiile chirurgicale.
- Lipsa unor variabile relevante, precum markeri genetici sau moleculari, care nu au fost incluși în analiză. Aceste aspecte ar trebui luate în considerare în cercetările viitoare.
- Focus pe rezultate clinice și postoperatorii pe termen scurt, fără evaluarea ratelor de recurență și a calității vieții postoperatorii.

În ciuda acestor limitări, acest studiu oferă perspective valoroase asupra diferențelor dintre adenocarcinomul mucinos și cel non-mucinos al colonului, subliniind necesitatea unor cercetări suplimentare pentru aprofundarea acestor descoperiri.

Concluzii

Acest studiu subliniază importanța recunoașterii adenocarcinomului mucinos al colonului ca o entitate patologică distinctă. Deși rezultatele postoperatorii imediate, precum durata spitalizării și rata complicațiilor, sunt comparabile cu cele ale adenocarcinoamelor non-mucinoase, incidența mai ridicată a mortalității și tendința crescută spre invazie locală justifică necesitatea unui management multidisciplinar riguros și un follow-up atent.

În concluzie, acest studiu evidențiază diferențele clinice și chirurgicale distincte dintre adenocarcinoamele mucinoase și non-mucinoase ale colonului. Provocările specifice asociate adenocarcinomului mucinos, cum ar fi invazia locală agresivă și mortalitatea ridicată, subliniază necesitatea unor abordări terapeutice atent planificate.

Dimensiunea redusă a eșantionului studiat limitează generalizarea rezultatelor, subliniind necesitatea unor studii multicentrice de amploare pentru validarea rezultatelor și explorarea unor factori prognostici suplimentari. Studiile viitoare ar trebui să se concentreze pe identificarea biomarkerilor moleculari și a țintelor terapeutice care ar putea îmbunătăți stratificarea riscului și ghida tratamentul.

În ansamblu, rezultatele acestui studiu sunt în concordanță cu datele existente din literatură și susțin necesitatea unor strategii personalizate în managementul adenocarcinomului mucinos. Datorită particularităților sale biologice și prognosticului nefavorabil, acest subtip tumoral necesită o abordare adaptată pentru a optimiza rezultatele clinice și supraviețuirea pacienților cu cancer colorectal.

Studiul 6. Metastaze rare ale cancerului de colon

Informațiile din acest subcapitol au fost publicate anterior în revista *Frontiers in Oncology* sub licența CC BY.

Referință: Negrut RL, Cote A, Tica O, Maghiar AM. Case report: A rare case of three synchronous colon tumors with metastasis to the left inguinal lymph node. *Front Oncol.* 2025 Jan 7;14:1459620. doi: 10.3389/fonc.2024.1459620. PMID: 39839783; PMCID: PMC11747148 [455].

Scopul studiului

Tumorile colonice sincrone sunt caracterizate prin criteriile Warren și Gates [456] ca fiind prezența unor tumori multiple histologic distincte în colon, care apar la același pacient în același timp sau într-un interval de 6 luni [457]. Această patologie este considerată a fi rară, deși studiile recente arată o prevalență în creștere, atingând acum până la 17% [457,458]. Tratamentul principal pentru tumorile colonice sincrone este rezecria chirurgicală [459]. Literatura existentă confirmă că, cancerul colorectal sincron are o predominanță masculină, fără un motiv evident pentru această entitate [460,461]. Un studiu retrospectiv de mare amploare publicat în 2017, realizat între iulie 2003 și decembrie 2010 pe pacienții cu cancer colorectal sincron care au beneficiat de tratament chirurgical, a evidențiat faptul că, cancerul colonului sincron este diferit de cancerul cu localizare unică, în ceea ce privește demografia pacienților, localizarea tumorii și caracteristicile patologice, necesitând un plan de tratament chirurgical diferit, care poate fi împărțit în mai multe rezecrii segmentare sau o rezecrie extinsă [462]. Prin compararea celor două metode chirurgicale, s-a identificat că două rezecrii segmentare sunt mai potrivite [463].

Însă, și mai rară este apariția tumorilor colonice sincrone care implică două subtipuri histopatologice distincte combinate cu metastaze ganglionare inghinale contralaterale. Articolul prezintă un caz de trei tumori sincrone localizate în colonul drept cu metastaze ganglionare inghinale contralaterale, ceea ce pune sub semnul întrebării înțelegerea convențională a căilor de metastazare și subliniază necesitatea reconsiderării strategiilor terapeutice în astfel de cazuri.

Material și metodă

Descrierea Cazului

Un bărbat de 66 de ani cu diabet de tip II și afecțiuni cardiace se prezintă la Departamentul de Urgență (UPU) acuzând dureri în regiunea inghinală stângă. Examenul clinic local arată o masă tumorală în regiunea inghinală stângă dureroasă atât în repaus, cât și la palpate, și care nu putea fi redusă prin metoda standard manuală cunoscută sub numele de „manevră de taxis”. Diagnosticul prezumtiv a fost hernie inghinală strangulată. S-a efectuat o ecografie de urgență (US), dar rezultatele au fost neconcludente. Analizele de sânge au arătat că pacientul avea anemie (niveluri scăzute de hemoglobină, 8,53 g/dl) și niveluri ușor scăzute de proteine (hipoproteinemie, cu proteină totală la 5,2 g/dl). Ca pas următor, s-a decis asupra efectuării intervenției chirurgicale.

În timpul intervenției, după realizarea unei incizii în regiunea inghinală stângă, s-a descoperit o masă tumorală de aproximativ 8 cm pe 6 cm. Formațiunea era fermă la atingere și se extindea adânc în țesuturile înconjurătoare. Tumora a fost îndepărtată chirurgical, iar examenul histopatologic ulterior a indicat o proliferare tumorală cu zone de necroză extinsă, fiind interpretată ca o metastază a unui adenocarcinom de grad scăzut provenit din tractul digestiv. Pacientul nu s-a întors pentru îngrijiri ulterioare și nici nu și-a ridicat rezultatele de la anatomie patologică.

Trei luni mai târziu, pacientul a revenit la Unitatea de Primire Urgențe (UPU) cu simptome de dureri abdominale inferioare, pierdere în greutate (15 kg în decurs de patru luni), greață. A fost internat la Departamentul de Gastroenterologie unde s-au efectuat esofagogastroduodenoscopie și colonoscopie, alături de o altă ecografie. Ecografia a arătat mișcare lentă și distensie a intestinului subțire. Endoscopia digestivă superioară (EDS) a relevat inflamație în secțiunea D2 a duodenului, iar o biopsie a confirmat inflamația cronică. Colonoscopia a identificat o obstrucție colonică în colonul transvers care nu a putut fi trecută cu endoscopul. Pacientul a fost preluat de Departamentul de Chirurgie Generală pentru intervenție chirurgicală de urgență din cauza obstrucției intestinale. O radiografie abdominală simplă efectuată înainte de operație a confirmat prezența mai multor niveluri hidroaerice, indicând un blocaj, dar fără semne de aer liber în cavitatea abdominală. Din cauza insuficienței renale acute, nu s-a putut efectua o scanare CT.

Pacientul a fost supus unei intervenții chirurgicale de urgență, printr-o incizie mediană supra-subombilicală. La inspecția cavității abdominale s-a constatat că intestinul subțire era dilatat; la nivelul cecului s-a găsit o tumoră de 6/5 cm, cu formă neregulată și textură fermă. Mai departe, în timpul examinării colonului, s-a descoperit o altă tumoră de 9 cm cu același aspect macroscopic și textură. Nu au fost semne vizibile de invazie directă a peretelui abdominal sau de răspândire a cancerului la alte organe. S-a efectuat o hemicolectomie dreaptă extinsă cu anastomoză ileocolică termino-laterală utilizând sutură manuală într-un singur strat.

Raportul histopatologic arată 3 tumori sincrone, toate fiind îndepărtate cu margini de rezecție libere (atât la capetele proximal și distal, cât și la marginea de rezecție neperitonealizată):

1. Tumora din cec măsoară 60 mm în cel mai mare diametru și avea un component mucinos de peste 55%; a invadat țesuturile înconjurătoare ale colonului (pT3) și prezenta necroză tumorală de 30%.

A invadat vasele de sânge și ganglionii limfatici apropiați, cu 2 ganglioni pozitivi din 14 recoltați. (pT3N1bG3L1R0). Prezentate în **Figura 31 A, B**.

2. A două tumoră din cec avea 40 mm și prezenta caracteristici histologice sugestive pentru carcinom intraepitelial (pTis). **Figura 31 C, D**.

3. A treia tumoră era localizată în colonul transvers, cu un model histologic de carcinom cu celule în inel cu pecete (pT3), cu necroză intratumorală extinsă și cu 19 ganglioni pozitivi din 24 recoltați. De asemenea, s-au observat creștere tumorală extranodală, invazie limfatică și perineurală (pT3N2bG3L1Pn1). **Figura 31 E, F**.

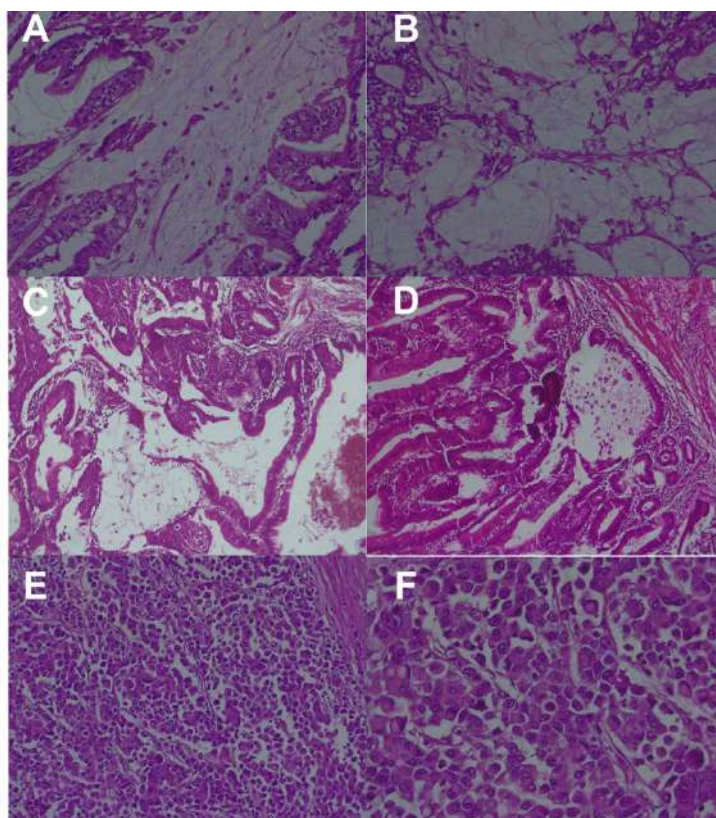


Figura 31. Rezultatele histopatologice; A: Colorare Hematoxilină-Eozină, 20X: Tumoră A cu caracteristici ale adenocarcinomului mucinos cecal, diferențiat moderat până la slab; B: Colorare Hematoxilină-Eozină, 20X: Tumoră cecală A cu bălți de mucină în care celulele tumorale plutesc, înconjurate de septuri fibroase; C: Colorare Hematoxilină-Eozină, 10X: Tumoră cecală B cu caracteristici ale adenocarcinomului intramucosal; D: Colorare Hematoxilină-Eozină, 20X: Tumoră cecală B arată glande tumorale în stromă inflamatorie cu semne de malignitate în situ; E: Colorare Hematoxilină-Eozină, 20X: Tumoră din colonul transvers cu caracteristici ale carcinomului cu celule în inel cu pecete invadând țesutul pericolic; F: Colorare Hematoxilină-Eozină, 40X: Tumora din colonul transvers arată celule „inel cu pecete” discoezive în componentă extramurală.

Pacientul a avut o recuperare favorabilă și a fost externat o săptămână mai târziu. Cu toate acestea, nu s-a prezentat la programările de control în următoarele 8 luni.

La opt luni postoperator, pacientul s-a prezentat din nou la UPU din cauza recurenței tumorii inghinale, care avea țesut necrotic și puroi. O scanare CT a relevat o masă necrotică expansivă cu cavități pline de aer și o întrerupere a continuității pielii în regiunea inghinală stângă, cu un diametru de 4.6/15 cm, care cuprinde fasciculul vascular femural comun și emergența arterei femurale și se extinde și spre mușchiul pectineu și segmentul distal al mușchiului iliac, având aspect infiltrativ. Scanarea a mai arătat blocuri de ganglioni necrotici în jurul aortei, de-a lungul pachetelor vasculare iliace și comune bilaterale, cu diametre de până la 25/35 mm. Scanarea CT este prezentată în **Figura 32 A,B,C**.

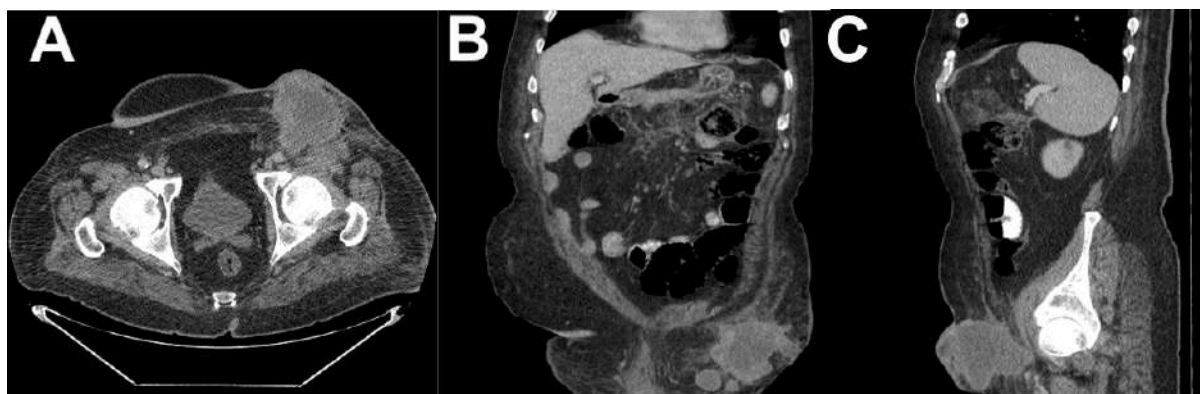


Figura 32. Scanare CT a masei inghinale stângi; A: Vedere pe plan axial; B: Plan coronal; C: Vedere pe plan sagital;

Având în vedere răspândirea extensivă a bolii, starea pacientului a fost considerată inoperabilă, iar acesta a fost trimis la departamentul de oncologie pentru gestionarea ulterioară.

Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și a fost aprobat de Consiliul de Revizuire Instituțională și Comitetul de Etică al Spitalului Clinic de Urgență Bihor (15485/17.05.2024 și 15319/16.05.2024, respectiv 29715/09.12.2021,29690/08.12.2021) și de Comisia de Etică a Cercetării a Facultății de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea (CEFME/01 din 22.01.2022 și anexa).

Rezultate și discuții

Conform Globocan, în România, în 2022, cancerul colorectal ocupă locul 1 în incidență (13.541 cazuri, 12,9%) și locul doi în mortalitate (7.381, 13,1%) [463]. Prevalența tumorilor sincron variază de la 1,1% la 8,1% [461]. Cu toate acestea, după o scurtă căutare în literatură, s-a constatat că există cazuri extrem de rare de tumori colice care pot determina metastaze în ganglionii inghinali. Siturile obișnuite pentru metastazele cancerului colorectal includ ficatul și plămâni, dar câteva cazuri au raportat răspândirea la locuri rare precum splină, mușchiul, inima, ganglionii limfatici inghinali [464-469].

În acest caz, dezvoltarea a trei tumori colonice sincrone, însoțite de metastază într-un ganglion limfatic inghinal, reprezintă o prezentare atipică. Căile prin care cancerul de colon se poate răspândi în ganglionii limfatici inghinali sunt incerte și nu sunt bine înțelese, ceea ce face acest caz deosebit de remarcabil. Spre deosebire de cazurile tipice în care răspândirea limfatică a cancerului de colon urmează arterele mezenterică superioară și inferioară, acest caz sugerează o cale alternativă, posibil prin peretele abdominal. Mecanismul precis rămâne incert și necesită investigații suplimentare.

Revizuire a Literaturii

O căutare a literaturii în baza de date Web of Science și prin referințele citate în articolele relevante a relevat faptul că există doar alte 10 cazuri prezentate în literatură de metastaze în ganglionii limfatici inghinali rezultate din carcinomul colonic. Aceste cazuri, rezumate în **Tabelul 61**, oferă informații despre variabilitatea siturilor tumorale, a histologiei și a posibilelor căi metastatice.

Tabelul 61. Cazuri publicate în literatură cu carcinom de colon și metastaze la ganglionii limfatici inghinali

Autor	Anul Publicării	Gen	Localizare tumorală	Partea pe care se află adenopatia	Stadiu pTNM	Tip histopatologic
Taro Tanabe et al. [470]	2019	Feminin	Colon Sigmoid	Bilateral	pT3N2bM1	Bine diferențiat adenocarcinom
Kammoun Neirouz et al. [471]	2024	Masculin	Colon Ascendent	Dreapta	pT3N1aM0	Bine diferențiat adenocarcinom
Ioane McGraw [472]	2011	Masculin	Colon Rectosigmoid	Dreapta	Nu e menționat	Moderat diferențiat carcinom colonic invaziv
Ahmed M. Alzahrani et al. [473]	2020	Masculin	Flexura splenică	Dreapta	Nu e menționat	Moderat diferențiat adenocarcinom mucinos
Yuki Kintaro, et al. [474]	2017	Feminin	Colon Ascendent	Dreapta	T3N0M1	Bine diferențiat adenocarcinom
Adolfo Pisanu, et al. [475]	2011	Masculin	Colon Sigmoid	Stânga	pT4N1M0	Adenocarcinom
Abdul Hakeem, et al. [476]	2009	Feminin	Cec	Stânga	pT3N2M1	Moderat diferențiat adenocarcinom
Masayasu Hara, et al. [477]	2012	Masculin	Cec	Dreapta	T4N1M0	Carcinom Mucinos

Masayoshi Iwamoto, et al. [478]	2014	Feminin	Colon Sigmoid (colostomie după tumora de rect benigna)	Stânga	T4N0M1	Moderat Diferențiat adenocarcinom
YongYou Wu, et al. [479]	2009	Masculin	Flexura hepatică	Bilateral	Nu e menționat	Adenocarcinom

Cazul prezentat de Taro Tanabe et al. se concentrează pe un caz rar de metastază la ganglionii limfatici inghinali provenită din cancerul sigmoidian, dezvoltată la 3 ani după tratamentul chirurgical și chimioterapie. Ei menționează că metastazele la ganglionii limfatici inghinali sunt neobișnuite din cauza tiparelor tipice de răspândire limfatică a cancerului de colon, care urmează arterele mezenterică superioară sau inferioară. Ei sugerează faptul că, calea pentru acest caz a pornit de la metastazele de pe peretele abdominal [470].

Kammoun Neirouz et al. au raportat un caz rar de metastază izolată la ganglionii limfatici inghinali dintr-un adenocarcinom al colonului ascendent la un pacient de 76 de ani, depistată la doi ani după tratament (chirurgie și chimioterapie adjuvantă), menționând că acest tip de metastază este extrem de neobișnuit din cauza traseului drenajului limfatic al colonului [471].

Sloane McGraw et al. au publicat un caz de adenocarcinom de colon cu metastaze bilaterale inghinale. Articolul teoretizează că răspândirea ar fi putut fi facilitată de formațiuni vasculare postoperatorii sau prin implicarea peretelui abdominal anterior prin micrometastaze [472].

Ahmed M. Alzahrani și Abdulaziz Alshehri au prezentat un caz de carcinom al flexurii splenice cu multiple leziuni focale splenice, multiple depozite peritoneale și o metastază inghinală pe partea dreaptă, acesta fiind primul caz care provine din flexura splenică [473].

Un alt raport de caz prezentat în literatură de Yuki Kintaro et al. este al unui pacient cu o tumoră situată la nivelul colonului ascendent cu metastază limfatică inghinală dreaptă fără dovezi de metastaze la ganglionii limfatici regionali sau de depozite tumorale extramurale, concluzionând că sunt necesare mai multe cazuri similare pentru a clarifica eficient un tratament pentru astfel de cazuri [474].

Articolul publicat de Adolfo Pisanu et al. prezintă un caz rar de metastază izolată la ganglionii limfatici inghinali descoperită la 33 de luni după operația pentru adenocarcinom sigmoidian care invadează peretele abdominal și ganglionii limfatici adiacenți ai colonului. Autorii sugerează că răspândirea ar fi fost printr-o cale limfatică de-a lungul arterei epigastrice inferioare stângi datorită invaziei inițiale a peretelui abdominal [475].

Abdul Hakeem et al. discută un caz rar de tumoră de cec cu infiltrare în țesutul adipos peritoneal adiacent și o metastază limfatică inghinală stângă mare, menționând că metastazele la

ganglionii din zona inghinală unilaterală sau contralaterală sunt un fenomen rar, subliniind necesitatea de a lua în considerare prezentările atipice ale neoplaziilor în diagnosticul diferențial al limfadenopatiei inghinale. Conform cunoștințelor autorilor, până în anul 2009, nu au fost raportate în literatură cazuri de metastazare a cancerului cecal la nivelul ganglionilor inghinali [476].

Raportul de caz prezentat de Masayasu Hara et al. arată prezența unei metastaze limfatice inghinale dezvoltată la trei ani după operația pentru cancer de cec cu invazie a peretelui abdominal, sugerând că fluxul limfatic din peretele abdominal ar putea fi o cale posibilă pentru metastaza la ganglionii inghinali [477].

Masayoshi Iwamoto et al. prezintă un caz unic de metastază inghinală de la un adenocarcinom apărut la locul unei colostomii, localizată pe colonul sigmoid la un pacient cu rezecție rectală abdominoperineală efectuată cu 27 de ani mai devreme pentru o formațiune tumorală benignă a rectului [478].

Yong-You Wu et al. discută un caz de carcinom al colonului drept cu un nodul Sister Mary Joseph și metastaze limfatice inghinale, discutând mecanismele potențiale pentru această formă neobișnuită de metastază cutanată și abordând apariția neobișnuită a metastazelor cancerului de colon la ganglionii limfatici inghinali, având în vedere caracteristicile anatomice și modelele de drenaj limfatic [479].

Cazul prezentat în această lucrare, în conjuncție cu cele 10 cazuri din literatură, subliniază importanța recunoașterii rutelor metastatice atipice, cum ar fi implicarea ganglionilor limfatici inghinali în cancerul de colon, sugerând că ar trebui să luăm în considerare evaluări diagnostice mai largi în cazuri similare, ceea ce ar putea duce la detectarea mai devreme a acestei metastaze atipice. Cercetări suplimentare asupra biologiei tumorilor și mecanismelor de metastază sunt necesare pentru a înțelege cum se răspândesc celulele canceroase la aceste locuri atipice. Înțelegerea acestor mecanisme ar putea dezvălui noi ținte pentru intervenția terapeutică și strategiile de prevenire, îmbunătățind prognosticul pacienților.

Concluzii

Acest caz și cazurile prezentate în literatură confirmă faptul că pot exista căi de răspândire a cancerului care nu sunt identificate sau sunt mai puțin înțelese. Acest lucru ar putea implica faptul că, în anumite condiții, celulele canceroase pot găsi rute alternative de diseminare, cum ar fi implicarea căii hipogastrice și a nodurilor de-a lungul grupurilor iliace externe, iliace comune și paraaortice, conducând la situri metastatice neobișnuite, precum ganglionii limfatici inghinali. După cunoștințele noastre, acesta este primul caz de trei tumori sincrone ale colonului (cec și colon transvers) cu metastaze la nivelul ganglionilor limfatici inghinali contralaterali prezentat în literatură.

Domeniile viitoare de cercetare ar trebui să se concentreze pe investigarea mecanismelor care permit celulelor cancerului colorectal să se răspândească prin alte rute atipice, cum ar fi calea hipogastrică, și să stabilească protocoale de tratament pentru aceste cazuri rare. Prin realizarea de studii comparative la scară largă între metastazele tipice și atipice în cancerul de colon s-ar putea clarifica factorii care influențează răspândirea către zone rare, cum ar fi ganglionii limfatici inghinali.

Credem că acest caz ar putea inspira cercetări asupra modalităților inovatoare de tratament, conducând la strategii îmbunătățite de management pentru cancerul metastatic cu răspândire atipică.

Concluzii

Această lucrare a avut ca obiectiv optimizarea metodelor de diagnostic și tratament în patologia neoplazică a colonului, oferind o analiză aprofundată a provocărilor actuale și a progreselor în domeniu. Rezultatele obținute contribuie atât la îmbogățirea literaturii de specialitate, cât și la îmbunătățirea practicii clinice, evidențiind modalități de creștere a eficacității strategiilor terapeutice.

1. **Eficiența abordării minim invazive**

Chirurgia minim invazivă s-a dovedit a fi superioară chirurgiei deschise prin reducerea complicațiilor postoperatorii și accelerarea procesului de recuperare. Această metodă asigură rezultate oncologice comparabile cu chirurgia deschisă, garantând margini de rezecție libere și o limfadenectomie adecvată.

Chirurgia robotică a demonstrat eficacitate similară celei laparoscopice, oferind avantaje semnificative în cazurile complexe, datorită preciziei sporite și vizibilității îmbunătățite. Cu toate acestea, costurile ridicate și timpul operator prelungit rămân factori limitativi în adoptarea pe scară largă a acestei tehnici.

Prin urmare, abordarea minim invazivă este recomandată ori de câte ori este fezabilă, pentru a maximiza beneficiile terapeutice.

2. **Impactul chirurgiei electivă asupra rezultatelor postoperatorii**

Intervențiile chirurgicale electivă sunt asociate cu o rată redusă a complicațiilor intraoperatorii și postoperatorii, în comparație cu intervențiile realizate în regim de urgență. Acest aspect subliniază necesitatea diagnosticării precoce a cancerului de colon, prevenind astfel prezentările tardive care necesită tratament de urgență, adesea asociat cu un prognostic nefavorabil.

3. **Utilitatea raportului trombocite-limfocite (PLR) în evaluarea agresivității tumorale**

Studiul a evidențiat o corelație semnificativă între valoarea PLR și agresivitatea tumorală, reflectată prin dimensiunea tumorală și invazia ganglionară. Astfel, PLR poate reprezenta un biomarker suplimentar în stadializarea bolii și în monitorizarea răspunsului terapeutic, fiind un instrument accesibil și ușor de implementat în practica clinică.

4. **Microbiomul oral și corelația sa cu neoplasmul colonic**

Analiza microbiomului oral a evidențiat corelații semnificative între anumiți patogeni orali și cancerul colorectal. Studiile au demonstrat potențialul microbiomului oral ca biomarker pentru diagnosticul precoce și evaluarea prognosticului. De exemplu, specii

bacteriene precum *Fusobacterium nucleatum* sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare și progresie a cancerului de colon.

Intervențiile menite să moduleze microbiomul oral ar putea avea un impact benefic în prevenirea cancerului colorectal. Cu toate acestea, pentru validarea utilizării PLR și a microbiomului oral ca biomarkeri de prognostic, sunt necesare studii de cohortă pe eșantioane mari.

5. **Adenocarcinomul mucinos – un subtip cu prognostic rezervat**

Adenocarcinomul mucinos prezintă particularități clinico-patologice distincte și este asociat cu o supraviețuire mai redusă comparativ cu adenocarcinomul non-mucinos. Acest subtip tumoral necesită o stadializare atentă și planuri terapeutice adaptate caracteristicilor sale histologice și moleculare, pentru a optimiza strategiile de tratament și a îmbunătăți prognosticul pacienților.

6. **Localizările atipice ale metastazelor în cancerul colorectal**

Metastazele cu localizări atipice reprezintă o provocare diagnostică semnificativă, necesitând colaborare multidisciplinară și strategii terapeutice personalizate. Utilizarea metodelor imagistice avansate este esențială pentru detectarea acestor metastaze, iar planificarea tratamentului oncologic și chirurgical trebuie adaptată fiecărui caz în parte.

Limitări ale studiului și direcții viitoare

Limitările acestei lucrări derivă din faptul că datele analizate provin din eșantioane specifice, iar dimensiunea populației studiate este relativ redusă. Prin urmare, validarea rezultatelor necesită studii multicentrice extinse. Cercetările viitoare ar trebui să exploreze identificarea unor biomarkeri moleculari cu valoare prognostică, precum și integrarea acestora în ghidurile clinice pentru stadializarea și tratamentul cancerului colorectal.

În concluzie, această lucrare subliniază importanța integrării factorilor de prognostic în practica clinică, personalizarea strategiilor terapeutice și utilizarea tehnologiilor avansate pentru optimizarea tratamentului pacienților cu cancer de colon. Implementarea acestor abordări ar putea îmbunătăți semnificativ supraviețuirea și calitatea vieții pacienților. Prin analiza detaliată a strategiilor moderne de diagnostic și tratament, această lucrare contribuie la îmbunătățirea managementului cancerului colorectal. Rezultatele obținute pot facilita luarea deciziilor terapeutice personalizate și poate contribui la dezvoltarea unor protocoale optimizate de tratament.

Bibliografie

1. Papilian, V. (2011). Anatomia omului. Volumul II: Splanhnologia (Ediția a XII-a revizuită integral de Prof. Univ. Dr. Ion Albu). Editura ALL.
2. Bolintineanu, S. (2018). Anatomia omului, Volumul II – Cavitatea abdomino-pelvină. Editura Victor Babeș, Timișoara.
3. Mogoș, G., & Ianculescu, A. (1984). Compendiu de anatomie și fiziologie. Editura Științifică.
4. Kahai, P., Mandiga, P., Wehrle, C. J., et al. (2023). Anatomy, Abdomen and Pelvis: Large Intestine. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/>
5. Bazira, P. J. (2023). Anatomy of the caecum, appendix, and colon. *Surgery (Oxford)*, 41(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2022.11.003>
6. Ranga, V. (2002). Anatomia omului Vol. II, Tubul digestiv abdominal și glandele anexe: Splina. Editura CERMAPRINT.
7. Motoc, A. (2018). Anatomia Omului, Volumul 1: Embriologie. Editura Victor Babeș.
8. Mann, M. R., Kawzowicz, M., Komosa, A. J., Sherer, Y. M., Łazarz, D. P., Loukas, M., Tubbs, R. S., & Pasternak, A. (2021). The marginal artery of Drummond revisited: A systematic review. *Translational Research in Anatomy*, 24, 100118. <https://doi.org/10.1016/j.tria.2021.100118>
9. Popescu, R. (2017). Anatomia laparoscopică a colonului. LapCo România. Retrieved from <https://arce.ro/wp-content/uploads/2023/10/Anatomia-laparoscopica-a-colonului.pdf>
10. Meyers, M. A. (1976). Griffiths' point: Critical anastomosis at the splenic flexure. Significance in ischemia of the colon. *AJR American Journal of Roentgenology*, 126(1), 77-94. <https://doi.org/10.2214/ajr.126.1.77>
11. Nguyen, N. H., Vu, X. V., Nguyen, V. Q., Nguyen, T. H., Du Nguyen, H., Luong, T. H., Nguyen, T. K., & Nguyen, H. H. (2023). Bach Mai Procedure for complete mesocolic excision, central vascular ligation, and D3 lymphadenectomy in total laparoscopic right hemicolectomy: A prospective study. *World Journal of Surgical Oncology*, 21(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03026-5>
12. Angelescu, N. (1997). Patologie chirurgicală pentru admitere în rezidențiat, Volumul 1. Editura Celsius, București.
13. Angelescu, N. (2003). *Tratat de patologie chirurgicală (Vol. I & II)*. Editura Medicală.
14. Popescu, I. (2015). *Tratat de chirurgie – Chirurgie Generală, Volumul VIII*. Editura Academiei Române, București.
15. Haenszel, W., & Kurihara, M. (1968). Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 40(1), 43-68. PMID: 5635018.
16. Ahmed, F. E. (2004). Effect of diet, lifestyle, and other environmental/chemopreventive factors on colorectal cancer development, and assessment of the risks. *Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 22(2), 91-147. <https://doi.org/10.1081/LESC-200038263>.
17. Park, Y., Hunter, D. J., Spiegelman, D., Bergkvist, L., Berrino, F., van den Brandt, P. A., Buring, J. E., Colditz, G. A., Freudenheim, J. L., Fuchs, C. S., Giovannucci, E., Goldbohm, R. A., Graham, S., Harnack, L., Hartman, A. M., Jacobs, D. R. Jr., Kato, I., Krogh, V., Leitzmann, M. F., Smith-Warner, S. A. (2005). Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: A pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*, 294(22), 2849-2857. <https://doi.org/10.1001/jama.294.22.2849>.
18. Ryan-Harshman, M., & Aldoori, W. (2007). Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. *Canadian Family Physician*, 53(11), 1913-1920. PMID: 18000268; PMCID: PMC2231486.
19. Bidoli, E., Franceschi, S., Talamini, R., Barra, S., & La Vecchia, C. (1992). Food consumption and cancer of the colon and rectum in northeastern Italy. *International Journal of Cancer*, 50(2), 223-229. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910500211>.
20. Heineman, E. F., Zahm, S. H., McLaughlin, J. K., & Vaught, J. B. (1994). Increased risk of colorectal cancer among smokers: Results of a 26-year follow-up of US veterans and a review. *International Journal of Cancer*, 59(6), 728-738. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910590603>.

21. Slattery, M. L., Potter, J. D., Friedman, G. D., Ma, K. N., & Edwards, S. (1997). Tobacco use and colon cancer. *International Journal of Cancer*, 70(3), 259-264. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19970127\)70:3<259::aid-ijc2>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19970127)70:3<259::aid-ijc2>3.0.co;2-w). Erratum in: *International Journal of Cancer*, 71(4), 706. PMID: 9033624.
22. Terry, P. D., Miller, A. B., & Rohan, T. E. (2002). Prospective cohort study of cigarette smoking and colorectal cancer risk in women. *International Journal of Cancer*, 99(3), 480-483. <https://doi.org/10.1002/ijc.10364>. PMID: 11992421.
23. National Cancer Institute. (2024). Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®)—Health Professional Version. National Cancer Institute. Retrieved from <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq>.
24. Bhattacharya, P., Leslie, S. W., & McHugh, T. W. (2024). Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) [Updated June 8, 2024]. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096/>.
25. Dinarvand, P., Davaro, E. P., Doan, J. V., Ising, M. E., Evans, N. R., Phillips, N. J., Lai, J., & Guzman, M. A. (2019). Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 143(11), 1382-1398. PMID: [Available in PubMed].
26. Menon, G., Carr, S., & Kasi, A. (2024). Familial Adenomatous Polyposis. [Updated May 5, 2024]. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/>.
27. Lynch, H. T., Smyrk, T., McGinn, T., Lanspa, S., Cavalieri, J., Lynch, J., Slominski-Castor, S., Cayouette, M. C., Priluck, I., & Luce, M. C. (1995). Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer*, 76(12), 2427-2433. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951215\)76:12<2427::aid-cnrcr2820761205>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951215)76:12<2427::aid-cnrcr2820761205>3.0.co;2-b). PMID: 8625067.
28. Butler, J., Healy, C., Toner, M., & Flint, S. (2005). Gardner Syndrome—Review and Report of a Case. *Oral Oncology Extra*, 41(2), 89-92.
29. Chung, H. J., Oh, S. T., Kim, J. G., & Kang, W. K. (2012). Turcot Syndrome: A Case Report in an Unsuspected Setting. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(2), 411-414. ISSN: 1091-255X. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1698-0>.
30. Curia, M. C., Catalano, T., & Aceto, G. M. (2020). MUTYH: Not just polyposis. *World Journal of Clinical Oncology*, 11(7), 428-449. <https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i7.428>. PMID: 32821650; PMCID: PMC7407923.
31. Yamagishi, H., Kuroda, H., Imai, Y., & Hiraishi, H. (2016). Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chinese Journal of Cancer*, 35, 4. <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0066-y>. PMID: 26738600; PMCID: PMC4704376.
32. Rustgi, A. K. (2007). The genetics of hereditary colon cancer. *Genes & Development*, 21, 2525–2538. <https://doi.org/10.1101/gad.1593107>.
33. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Retrieved from <https://gco.iarc.who.int/today>. Accesat în 28 Septembrie 2024.
34. Global Cancer Observatory. (2024). Romania Fact Sheet. International Agency for Research on Cancer. Retrieved from <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/642-romania-fact-sheet.pdf>. Accesat în 28 Septembrie 2024.
35. Global Cancer Observatory. (2024). Cancer Today: Pie Chart Visualization for Colon Cancer. International Agency for Research on Cancer. Retrieved from https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?cancers=8&types=0&sexes=0&palette=RdPu&mode=cancer&group_populations=1&populations=642&group_CCR=0. Accesat în 28 Septembrie 2024.
36. World Health Organization (WHO). (2024). Global Cancer Observatory - Cancer Tomorrow. Retrieved from <https://gco.iarc.who.int/tomorrow/en/dataviz/isotype>. Accesat în 28 Septembrie 2024.

37. The Wilde Medal and Lecture of the Manchester Literary and Philosophical Society. (1901). *British Medical Journal*, 1(2104), 1027–1028. PMID: 20759584; PMCID: PMC2400860.
38. Li, J., Jia, H., Cai, X., Zhong, H., Feng, Q., Sunagawa, S., et al. (2014). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*, 32(8), 834–841. <https://doi.org/10.1038/nbt.2942>. Epub 2014 Jul 6. PMID: 24997786.
39. Dupont, H. L., Jiang, Z. D., Dupont, A. W., & Utay, N. S. (2020). The intestinal microbiome in human health and disease. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 131, 178–197. PMID: 32675857; PMCID: PMC7358474.
40. Cani, P. D. (2018). Human gut microbiome: Hopes, threats, and promises. *Gut*, 67(9), 1716–1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29934437; PMCID: PMC6109275.
41. Ahn, J., Sinha, R., Pei, Z., Dominianni, C., Wu, J., Shi, J., et al. (2013). Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(24), 1907–1911. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt300>. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24316595; PMCID: PMC3866154.
42. Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>.
43. Yu, J., Feng, Q., Wong, S. H., Zhang, D., Liang, Q. Y., Qin, Y. W., et al. (2017). Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*, 66(1), 70. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309800>.
44. Chen, W., Liu, F., Ling, Z., Tong, X., & Xiang, C. (2012). Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One*, 7(6), e39743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039743>.
45. Wang, T., Cai, G., Qiu, Y., Fei, N., Zhang, M., Pang, X., et al. (2012). Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME Journal*, 6(2), 320–329. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.109>.
46. Coker, O. O., Nakatsu, G., Dai, R. Z., Wu, W. K. K., Wong, S. H., Ng, S. C., et al. (2019). Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut*, 68(4), 654–662. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317178>.
47. Kim, J., & Lee, H. K. (2022). Potential role of the gut microbiome in colorectal cancer progression. *Frontiers in Immunology*, 12, 807648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.807648>. PMID: 35069592; PMCID: PMC8777015.
48. Gupta, A., Madani, R., & Mukhtar, H. J. (2010). *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumor. *Colorectal Disease*, 12(3), 164–171. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01814.x>.
49. Srivastava, A., Walter, N., & Atkinson, P. (2010). *Streptococcus bovis* infection of total hip arthroplasty in association with carcinoma of the colon. *Journal of Surgical Orthopaedic Advances*, 19(2), 125–128.
50. Biarc, J., Nguyen, I. S., Pini, A., Gosse, F., Richert, S., Thierse, D., et al. (2004). Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis*). *Carcinogenesis*, 25(8), 1477–1484. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh091>.
51. Rubinstein, M. R., Wang, X., Liu, W., Hao, Y., Cai, G., & YWJCh, H. (2013). *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its Fada adhesin. *Cell Host & Microbe*, 14(2), 195–206. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.012>.
52. Castellarin, M., Warren, R. L., Freeman, J. D., Dreolini, L., Krzywinski, M., Strauss, J., et al. (2012). *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Research*, 22(2), 299–306. <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>.
53. Ye, X., Wang, R., Bhattacharya, R., Boulbes, D. R., Fan, F., Xia, L., et al. (2017). *Fusobacterium nucleatum* subspecies *animalis* influences proinflammatory cytokine expression and monocyte activation in human colorectal tumors. *Cancer Prevention Research (Philadelphia)*, 10(7), 398–409. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0178>.

54. Gur, C., Ibrahim, Y., Isaacson, B., Yamin, R., Abed, J., Gamliel, M., et al. (2015). Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*, 42(2), 344–355. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.01.010>.
55. Wang, X., Allen, T. D., May, R. J., Lightfoot, S., Houchen, C. W., & Huycke, M. (2008). *Enterococcus faecalis* induces aneuploidy and tetraploidy in colonic epithelial cells through a bystander effect. *Cancer Research*, 68(23), 9909–9917. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1551>.
56. Huycke, M. M., & Moore, D. R. (2002). In vivo production of hydroxyl radical by *Enterococcus faecalis* colonizing the intestinal tract using aromatic hydroxylation. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(6), 818–826. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00977-2](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00977-2).
57. Evans, M. D., Dizdaroglu, M., & Cooke, M. S. (2004). Oxidative DNA damage and disease: Induction, repair, and significance. *Mutation Research*, 567(1), 1–61. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2003.11.001>.
58. Nouri, R., Hasani, A., Shirazi, K. M., Alivand, M. R., Sepehri, B., Sotoudeh, S., Hemmati, F., Fattahzadeh, A., Abdinia, B., & Rezaee, M. A. (2021). Mucosa-associated *Escherichia coli* in colorectal cancer patients and control subjects: Variations in the prevalence and attributing features. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2021, 2131787.
59. Ionescu, V. A., Gheorghe, G., Georgescu, T. F., Buica, V., Catanescu, M.-S., Cercel, I.-A., Budeanu, B., Budan, M., Bacalbasa, N., & Diaconu, C. (2024). Exploring the role of the gut microbiota in colorectal cancer development. *Gastrointestinal Disorders*, 6(2), 526–537. <https://doi.org/10.3390/gidisord6020036>.
60. Wu, S., Rhee, K.-J., Albesiano, E., Rabizadeh, S., Wu, X., Yen, H.-R., et al. (2009). A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nature Medicine*, 15(9), 1016–1022. <https://doi.org/10.1038/nm.2015>.
61. Tsoi, H., Chu, E. S. H., Zhang, X., Sheng, J., Nakatsu, G., Ng, S. C., et al. (2017). *Peptostreptococcus anaerobius* induces intracellular cholesterol biosynthesis in colon cells to induce proliferation and causes dysplasia in mice. *Gastroenterology*, 152(6), 1419–1433.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.009>.
62. Kannagi, R., Izawa, M., Koike, T., Miyazaki, K., & Kimura, N. (2004). Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis. *Cancer Science*, 95(5), 377–384. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb03219.x>.
63. Vukobrat-Bijedic, Z., Husic-Selimovic, A., Sofic, A., Bijedic, N., Bjelogrljic, I., Gogov, B., & Mehmedovic, A. (2013). Cancer antigens (CEA and CA 19-9) as markers of advanced stage of colorectal carcinoma. *Medical Archives*, 67(6), 397-401. <https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.397-401>. Epub 2013 Dec 28. PMID: 25568506; PMCID: PMC4272469.
64. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Diagnosis and Treatment Guidelines for Colorectal Cancer Working Group. (2019). Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 (English version). *Chinese Journal of Cancer Research*, 31(1), 117–134. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.07>. PMID: 30996570; PMCID: PMC6433585.
65. Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., et al. (2021). Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(3), 329–359. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>. PMID: 33724754.
66. Li, C., Zhao, K., Zhang, D., et al. (2023). Prediction models of colorectal cancer prognosis incorporating perioperative longitudinal serum tumor markers: A retrospective longitudinal cohort study. *BMC Medicine*, 21, 63. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02773-2>.
67. Liu, F., Wang, J. K., Ma, W. J., et al. (2024). The prognostic value of combined preoperative PLR and CA19-9 in patients with resectable gallbladder cancer. *Updates in Surgery*, 76, 1235–1245. <https://doi.org/10.1007/s13304-024-01774-x>.
68. Argilés, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., Laurent-Puig, P., Quirke, P., Yoshino, T., Taieb, J., Martinelli, E., Arnold, D.; ESMO Guidelines Committee.

- (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(10), 1291-1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702383.
69. Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rödel, C., Cervantes, A., Arnold, D.; ESMO Guidelines Committee. (2017). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*, 28(suppl_4), iv22–iv40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224>. Erratum in *Annals of Oncology*, 29(Suppl 4), iv263. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy161>. PMID: 28881920.
70. Li, Z., Zhu, H., Pang, X., et al. (2022). Preoperative serum CA19-9 should be routinely measured in colorectal patients with preoperative normal serum CEA: A multicenter retrospective cohort study. *BMC Cancer*, 22, 962. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10051-2>.
71. Kamada, T., Ohdaira, H., Takahashi, J., et al. (2024). Novel tumor marker index using carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 as a significant prognostic factor for resectable colorectal cancer. *Scientific Reports*, 14, 4192. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54917-w>.
72. Zhang, X. Y., Hong, L. L., & Ling, Z. Q. (2025). MUC16/CA125 in cancer: New advances. *Clinica Chimica Acta*, 565, 119981. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119981>. Epub 2024 Oct 4. PMID: 39368688.
73. Björkman, K., Mustonen, H., Kaprio, T., Haglund, C., & Böckelman, C. (2019). Mucin 16 and kallikrein 13 as potential prognostic factors in colon cancer: Results of an oncological 92-multiplex immunoassay. *Tumour Biology*, 41(7), 1010428319860728. <https://doi.org/10.1177/1010428319860728>. PMID: 31264534.
74. Björkman, K., Mustonen, H., Kaprio, T., Kekki, H., Pettersson, K., Haglund, C., & Böckelman, C. (2021). CA125: A superior prognostic biomarker for colorectal cancer compared to CEA, CA19-9, or CA242. *Tumour Biology*, 43(1), 57-70. <https://doi.org/10.3233/TUB-200069>. PMID: 33935125.
75. Cho, J., Kim, K. M., Kim, H. C., Lee, W. Y., Kang, W. K., Park, Y. S., & Ha, S. Y. (2019). The prognostic role of tumor-associated glycoprotein 72 (TAG-72) in stage II and III colorectal adenocarcinoma. *Pathology - Research and Practice*, 215(1), 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.10.024>. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30466765.
76. Han, Y., Cheng, D., & Xu, L. (2018). Serum CA72-4 as a biomarker in the diagnosis of colorectal cancer: A meta-analysis. *Open Medicine*, 13(1), 164-171. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0026>.
77. Kildusiene, I., Dulskas, A., & Smailyte, G. (2024). Value of combined serum CEA, CA72-4, and CA19-9 marker detection in diagnosis of colorectal cancer. *Techniques in Coloproctology*, 28, 33. <https://doi.org/10.1007/s10151-023-02873-4>.
78. Zhang, B., Wang, J., Wang, X., Zhu, J., Liu, Q., Shi, Z., Chambers, M. C., Zimmerman, L. J., Shaddox, K. F., Kim, S., Davies, S. R., Wang, S., Wang, P., Kinsinger, C. R., Rivers, R. C., Rodriguez, H., et al. (2014). Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*, 513, 382-387. <https://doi.org/10.1038/nature13438>.
79. Cancer Genome Atlas Network. (2012). Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*, 487(7407), 330-337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>. PMID: 22810696; PMCID: PMC3401966.
80. Andreyev, H. J., Norman, A. R., Cunningham, D., Oates, J., Dix, B. R., Iacopetta, B. J., Young, J., Walsh, T., Ward, R., Hawkins, N., Beranek, M., Jandik, P., Benamouzig, R., Jullian, E., Laurent-Puig, P., Olschwang, S., Muller, O., Hoffmann, I., Rabes, H. M., Zietz, C., Troungos, C., Valavanis, C., Yuen, S. T., Ho, J. W., Croke, C. T., O'Donoghue, D. P., Giaretti, W., Rapallo, A., Russo, A., Bazan, V., Tanaka, M., Omura, K., Azuma, T., Ohkusa, T., Fujimori, T., Ono, Y., Pauly, M., Faber, C., Glaesener, R., de Goeij, A. F., Arends, J. W., Andersen, S. N., Lövig, T., Breivik, J., Gaudernack, G., Clausen, O. P., De Angelis, P. D., Meling, G. I., Rognum, T. O., Smith, R., Goh, H. S., Font, A., Rosell, R., Sun, X. F., Zhang, H., Benhattar, J., Losi, L., Lee, J. Q., Wang, S. T., Clarke, P. A., Bell, S., Quirke, P., Bubb, V. J., Piris, J., Cruickshank, N. R., Morton, D., Fox, J. C., Al-Mulla, F., Lees, N., Hall, C. N., Snary, D., Wilkinson, K., Dillon, D., Costa, J., Pricolo, V. E., Finkelstein, S. D.,

- Thebo, J. S., Senagore, A. J., Halter, S. A., Wadler, S., Malik, S., Krtolica, K., & Urosevic, N. (2001). Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: The RASCAL II study. *British Journal of Cancer*, 85(5), 692-696. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1964>. PMID: 11531254; PMCID: PMC2364126.
81. Kudryavtseva, A. V., Lipatova, A. V., Zaretsky, A. R., Moskalev, A. A., Fedorova, M. S., Rasskazova, A. S., Shibukhova, G. A., Snezhkina, A. V., Kaprin, A. D., Alekseev, B. Y., Dmitriev, A. A., & Krasnov, G. S. (2016). Important molecular genetic markers of colorectal cancer. *Oncotarget*, 7(33), 53959-53983. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9796>. PMID: 27276710; PMCID: PMC5288236.
82. Barras, D. (2015). BRAF mutation in colorectal cancer: An update. *Biomarkers in Cancer*, 7(Suppl 1), 9-12. <https://doi.org/10.4137/BIC.S25248>. PMID: 26396549; PMCID: PMC4562608.
83. Nosho, K., Kawasaki, T., Ohnishi, M., Suemoto, Y., Kirkner, G. J., Zepf, D., Yan, L., Longtine, J. A., Fuchs, C. S., & Ogino, S. (2008). PIK3CA mutation in colorectal cancer: Relationship with genetic and epigenetic alterations. *Neoplasia*, 10(6), 534-541. <https://doi.org/10.1593/neo.08336>. PMID: 18516290; PMCID: PMC2386538.
84. Liao, X., Lochhead, P., Nishihara, R., Morikawa, T., Kuchiba, A., Yamauchi, M., Imamura, Y., Qian, Z. R., Baba, Y., Shima, K., Sun, R., Nosho, K., Meyerhardt, J. A., Giovannucci, E., Fuchs, C. S., Chan, A. T., & Ogino, S. (2012). Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *New England Journal of Medicine*, 367(17), 1596-1606. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207756>. PMID: 23094721; PMCID: PMC3532946.
85. Hsieh, L. L., Er, T. K., Chen, C. C., Hsieh, J. S., Chang, J. G., & Liu, T. C. (2012). Characteristics and prevalence of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in colorectal cancer by high-resolution melting analysis in the Taiwanese population. *Clinica Chimica Acta*, 413(19-20), 1605-1611. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.04.029>. PMID: 22579930.
86. Dajbog, E., Lefter, L. P., Scripcariu, V., Stanton, P., & Dragomir, C. (2006). Elemente de diagnostic al cancerului colo-rectal ereditar non-polipozic. *Jurnalul de Chirurgie, Iași*, 2(3), 253. ISSN: 1584-9341.
87. Kang, S., Na, Y., Joung, S. Y., Lee, S. I., Oh, S. C., & Min, B. W. (2018). The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore)*, 97(9), e0019. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010019>. PMID: 29489646; PMCID: PMC5851768.
88. Gryfe, R., Kim, H., Hsieh, E. T., Aronson, M. D., Holowaty, E. J., Bull, S. B., Redston, M., & Gallinger, S. (2000). Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 342(2), 69-77. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001133420201>. PMID: 10631274.
89. Koopman, M., Kortman, G. A., Mekenkamp, L., Ligtenberg, M. J., Hoogerbrugge, N., Antonini, N. F., Punt, C. J., & van Krieken, J. H. (2009). Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 100(2), 266-273. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604867>. PMID: 19165197; PMCID: PMC2634718.
90. Prizment, A. E., Anderson, K. E., Visvanathan, K., & Folsom, A. R. (2011). Association of inflammatory markers with colorectal cancer incidence in the atherosclerosis risk in communities study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 20(2), 297-307. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1146>. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21217085; PMCID: PMC3169294.
91. Templeton, A. J., McNamara, M. G., Šeruga, B., Vera-Badillo, F. E., Aneja, P., Ocaña, A., Leibowitz-Amit, R., Sonpavde, G., Knox, J. J., Tran, B., Tannock, I. F., & Amir, E. (2014). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(6), dju124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>. PMID: 24875653.
92. Guthrie, G. J., Charles, K. A., Roxburgh, C. S., Horgan, P. G., McMillan, D. C., & Clarke, S. J. (2013). The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with

- cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(1), 218-230. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23602134.
93. Horton, K. M., Abrams, R. A., & Fishman, E. K. (2000). Spiral CT of colon cancer: Imaging features and role in management. *Radiographics*, 20(2), 419-430. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.2.g00mc14419>. PMID: 10715340.
94. Tan, C. H., & Iyer, R. (2010). Use of computed tomography in the management of colorectal cancer. *World Journal of Radiology*, 2(5), 151-158. <https://doi.org/10.4329/wjr.v2.i5.151>. PMID: 21161029; PMCID: PMC2999018.
95. Obaro, A. E., Plumb, A. A., Fanshawe, T. R., Torres, U. S., Baldwin-Cleland, R., Taylor, S. A., Halligan, S., & Burling, D. N. (2018). Post-imaging colorectal cancer or interval cancer rates after CT colonography: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 3(5), 326-336. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30032-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30032-3). Epub 2018 Feb 19. Erratum in *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 3(5), e2. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30086-4). PMID: 29472116.
96. Neri, E., Halligan, S., Hellström, M., Lefere, P., Mang, T., Regge, D., Stoker, J., Taylor, S., & Laghi, A.; ESGAR CT Colonography Working Group. (2013). The second ESGAR consensus statement on CT colonography. *European Radiology*, 23(3), 720-729. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2632-x>. Epub 2012 Sep 15. PMID: 22983280; PMCID: PMC3563960.
97. de Haan, M. C., van Gelder, R. E., Graser, A., Bipat, S., & Stoker, J. (2011). Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: A meta-analysis. *European Radiology*, 21(8), 1747-1763. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2104-8>. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21455818; PMCID: PMC3128257.
98. Pickhardt, P. J., Hassan, C., Halligan, S., & Marmo, R. (2011). Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—Systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 259(2), 393-405. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101887>. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21415247; PMCID: PMC3079122.
99. Vikram, R., & Iyer, R. B. (2008). PET/CT imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *Cancer Imaging*, 8(Spec No A), S46-S51. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2008.9009>. PMID: 18852081; PMCID: PMC2582503.
100. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B., & Arnold, D.; ESMO Guidelines Working Group. (2014). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*, 25(Suppl 3), iii1-iii9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu260>. Epub 2014 Sep 4. Erratum in *Annals of Oncology*, 26(Suppl 5), v174-177. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv204>. PMID: 25190710.
101. Nachar, O. M. (2002). The role of positron emission tomography in colorectal carcinoma. *Ochsner Journal*, 4(3), 146-155. PMID: 22822338; PMCID: PMC3399273.
102. Scholefield, J. H. (2000). ABC of colorectal cancer: Screening. *BMJ*, 321(7267), 1004-1006. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7267.1004>. PMID: 11039973; PMCID: PMC1118777.
103. Rabeneck, L., Paszat, L. F., Hilsden, R. J., Saskin, R., Leddin, D., Grunfeld, E., Wai, E., Goldwasser, M., Sutradhar, R., & Stukel, T. A. (2008). Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*, 135(6), 1899-1906, 1906.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.08.058>. Epub 2008 Sep 13. PMID: 18938166.
104. Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A. B., & Brenner, H. (2011). Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiologic Reviews*, 33(1), 88-100. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxr004>. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21633092; PMCID: PMC3132805.
105. van der Meulen, M. P., Lansdorp-Vogelaar, I., Goede, S. L., Kuipers, E. J., Dekker, E., Stoker, J., & van Ballegooijen, M. (2018). Colorectal cancer: Cost-effectiveness of colonoscopy versus CT colonography screening with participation rates and costs. *Radiology*, 287(3), 901-911. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162359>. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29485322; PMCID: PMC6716164.

106. Rex, D. K., Johnson, D. A., Anderson, J. C., Schoenfeld, P. S., Burke, C. A., & Inadomi, J. M.; American College of Gastroenterology. (2009). American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *American Journal of Gastroenterology*, 104(3), 739-750. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.104>. Epub 2009 Feb 24. Erratum in *American Journal of Gastroenterology*, 104(6), 1613. PMID: 19240699.
107. Bărbulescu, M. (2007). Factorii prognostici ai cancerului colorectal (I). *Jurnalul de Chirurgie, Iași*, 3(2), 117. ISSN: 1584-9341.
108. Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours* (7th ed.). West Sussex, Chichester, UK: Wiley-Blackwell.
109. Tuttle, R. M., Haugen, B., & Perrier, N. D. (2017). Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*, 27(6), 751-756. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0102>. Epub 2017 May 19. PMID: 28463585; PMCID: PMC5467103.
110. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (Eds.). (2016). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours* (8th ed.). Wiley-Blackwell.
111. Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershenwald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., Sullivan, D. C., Jessup, J. M., Brierley, J. D., Gaspar, L. E., Schilsky, R. L., Balch, C. M., Winchester, D. P., Asare, E. A., Madera, M., Gress, D. M., & Meyer, L. R. (Eds.). (2017). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed.). Springer, New York.
112. Chang, G. J. (2018). *AJCC Cancer Staging 8th Edition: Colon and Rectal Cancer Staging Update Webinar*. Deputy Chair, Department of Surgical Oncology; Chief, Colon and Rectal Surgery; Professor of Surgical Oncology & Health Services Research, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center.
113. D'Journo, X. B. (2018). Clinical implication of the innovations of the 8th edition of the TNM classification for esophageal and esophagogastric cancer. *Journal of Thoracic Disease*, 10(Suppl 22), S2671-S2681. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.182>. PMID: 30345104; PMCID: PMC6178301.
114. Ueno, H., Nagtegaal, I. D., Quirke, P., Sugihara, K., & Ajioka, Y. (2023). Tumor deposits in colorectal cancer: Refining their definition in the TNM system. *Annals of Gastroenterology and Surgery*, 7(2), 225-235. <https://doi.org/10.1002/ags3.12652>. PMID: 36998291; PMCID: PMC10043773.
115. Union for International Cancer Control (UICC). (n.d.). *TNM Classification of Malignant Tumours - Changes between 7th and 8th Editions*. Retrieved from <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>. Accessed on December 2, 2024.
116. Hagir, M., Weerakkody, Y., & Jones, J. (2024). *Colorectal cancer (TNM staging 7th edition)*. Radiopaedia.org. Retrieved from <https://doi.org/10.53347/rID-99474>. Accessed on December 2, 2024.
117. Loughrey, M. B., Quirke, P., & Shepherd, N. A. (2018). *Standards and datasets for reporting cancers: Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer*. Royal Victoria Hospital, Belfast H&SC Trust; Queen's University Belfast, UK; Leeds Teaching Hospitals NHS Trust & Leeds University, UK; Gloucestershire Cellular Pathology Laboratory, Cheltenham, UK. September 2018. <https://www.rcpath.org/static/c8b61ba0-ae3f-43f1-85ffd3ab9f17cfe6/G049-Dataset-for-histopathological-reporting-of-colorectal-cancer.pdf>
118. Petersen, V. C., Baxter, K. J., Love, S. B., & Shepherd, N. A. (2002). Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut*, 51(1), 65-69. <https://doi.org/10.1136/gut.51.1.65>. PMID: 12077094; PMCID: PMC1773289.
119. Ichimasa, K., Kudo, S. E., Miyachi, H., Kouyama, Y., Hayashi, T., Wakamura, K., Hisayuki, T., Kudo, T., Misawa, M., Mori, Y., Matsudaira, S., Hidaka, E., Hamatani, S., & Ishida, F. (2017). Comparative clinicopathological characteristics of colon and rectal T1 carcinoma. *Oncology Letters*, 13(2), 805-810. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5464>. Epub 2016 Dec 6. PMID: 28356962; PMCID: PMC5351395.

120. Talbot, I. C., Ritchie, S., Leighton, M. H., Hughes, A. O., Bussey, H. J., & Morson, B. C. (1980). The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *British Journal of Surgery*, 67(6), 439-442. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800670619>. PMID: 7388345.
121. Krasna, M. J., Flancbaum, L., Cody, R. P., Shneibaum, S., & Ben Ari, G. (1988). Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma: Incidence and prognostic significance. *Cancer*, 61(5), 1018-1023. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880301\)61:5<1018::aid-cncr2820610527>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880301)61:5<1018::aid-cncr2820610527>3.0.co;2-h). PMID: 3338045.
122. Shirouzu, K., Isomoto, H., Kakegawa, T., & Morimatsu, M. (1991). A prospective clinicopathologic study of venous invasion in colorectal cancer. *American Journal of Surgery*, 162(3), 216-222. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(91\)90073-M](https://doi.org/10.1016/0002-9610(91)90073-M). PMID: 1928581.
123. Dawson, H., Kirsch, R., Driman, D. K., Messenger, D. E., Assarzagdegan, N., & Riddell, R. H. (2015). Optimizing the detection of venous invasion in colorectal cancer: The Ontario, Canada, experience and beyond. *Frontiers in Oncology*, 4, 354. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00354>. PMID: 25601902; PMCID: PMC4283716.
124. Santos, C., Lopez-Doriga, A., Navarro, M., Mateo, J., Biondo, S., Martinez Villacampa, M., et al. (2013). Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: Results of a prospective study. *Colorectal Disease*, 15, 414-422.
125. Huh, J. W., Kim, H. R., & Kim, Y. J. (2010). Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 17, 2066-2072.
126. Knijn, N., Mogk, S. C., Teerenstra, S., Simmer, F., & Nagtegaal, I. D. (2016). Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer: A systematic review. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 103-112.
127. Nagtegaal, I. D., Knijn, N., Hugen, N., Marshall, H. C., Sugihara, K., Tot, T., et al. (2016). Tumor deposits in colorectal cancer: Improving the value of modern staging—A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 35, 1119-1127.
128. Shepherd, N. A., Baxter, K. J., & Love, S. B. (1997). The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: A prospective evaluation. *Gastroenterology*, 112(4), 1096-1102. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(97\)70119-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70119-7). PMID: 9097991.
129. Shepherd, N. A., Baxter, K. J., & Love, S. B. (1995). Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 48(9), 849-855. <https://doi.org/10.1136/jcp.48.9.849>. PMID: 7490320; PMCID: PMC502875.
130. Gordon, P. H. (1992). Malignant neoplasms of the colon. In P. H. Gordon & S. Nivatvongs (Eds.), *Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus*. St. Louis: Quality Medical Publishing. <https://doi.org/10.3109/9781420017991>.
131. Beck, D. E. (2002). Surgical management of colon and rectal cancer. *Ochsner Journal*, 4(3), 156-162. PMID: 22822339; PMCID: PMC3399272.
132. Liang, J. T., Huang, J., Chen, T. C., & Hung, J. S. (2019). The Toldt fascia: A historic review and surgical implications in complete mesocolic excision for colon cancer. *Asian Journal of Surgery*, 42(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2018.11.006>. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30522847.
133. Dodds, W. J., Darweesh, R. M., Lawson, T. L., Stewart, E. T., Foley, W. D., Kishk, S. M., & Hollwarth, M. (1986). The retroperitoneal spaces revisited. *American Journal of Roentgenology*, 147(6), 1155-1161. <https://doi.org/10.2214/ajr.147.6.1155>. PMID: 3490750.
134. Habeeb, T. A. A. M., Mohammad, H., Wasefy, T., & Mansour, M. I. (2023). Outcomes of side-to-end versus end-to-end colorectal anastomosis in nonemergent sigmoid and rectal cancers: A randomized controlled clinical trial. *Annals of Coloproctology*, 39(3), 231-241. <https://doi.org/10.3393/ac.2021.00906.0129>. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35272448; PMCID: PMC10338166.
135. Gravante, G., Elshaer, M., Parker, R., Mogeckwu, A. C., Drake, B., Aboelkassem, A., Rahman, E. U., Sorge, R., Alhammali, T., Gardiner, K., Al-Hamali, S., Rashed, M., Kelkar, A., Agarwal, R., & El-Rabaa, S. (2016). Extended right hemicolectomy and left hemicolectomy for colorectal cancers between the distal transverse and proximal descending colon. *Annals of the Royal College of*

- Surgeons of England, 98(5), 303-307. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0112>. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27023638; PMCID: PMC5227032.
136. de'Angelis, N., Hain, E., Disabato, M., Cordun, C., Carra, M. C., Azoulay, D., & Brunetti, F. (2016). Laparoscopic extended right colectomy versus laparoscopic left colectomy for carcinoma of the splenic flexure: A matched case-control study. *International Journal of Colorectal Disease*, 31(3), 623-630. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2469-2>. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26689401.
137. Zhao, L. Y., Chi, P., Ding, W. X., Huang, S. R., Zhang, S. F., Pan, K., Hu, Y. F., Liu, H., & Li, G. X. (2014). Laparoscopic vs open extended right hemicolectomy for colon cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 20(24), 7926-7932. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7926>. PMID: 24976728; PMCID: PMC4069319.
138. Zhao, L. Y., Liu, H., Wang, Y. N., Deng, H. J., Xue, Q., & Li, G. X. (2014). Techniques and feasibility of laparoscopic extended right hemicolectomy with D3 lymphadenectomy. *World Journal of Gastroenterology*, 20(30), 10531-10536. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10531>. PMID: 25132772; PMCID: PMC4130863.
139. Milone, M., Manigrasso, M., Elmore, U., Maione, F., Gennarelli, N., Rondelli, F., Velotti, N., & De Palma, G. D. (2019). Short- and long-term outcomes after transverse versus extended colectomy for transverse colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, 34(2), 201-207. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3186-4>. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30402767.
140. Busuttil, R. W., Foglia, R. P., & Longmire, W. P. Jr. (1977). Treatment of carcinoma of the sigmoid colon and upper rectum: A comparison of local segmental resection and left hemicolectomy. *Archives of Surgery*, 112(8), 920-923. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1977.01370080018002>. PMID: 880038.
141. Beck, D. E. (1997). Malignancy of the colon, rectum, and anus. In D. E. Beck (Ed.), *Handbook of Colorectal Surgery*. St. Louis: Quality Medical Publishing.
142. Vogel, J. D., Eskicioglu, C., Weiser, M. R., Feingold, D. L., & Steele, S. R. (2017). The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 60(10), 999-1017. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000926>. PMID: 28891842.
143. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. (2019). Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: The 3rd English Edition [Secondary Publication]. *Journal of the Anus, Rectum and Colon*, 3(4), 175-195. <https://doi.org/10.23922/jarc.2019-018>. PMID: 31768468; PMCID: PMC6845287.
144. Ueno, H., Hase, K., Shiomi, A., Shiozawa, M., Ito, M., Sato, T., Hashiguchi, Y., Kusumi, T., Kinugasa, Y., Ike, H., Matsuda, K., Yamada, K., Komori, K., Takahashi, K., Kanemitsu, Y., Ozawa, H., Ohue, M., Masaki, T., Takii, Y., Ishibe, A., Watanabe, J., Toiyama, Y., Sonoda, H., Koda, K., Akagi, Y., Itabashi, M., Nakamura, T., & Sugihara, K. (2023). Optimal bowel resection margin in colon cancer surgery: Prospective multicentre cohort study with lymph node and feeding artery mapping. *Lancet Regional Health - Western Pacific*, 33, 100680. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100680>. PMID: 37181532; PMCID: PMC10166781.
145. Lee, S. W. (2009). Laparoscopic procedures for colon and rectal cancer surgery. *Clinical Colon and Rectal Surgery*, 22(4), 218-224. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242461>. PMID: 21037812; PMCID: PMC2796103.
146. Cariati, M., Brisinda, G., & Chiarello, M. M. (2024). Has the open surgical approach in colorectal cancer really become uncommon? *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(6), 1485-1492. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v16.i6.1485>. PMID: 38983350; PMCID: PMC11230011.
147. Bonjer, H. J., Hop, W. C., Nelson, H., Sargent, D. J., Lacy, A. M., Castells, A., Guillou, P. J., Thorpe, H., Brown, J., Delgado, S., Kuhrij, E., Haglund, E., & Pahlman, L.; Transatlantic Laparoscopically Assisted vs Open Colectomy Trials Study Group. (2007). Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: A meta-analysis. *Archives of Surgery*, 142(3), 298-303. <https://doi.org/10.1001/archsurg.142.3.298>. PMID: 17372057.

148. Guillaou, P. J., Quirke, P., Thorpe, H., Walker, J., Jayne, D. G., Smith, A. M., Heath, R. M., Brown, J. M.; MRC CLASICC trial group. (2005). Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 365(9472), 1718-1726. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66545-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66545-2). PMID: 15894098.
149. van der Pas, M. H., Haglind, E., Cuesta, M. A., Fürst, A., Lacy, A. M., Hop, W. C., & Bonjer, H. J.; Colorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. (2013). Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): Short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 14(3), 210-218. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70016-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70016-0). Epub 2013 Feb 6. PMID: 23395398.
150. Bonjer, H. J., Deijen, C. L., Abis, G. A., Cuesta, M. A., van der Pas, M. H., de Lange-de Klerk, E. S., Lacy, A. M., Bemelman, W. A., Andersson, J., Angenete, E., Rosenberg, J., Fuerst, A., & Haglind, E.; COLOR II Study Group. (2015). A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1324-1332. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414882>. PMID: 25830422.
151. Hewett, P. J., Allardyce, R. A., Bagshaw, P. F., Frampton, C. M., Frizelle, F. A., Rieger, N. A., Smith, J. S., Solomon, M. J., Stephens, J. H., Stevenson, A. R. (2008). Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: The ALCCaS trial. *Annals of Surgery*, 248(5), 728-738. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818b7595>. PMID: 18948799.
152. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). (2012). Guidelines for laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer. Retrieved from <https://www.sages.org/publications/guidelines/>.
153. Otchy, D., Hyman, N. H., Simmang, C., Anthony, T., Buie, W. D., Cataldo, P., Church, J., Cohen, J., Dentsman, F., Ellis, C. N., Kilkenny, J. W. 3rd, Ko, C., Moore, R., Orsay, C., Place, R., Rafferty, J., Rakinic, J., Savoca, P., Tjandra, J., & Whiteford, M. (2004). Practice parameters for colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 47(8), 1269-1284. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0598-8>. PMID: 15484340.
154. Vaziri, K., Choxi, S. C., & Orkin, B. A. (2010). Accuracy of colonoscopic localization. *Surgical Endoscopy*, 24(10), 2502-2505. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-0993-2>. PMID: 20333403.
155. Arteaga-González, I., Martín-Malagón, A., Fernández, E. M., Arranz-Durán, J., Parra-Blanco, A., Nicolas-Perez, D., Quintero-Carrión, E., Luis, H. D., & Carrillo-Pallares, A. (2006). The use of preoperative endoscopic tattooing in laparoscopic colorectal cancer surgery for endoscopically advanced tumors: A prospective comparative clinical study. *World Journal of Surgery*, 30(4), 605-611. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0473-3>. PMID: 16555023.
156. Miettinen, R. P., Laitinen, S. T., Mäkelä, J. T., & Pääkkönen, M. E. (2000). Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: Prospective, randomized study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 43(5), 669-675. <https://doi.org/10.1007/BF02235585>. PMID: 10826429.
157. Morris, M. C., & Paquette, I. M. (2019). Laparoscopic left colectomy: Surgical technique. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*, 4, 18. Retrieved from <https://ales.amegroups.org/article/view/5022/html>.
158. Rouanet, P. (2009). Cancérologie digestive: Pratiques chirurgicales. Recommandations de la SFCD et de l'ACHBT. *Journal de Chirurgie*, 146, S45-S47. [https://doi.org/10.1016/S0021-7697\(09\)72398-1](https://doi.org/10.1016/S0021-7697(09)72398-1).
159. Colombo, P. E., & Rouanet, P. (2010). Laparoscopic left colectomy for cancer. *Journal of Visceral Surgery*, 147(5), e297-e304. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2010.08.021>. PMID: 20951661.
160. Mosnier, H., & Charbit, L. (2000). Colectomie sigmoïdo-iliaque pour sigmoïdite diverticulaire par laparoscopie. *Journal de Chirurgie*, 137, 280-284.

161. Tomulescu, V., Stănciulea, O., & Kosa, A. (2009). Hemicolectomia dreaptă laparoscopică. *Chirurgia*, 104(4), 463-469.
162. Oner, M., Cipe, G., & Abbas, M. A. (Year). Laparoscopic right hemicolectomy: How I do it. *Journal ALES, Surgical Technique*. Al-Zahra Hospital, Dubai, United Arab Emirates; School of Medicine, Istanbul Atlas University, Istanbul, Turkey.
163. Kim, H. J., Choi, G. S., Park, J. S., & Park, S. Y. (2014). Multidimensional analysis of the learning curve for robotic total mesorectal excision for rectal cancer: Lessons from a single surgeon's experience. *Diseases of the Colon & Rectum*, 57(9), 1066-1074. <https://doi.org/10.1097/DCR.000000000000174>. PMID: 25101602.
164. Uk Bae, S. (2022). Current status and future of robotic surgery for colorectal cancer—An English version. *Journal of the Anus, Rectum, and Colon*, 6(4), 221-230. <https://doi.org/10.23922/jarc.2022-047>. PMID: 36348945; PMCID: PMC9613410.
165. Guo, H., Luo, Y., Fu, Z., & Wang, D. (2024). Indocyanine green fluorescence imaging for lymph node detection and long-term clinical outcomes in colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgery*, 48(12), 2818-2830. <https://doi.org/10.1002/wjs.12412>. PMID: 39542857.
166. Itatani, Y., Kawada, K., Hida, K., Deguchi, Y., Oshima, N., Mizuno, R., Wada, T., Okada, T., & Sakai, Y. (2020). Laparoscopic left hemicolectomy with regional lymph node navigation and intracorporeal anastomosis for splenic flexure colon cancer. *International Cancer Conference Journal*, 9(4), 170-174. <https://doi.org/10.1007/s13691-020-00424-4>. PMID: 32904044; PMCID: PMC7450033.
167. Hohenberger, W., Weber, K., Matzel, K., Papadopoulos, T., & Merkel, S. (2009). Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Disease*, 11(4), 354-364. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x>. PMID: 19016817.
168. Liberale, G., Lasser, P., Sabourin, J. C., Malka, D., Duvillard, P., Elias, D., Boige, V., Goéré, D., Ducreux, M., & Pocard, M. (2007). Sentinel lymph nodes of colorectal carcinoma: Reappraisal of 123 cases. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 31(3), 281-285. [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(07\)89374-2](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(07)89374-2). PMID: 17396086.
169. Liberale, G., Vankerckhove, S., Bouazza, F., Gomez Galdon, M., Larsimont, D., Moreau, M., Bourgeois, P., & Donckier, V. (2020). Systemic sentinel lymph node detection using fluorescence imaging after indocyanine green intravenous injection in colorectal cancer: Protocol for a feasibility study. *JMIR Research Protocols*, 9(8), e17976. <https://doi.org/10.2196/17976>. PMID: 32554370; PMCID: PMC7455862.
170. Saha, S., Bilchik, A., Wiese, D., Espinosa, M., Badin, J., Ganatra, B. K., Desai, D., Kaushal, S., Singh, T., & Arora, M. (2001). Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique—A multicenter trial. *Annals of Surgical Oncology*, 8(9 Suppl), 94S-98S. PMID: 11599912.
171. Van der Stok, E. P., Spaander, M. C. W., Grünhagen, D. J., Verhoef, C., & Kuipers, E. J. (2017). Surveillance after curative treatment for colorectal cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(5), 297-315. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.199>. PMID: 27995949.
172. Elferink, M. A., de Jong, K. P., Klaase, J. M., Siemerink, E. J., & de Wilt, J. H. (2015). Metachronous metastases from colorectal cancer: A population-based study in North-East Netherlands. *International Journal of Colorectal Disease*, 30(2), 205-212. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-2085-6>. PMID: 25503801.
173. Liberale, G., Galdon, M. G., Moreau, M., Vankerckhove, S., El Nakadi, I., Larsimont, D., Donckier, V., & Bourgeois, P. (2016). Ex vivo detection of tumoral lymph nodes of colorectal origin with fluorescence imaging after intraoperative intravenous injection of indocyanine green. *Journal of Surgical Oncology*, 114(3), 348-353. <https://doi.org/10.1002/jso.24318>. PMID: 27264200.
174. Liberale, G., Vankerckhove, S., Galdon, M. G., Donckier, V., Larsimont, D., & Bourgeois, P. (2015). Fluorescence imaging after intraoperative intravenous injection of indocyanine green for

- detection of lymph node metastases in colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 41(9), 1256-1260. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.05.011>. PMID: 26081552.
175. Cao, Y., Wang, P., Wang, Z., Zhang, W., Lu, Q., Butch, C. J., Guissi, N. E. I., You, Q., Cai, H., Ding, Y., & Wang, Y. (2021). A pilot study of near-infrared fluorescence guided surgery for primary tumor localization and lymph node mapping in colorectal cancer. *Annals of Translational Medicine*, 9(16), 1342. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4021>. PMID: 34532479; PMCID: PMC8422097.
176. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10, 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>.
177. Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.
178. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5, 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
179. Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A. W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., Ramsay, C. R., Regidor, D., Rothstein, H. R., Sandhu, L., Santaguida, P. L., Schünemann, H. J., Shea, B., Shrier, I., Tugwell, P., Turner, L., Valentine, J. C., Waddington, H., Waters, E., Wells, G. A., Whiting, P. F., & Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 355, i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>. PMID: 27733354; PMCID: PMC5062054.
180. Munn, Z., Stone, J. C., Aromataris, E., Klugar, M., Sears, K., Leonardi-Bee, J., & Barker, T. H. (2023). Assessing the risk of bias of quantitative analytical studies: Introducing the vision for critical appraisal within JBI systematic reviews. *JBI Evidence Synthesis*, 21(3), 467-471. <https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00224>.
181. Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P. (2014). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Retrieved from https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
182. Sikkenk, D. J., Sterkenburg, A. J., Burghgraef, T. A., Akol, H., Schwartz, M. P., Arensman, R., Verheijen, P. M., Nagengast, W. B., & Consten, E. C. J. (2023). Robot-assisted fluorescent sentinel lymph node identification in early-stage colon cancer. *Surgical Endoscopy*, 37(11), 8394-8403. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10394-2>. PMID: 37721591; PMCID: PMC10615938.
183. Ahmed, Z., Patil, S. M., Sekaran, A., Rebala, P., & Rao, G. V. (2023). Indocyanine green guided sentinel lymph node biopsy may have a high sensitivity for early (T1/T2) colon cancer: A prospective study in Indian patients. *Turkish Journal of Surgery*, 39(3), 190-196. <https://doi.org/10.47717/turkjsurg.2023.6106>. PMID: 38058374; PMCID: PMC10696441.
184. Ushijima, H., Kawamura, J., Ueda, K., et al. (2020). Visualization of lymphatic flow in laparoscopic colon cancer surgery using indocyanine green fluorescence imaging. *Scientific Reports*, 10, 14274. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71215-3>.
185. Lin, W., Li, Q., Sheng, J., Zhao, Y., & Cui, W. (2024). Quantitative analysis of peri-intestinal lymph node metastasis using indocyanine green fluorescence imaging technology. *Medicine (Baltimore)*, 103(35), e39240. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039240>. PMID: 39213221; PMCID: PMC11365658.
186. Sollazzo, B. M., Cassini, D., Biacchi, D., Baldazzi, G., et al. (2020). ICG-assisted D3 lymphadenectomy in right colectomy for cancer. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*, 5(35), 35. <https://doi.org/10.21037/ales-20-62>.
187. Son, G. M., Kim, T. U., Yun, M. S., Kim, C., Lee, I. Y., Park, S. B., Shin, D. H., & Ha, G. W. (2024). Effect of fluorescence lymph node mapping on improving diagnostic values of CT D3

- lymph node staging for right-sided colon cancer. *Cancers (Basel)*, 16(20), 3496. <https://doi.org/10.3390/cancers16203496>. PMID: 39456590; PMCID: PMC11505676.
188. Feng, X., Li, H., Lu, X., Yi, X., Wan, J., Liao, W., Wang, J., Ke, Y., Tan, P., Chen, J., Liu, T., & Hong, X. (2021). Regional lymph nodes distribution pattern in central area of right-sided colon cancer: in-vivo detection and the update on the clinical exploration. *American Journal of Cancer Research*, 11(5), 2095-2105. PMID: [34094671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34094671/); PMCID: [PMC8167669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8167669/).
189. Son, G. M., Yun, M. S., Lee, I. Y., Im, S. B., Kim, K. H., Park, S. B., Kim, T. U., Shin, D. H., Nazir, A. M., & Ha, G. W. (2023). Clinical effectiveness of fluorescence lymph node mapping using ICG for laparoscopic right hemicolectomy: A prospective case-control study. *Cancers (Basel)*, 15(20), 4927. <https://doi.org/10.3390/cancers15204927>. PMID: [37894294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37894294/); PMCID: [PMC10605135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10605135/).
190. Kinoshita, H., Kawada, K., Itatani, Y., Okamura, R., Oshima, N., Okada, T., Hida, K., & Obama, K. (2023). Timing of real-time indocyanine green fluorescence visualization for lymph node dissection during laparoscopic colon cancer surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 408(1), 38. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02808-5>. PMID: [36650252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36650252/).
191. Aromataris, E., Lockwood, C., Porritt, K., Pilla, B., & Jordan, Z. (Eds.). (2024). *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global>. DOI: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-01>, ISBN: 978-0-6488488-2-0.
192. Egloff-Juras, C., Bezdetnaya, L., Dolivet, G., & Lassalle, H. P. (2019). NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 7823-7838. <https://doi.org/10.2147/IJN.S207486>. PMID: [31576126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576126/); PMCID: [PMC6768149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6768149/).
193. Schaafsma, B. E., Mieog, J. S., Hutteman, M., van der Vorst, J. R., Kuppen, P. J., Löwik, C. W., Frangioni, J. V., van de Velde, C. J., & Vahrmeijer, A. L. (2011). The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *Journal of Surgical Oncology*, 104(3), 323-332. <https://doi.org/10.1002/jso.21943>. PMID: [21495033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21495033/); PMCID: [PMC3144993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3144993/).
194. Shevchenko, I., Serban, D., Dascalu, A., et al. (2024, February 29). Factors affecting the efficiency of near-infrared indocyanine green (NIR/ICG) in lymphatic mapping for colorectal cancer: A systematic review. *Cureus*, 16(2), e55290. <https://doi.org/10.7759/cureus.55290>.
195. Reinhart, M. B., Huntington, C. R., Blair, L. J., Heniford, B. T., & Augenstein, V. A. (2016). Indocyanine Green: Historical context, current applications, and future considerations. *Surgical Innovation*, 23(2), 166-175. <https://doi.org/10.1177/1553350615604053>. PMID: [26359355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26359355/).
196. National Center for Biotechnology Information. (2024). PubChem Compound Summary for CID 5282412, Indocyanine Green. Retrieved December 1, 2024, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indocyanine-Green>.
197. Markuszewski, M., Buszewska-Forajta, M., Artymowicz, M., Połom, W., Roslan, M., & Markuszewski, M. (2021). Binding indocyanine green to human serum albumin potentially enhances the detection of sentinel lymph nodes. An initial step for facilitating the detection of first-station nodes in penile and other urological cancers. *Archives of Medical Science*, 18(3), 719-725. <https://doi.org/10.5114/aoms/113237>. PMID: [35591825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35591825/); PMCID: [PMC9102538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9102538/).
198. López-Sánchez, J., Garrosa-Muñoz, S., Pardo Aranda, F., Gené Škrabec, C., López Pérez, R., Rodríguez-Fortúnez, P., Sánchez Santos, J. M., Muñoz-Bellví, L., & DOTIG Collaborative Group. (n.d.). Dose and administration time of indocyanine green in near-infrared fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy (DOTIG): Study protocol for a randomised clinical trial. *Surgery Protocol*. Retrieved from <http://orcid.org/0000-0002-4506-4951>.
199. Nagata, K., Endo, S., Hidaka, E., Tanaka, J., Kudo, S. E., & Shiokawa, A. (2006). Laparoscopic sentinel node mapping for colorectal cancer using infrared ray laparoscopy. *Anticancer Research*, 26(3B), 2307-2311. PMID: [16821607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16821607/).
200. Kusano, M., Tajima, Y., Yamazaki, K., Kato, M., Watanabe, M., & Miwa, M. (2008). Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging: A new method for sentinel node navigation surgery in gastrointestinal cancer. *Digestive Surgery*, 25(2), 103-108. <https://doi.org/10.1159/000121905>. PMID: [18379188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18379188/).

201. Hirche, C., Mohr, Z., Kneif, S., Doniga, S., Murawa, D., Strik, M., & Hünerbein, M. (2012). Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green. *International Journal of Colorectal Disease*, 27(3), 319–324. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1306-5>. PMID: [21912878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21912878/).
202. Carrara, A., Motter, M., Amabile, D., Pellicchia, L., Moscatelli, P., Pertile, R., Barbareschi, M., Decarli, N. L., Ferrari, M., & Tirone, G. (2020). Predictive value of the sentinel lymph node procedure in the staging of non-metastatic colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*, 35(10), 1921–1928. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03654-3>. PMID: [32556650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32556650/).
203. Noura, S., Ohue, M., Seki, Y., Yamamoto, T., Idota, A., Fujii, J., Yamasaki, T., Nakajima, H., Murata, K., Kameyama, M., Yamada, T., Miyashiro, I., Ohigashi, H., Yano, M., Ishikawa, O., & Imaoka, S. (2008). Evaluation of the lateral sentinel node by indocyanine green for rectal cancer based on micrometastasis determined by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Oncology Reports*, 20(4), 745–750. PMID: [18813813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18813813/).
204. Noura, S., Ohue, M., Seki, Y., Tanaka, K., Motoori, M., Kishi, K., Miyashiro, I., Ohigashi, H., Yano, M., Ishikawa, O., & Miyamoto, Y. (2010). Feasibility of a lateral region sentinel node biopsy of lower rectal cancer guided by indocyanine green using a near-infrared camera system. *Annals of Surgical Oncology*, 17(1), 144–151. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0711-2>. PMID: [19774415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19774415/).
205. Cahill, R. A., Anderson, M., Wang, L. M., Lindsey, I., Cunningham, C., & Mortensen, N. J. (2012). Near-infrared (NIR) laparoscopy for intraoperative lymphatic road-mapping and sentinel node identification during definitive surgical resection of early-stage colorectal neoplasia. *Surgical Endoscopy*, 26(1), 197–204. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1854-3>. PMID: [21853392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21853392/).
206. Handgraaf, H. J., Boogerd, L. S., Verbeek, F. P., Tummers, Q. R., Hardwick, J. C., Baeten, C. I., Frangioni, J. V., van de Velde, C. J., & Vahrmeijer, A. L. (2016). Intraoperative fluorescence imaging to localize tumors and sentinel lymph nodes in rectal cancer. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 25(1), 48–53. <https://doi.org/10.3109/13645706.2015.1042389>. PMID: [25950124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950124/).
207. Nishigori, N., Koyama, F., Nakagawa, T., Nakamura, S., Ueda, T., Inoue, T., Kawasaki, K., Obara, S., Nakamoto, T., Fujii, H., & Nakajima, Y. (2016). Visualization of lymph/blood flow in laparoscopic colorectal cancer surgery by ICG fluorescence imaging (Lap-IGFI). *Annals of Surgical Oncology*, 23(Suppl 2), S266–S274. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4509-0>. PMID: [25801355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25801355/).
208. van der Pas, M. H., Ankersmit, M., Stockmann, H. B., Silvis, R., van Grieken, N. C., Bril, H., & Meijerink, W. J. (2013). Laparoscopic sentinel lymph node identification in patients with colon carcinoma using a near-infrared dye: Description of a new technique and feasibility study. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 23(4), 367–371. <https://doi.org/10.1089/lap.2012.0407>. PMID: [23477368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23477368/).
209. Watanabe, J., Ota, M., Suwa, Y., Ishibe, A., Masui, H., & Nagahori, K. (2016). Real-time indocyanine green fluorescence imaging-guided complete mesocolic excision in laparoscopic flexural colon cancer surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*, 59(7), 701–705. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000608>. PMID: [27270525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270525/).
210. Domínguez Garijo, P., Molina Sáez, O., Caldera, M., López, A., Lacy, A. M., & de Lacy, F. B. (2022). Applications of indocyanine green fluorescence imaging in colorectal surgery: A narrative review. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*, 7. <https://doi.org/10.21037/ales-22-38>.
211. Sato, Y., Satoyoshi, T., Okita, K., Kyuno, D., Hamabe, A., Okuya, K., Nishidate, T., Akizuki, E., Ishii, M., Yamano, H. O., Sugita, S., Nakase, H., Hasegawa, T., & Takemasa, I. (2021). Snapshots of lymphatic pathways in colorectal cancer surgery using near-infrared fluorescence, in vivo and ex vivo. *European Journal of Surgical Oncology*, 47(12), 3130–3136. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.07.025>. PMID: [34373159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34373159/).
212. Kakizoe, M., Watanabe, J., Suwa, Y., Nakagawa, K., Suwa, H., Ozawa, M., Ishibe, A., Masui, H., & Nagahori, K. (2021). Histopathological evaluation based on indocyanine green fluorescence imaging of regional lymph node metastasis of splenic flexural colon cancer by near-infrared

- observation. *International Journal of Colorectal Disease*, 36(4), 717–723. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03798-2>. PMID: [33215238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33215238/).
213. Ueda, K., Ushijima, H., & Kawamura, J. (2023). Lymphatic flow mapping during colon cancer surgery using indocyanine green fluorescence imaging. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 32(5), 233–239. <https://doi.org/10.1080/13645706.2022.2164468>.
214. Brindle, M., Nelson, G., Lobo, D. N., Ljungqvist, O., & Gustafsson, U. O. (2020). Recommendations from the ERAS® Society for standards for the development of enhanced recovery after surgery guidelines. *BJS Open*, 4(1), 157–163. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50238>. PMID: [32011810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32011810/); PMCID: [PMC6996628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6996628/).
215. Fearon, K. C., Ljungqvist, O., Von Meyenfeldt, M., Revhaug, A., Dejong, C. H., Lassen, K., Nygren, J., Hausel, J., Soop, M., Andersen, J., & Kehlet, H. (2005). Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clinical Nutrition*, 24(3), 466–477. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.02.002>. PMID: [15896435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896435/).
216. Varadhan, K. K., & Lobo, D. N. (2010). A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: Getting the balance right. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(4), 488–498. <https://doi.org/10.1017/S0029665110001734>.
217. Spanjersberg, W. R., Reurings, J., Keus, F., & van Laarhoven, C. J. (2011). Fast-track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(2), CD007635. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007635.pub2>. PMID: [21328298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328298/).
218. Thiele, R. H., Rea, K. M., Turrentine, F. E., Friel, C. M., Hassinger, T. E., McMurry, T. L., Goudreau, B. J., Umaphathi, B. A., Kron, I. L., Sawyer, R. G., & Hedrick, T. L. (2015). Standardization of care: Impact of an enhanced recovery protocol on length of stay, complications, and direct costs after colorectal surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 220(4), 430–443. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.042>. PMID: [25797725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797725/).
219. Jung, A. D., Dhar, V. K., Hoehn, R. S., Atkinson, S. J., Johnson, B. L., Rice, T., Snyder, J. R., Rafferty, J. F., Edwards, M. J., & Paquette, I. M. (2018). Enhanced recovery after colorectal surgery: Can we afford not to use it? *Journal of the American College of Surgeons*, 226(4), 586–593. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.031>. PMID: [29421693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29421693/).
220. Irani, J. L., Hedrick, T. L., Miller, T. E., Lee, L., Steinhagen, E., Shogan, B. D., Goldberg, J. E., Feingold, D. L., Lightner, A. L., & Paquette, I. M. (2023). Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Surgical Endoscopy*, 37(1), 5–30. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09758-x>. PMID: [36515747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36515747/); PMCID: [PMC9839829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9839829/).
221. Forsmo, H. M., Pfeffer, F., Rasdal, A., Østgaard, G., Mohn, A. C., Körner, H., & Erichsen, C. (2016). Compliance with enhanced recovery after surgery criteria and preoperative and postoperative counselling reduces length of hospital stay in colorectal surgery: results of a randomized controlled trial. *Colorectal Disease*, 18(6), 603–611. <https://doi.org/10.1111/codi.13253>. PMID: [27273854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27273854/).
222. Powell, R., Scott, N. W., Manyande, A., Bruce, J., Vögele, C., Byrne-Davis, L. M., Unsworth, M., Osmer, C., & Johnston, M. (2016). Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(5), CD008646. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008646.pub2>. PMID: [27228096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27228096/); PMCID: [PMC8687603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8687603/).
223. Cohen, M. E., Liu, Y., Ko, C. Y., & Hall, B. L. (2017). An Examination of American College of Surgeons NSQIP Surgical Risk Calculator Accuracy. *Journal of the American College of Surgeons*, 224(5), 787–795. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.057>. PMID: [28389191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389191/).
224. Jie, B., Jiang, Z. M., Nolan, M. T., Zhu, S. N., Yu, K., & Kondrup, J. (2012). Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition*, 28(10), 1022–1027. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.017>. PMID: [22673593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22673593/).
225. Kristensen, S. D., Knuuti, J., Saraste, A., Anker, S., Bøtker, H. E., Hert, S. D., Ford, I., Gonzalez-Juanatey, J. R., Gorenek, B., Heyndrickx, G. R., Hoeft, A., Huber, K., Iung, B., Kjeldsen,

- K. P., Longrois, D., Lüscher, T. F., Pierard, L., Pocock, S., Price, S., ... Funck-Brentano, C. (2014). 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*, 35(35), 2383–2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>. PMID: [25086026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086026/).
226. Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*, 173(5), 489–495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>. PMID: [16129869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129869/); PMCID: [PMC1188185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC1188185/).
227. Gustafsson, U. O., Scott, M. J., Hubner, M., Nygren, J., Demartines, N., Francis, N., Rockall, T. A., Young-Fadok, T. M., Hill, A. G., Soop, M., de Boer, H. D., Urman, R. D., Chang, G. J., Fichera, A., Kessler, H., Grass, F., Whang, E. E., Fawcett, W. J., ... Ljungqvist, O. (2019). Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World Journal of Surgery*, 43(3), 659–695. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4844-y>. PMID: [30426190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30426190/).
228. Mills, E., Eyawo, O., Lockhart, I., Kelly, S., Wu, P., & Ebbert, J. O. (2011). Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 124(2), 144–154.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.09.013>. PMID: [21295194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295194/).
229. Wong, J., Lam, D. P., Abrishami, A., Chan, M. T., & Chung, F. (2012). Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia*, 59(3), 268–279. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9652-x>. PMID: [22187226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187226/).
230. Shabanzadeh, D. M., & Sørensen, L. T. (2015). Alcohol consumption increases postoperative infection but not mortality: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Infections (Larchmt)*, 16(6), 657–668. <https://doi.org/10.1089/sur.2015.009>. PMID: [26244748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244748/).
231. Gillis, C., Li, C., Lee, L., Awasthi, R., Augustin, B., Gamsa, A., Liberman, A. S., Stein, B., Charlebois, P., Feldman, L. S., & Carli, F. (2014). Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology*, 121(5), 937–947. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000393>. PMID: [25076007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25076007/).
232. Barberan-Garcia, A., Ubré, M., Roca, J., Lacy, A. M., Burgos, F., Risco, R., Momblán, D., Balust, J., Blanco, I., & Martínez-Pallí, G. (2018). Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: A randomized blinded controlled trial. *Annals of Surgery*, 267(1), 50–56. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002293>. PMID: [28489682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489682/).
233. Correia, M. I., & Waitzberg, D. L. (2003). The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay, and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical Nutrition*, 22(3), 235–239. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(02\)00215-7](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(02)00215-7). PMID: [12765661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12765661/).
234. Norman, K., Pichard, C., Lochs, H., & Pirlich, M. (2008). Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clinical Nutrition*, 27(1), 5–15. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.10.007>. PMID: [18061312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061312/).
235. Pacelli, F., Bossola, M., Rosa, F., Tortorelli, A. P., Papa, V., & Doglietto, G. B. (2008). Is malnutrition still a risk factor of postoperative complications in gastric cancer surgery? *Clinical Nutrition*, 27(3), 398–407. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.03.002>.
236. Pressoir, M., Desné, S., Berchery, D., Rossignol, G., Poiree, B., Meslier, M., Traversier, S., Vittot, M., Simon, M., Gekiere, J. P., Meuric, J., Serot, F., Falewee, M. N., Rodrigues, I., Senesse, P., Vasson, M. P., Chelle, F., Maget, B., Antoun, S., & Bachmann, P. (2010). Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *British Journal of Cancer*, 102(6), 966–971. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605578>.
237. Muñoz, M., Gómez-Ramírez, S., Martín-Montañez, E., & Auerbach, M. (2014). Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: A pragmatic approach. *World Journal of Gastroenterology*, 20(8), 1972–1985. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i8.1972>.
238. Gan, T. J., Diemunsch, P., Habib, A. S., Kovac, A., Kranke, P., Meyer, T. A., Watcha, M., Chung, F., Angus, S., Apfel, C. C., Bergese, S. D., Candiotti, K. A., Chan, M. T., Davis, P. J., Hooper,

- V. D., Lagoo-Deenadayalan, S., Myles, P., Nezat, G., Philip, B. K., ... Tramèr, M. R. (2014). Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*, 118(1), 85-113. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000002>.
239. Grant, M. C., Betz, M., & Hulse, M. (2016). The effect of preoperative pregabalin on postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 123(5), 1100-1107. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000001404>.
240. Hansen, M. V., Halladin, N. L., & Rosenberg, J. (2015). Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub2>.
241. Nelson, R. L., Gladman, E., & Barbateskovic, M. (2014). Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001181.pub4>.
242. Weber, W. P., Mujagic, E., Zwahlen, M., Bundi, M., Hoffmann, H., Soysal, S. D., Kraljević, M., Delko, T., von Strauss, M., Iselin, L., Da Silva, R. X. S., Zeindler, J., Rosenthal, R., Misteli, H., Kindler, C., Müller, P., Saccilotto, R., Lugli, A. K., Kaufmann, M. ... Marti, W. R. (2017). Timing of surgical antimicrobial prophylaxis: A phase 3 randomized controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(6), 605-614. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30176-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30176-7).
243. Darouiche, R. O., Wall, M. J. Jr., Itani, K. M., Otterson, M. F., Webb, A. L., Carrick, M. M., Miller, H. J., Awad, S. S., Crosby, C. T., Mosier, M. C., Alsharif, A., & Berger, D. H. (2010). Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *The New England Journal of Medicine*, 362(1), 18-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810988>.
244. Zhang, D., Wang, X. C., Yang, Z. X., Gan, J. X., & Pan, J. B. (2017). Preoperative chlorhexidine versus povidone-iodine antisepsis for preventing surgical site infection: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*, 44, 176-184. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.06.001>.
245. Tanner, J., Norrie, P., & Melen, K. (2011). Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004122.pub4>.
246. Sanders, G., Mercer, S. J., Saeb-Parsey, K., Akhavan, M. A., Hosie, K. B., & Lambert, A. W. (2001). Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery. *British Journal of Surgery*, 88(10), 1363-1365. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01872.x>.
247. Thiele, R. H., Raghunathan, K., Brudney, C. S., Lobo, D. N., Martin, D., Senagore, A., Cannesson, M., Gan, T. J., Mythen, M. M., Shaw, A. D., Miller, T. E., & Perioperative Quality Initiative (POQI) I Workgroup. (2016). American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on perioperative fluid management within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery. *Perioperative Medicine (London, England)*, 5(24). <https://doi.org/10.1186/s13741-016-0049-9>.
248. Rajagopalan, S., Mascha, E. N., Na, J., & Sessler, D. I. (2008). The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*, 108(1), 71-77. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296719.73450.52>.
249. National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Bair Hugger for measuring core temperature during perioperative care. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/advice/mib99/resources/bair-hugger-for-measuring-core-temperature-during-perioperative-care-pdf-63499476790213>.
250. Jesus, E. C., Karliczek, A., Matos, D., et al. (2004). Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002100.pub2>.
251. Zhang, H. Y., Zhao, C. L., Xie, J., Ye, Y. W., Sun, J. F., Ding, Z. H., Xu, H. N., & Ding, L. (2016). To drain or not to drain in colorectal anastomosis: A meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, 31(5), 951-960. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2509-6>.

252. Rao, W., Zhang, X., Zhang, J., Yan, R., Hu, Z., & Wang, Q. (2011). The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery: A meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, 26(4), 423-429. <https://doi.org/10.1007/s00384-010-1093-4>.
253. Nelson, R., Edwards, S., & Tse, B. (2007). Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004929.pub3>.
254. Li, K., Zhou, Z., Chen, Z., Zhang, Y., & Wang, C. (2011). "Fast Track" nasogastric decompression of rectal cancer surgery. *Frontiers in Medicine*, 5(3), 306-309. <https://doi.org/10.1007/s11684-011-0154-6>.
255. Zhuang, C. L., Ye, X. Z., Zhang, C. J., Dong, Q. T., Chen, B. C., & Yu, Z. (2013). Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Digestive Surgery*, 30(3), 225-232. <https://doi.org/10.1159/000353136>.
256. ERAS Compliance Group. (2015). The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: Results from an international registry. *Annals of Surgery*, 261(6), 1153-1159. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001029>.
257. Kverneng Hultberg, D., Angenete, E., Lydrup, M. L., Rutegård, J., Matthiessen, P., & Rutegård, M. (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 43(10), 1908-1914. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.06.010>.
258. Uchida, I., Asoh, T., Shirasaka, C., & Tsuji, H. (1988). Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *British Journal of Surgery*, 75(6), 557-562. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800750618>.
259. Carli, F., & Halliday, D. (1997). Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients. *Anesthesiology*, 86(5), 1033-1040. <https://doi.org/10.1097/00000542-199705000-00005>.
260. Block, B. M., Liu, S. S., Rowlingson, A. J., Cowan, A. R., Cowan, J. A. Jr, & Wu, C. L. (2003). Efficacy of postoperative epidural analgesia: A meta-analysis. *JAMA*, 290(18), 2455-2463. <https://doi.org/10.1001/jama.290.18.2455>.
261. Werawatganon, T., & Charuluxanon, S. (2005). Patient-controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004088.pub2>.
262. Kranke, P., Jokinen, J., Pace, N. L., et al. (2015). Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2>.
263. Dunn, L. K., & Durieux, M. E. (2017). Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology*, 126(4), 729-737. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001527>.
264. Sun, Y., Li, T., Wang, N., Yun, Y., & Gan, T. J. (2012). Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diseases of the Colon & Rectum*, 55(11), 1183-1194. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318259bcd8>.
265. Rasmussen, M. S., Jorgensen, L. N., & Wille-Jorgensen, P. (2009). Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004318.pub2>.
266. van Dongen, C. J., MacGillavry, M. R., & Prins, M. H. (2005). Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003074.pub2>.
267. Lassen, K., Kjaeve, J., Fetveit, T., Tranø, G., Sigurdsson, H. K., Horn, A., & Revhaug, A. (2008). Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: A randomized multicenter trial. *Annals of Surgery*, 247(5), 721-729. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815cca68>.

268. Khoo, C. K., Vickery, C. J., Forsyth, N., Vinall, N. S., & Eyre-Brook, I. A. (2007). A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Annals of Surgery*, 245(6), 867-872. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000259219.08209.36>.
269. Andersen, H. K., Lewis, S. J., & Thomas, S. (2006). Early enteral nutrition within 24 h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004080.pub2>.
270. Smedley, F., Bowling, T., James, M., Stokes, E., Goodger, C., O'Connor, O., Oldale, C., Jones, P., & Silk, D. (2004). Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *British Journal of Surgery*, 91(8), 983-990. <https://doi.org/10.1002/bjs.4578>.
271. Cerantola, Y., Hübner, M., Grass, F., Demartines, N., & Schäfer, M. (2011). Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *British Journal of Surgery*, 98(1), 37-48. <https://doi.org/10.1002/bjs.7273>
272. Marimuthu, K., Varadhan, K. K., Ljungqvist, O., & Lobo, D. N. (2012). A meta-analysis of the effect of combinations of immune-modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Annals of Surgery*, 255(6), 1060-1068. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318252edf8>.
273. Haines, K. J., Skinner, E. H., & Berney, S. (2013). Association of postoperative pulmonary complications with delayed mobilisation following major abdominal surgery: An observational cohort study. *Physiotherapy*, 99(2), 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2012.05.013>.
274. Negrut, R. L., Cote, A., Caus, V. A., & Maghiar, A. M. (2024). Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus robotic-assisted surgery for colon cancer: Efficacy, safety, and outcomes—A focus on studies from 2020–2024. *Cancers*, 16(8), 1552. <https://doi.org/10.3390/cancers16081552>.
275. World Health Organization. (2024). Colorectal cancer. WHO. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>.
276. Reddy, K., Gharde, P., & Tayade, H. (2023). Advancements in robotic surgery: A comprehensive overview of current utilizations and upcoming frontiers. *Cureus*, 15(12), e50415. <https://doi.org/10.7759/cureus.50415>.
277. Sheetz, K. H., Claflin, J., & Dimick, J. B. (2020). Trends in the adoption of robotic surgery for common surgical procedures. *JAMA Network Open*, 3(e1918911). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18911>.
278. Grimsley, E. A., Barry, T. M., Janjua, H., Eguia, E., DuCoin, C., & Kuo, P. C. (2022). Exploring the paradigm of robotic surgery and its contribution to the growth of surgical volume. *Surgical Open Science*, 10, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2022.06.002>.
279. Jacobs, M., Verdeja, J. C., & Goldstein, H. S. (1991). Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surgical Laparoscopy & Endoscopy*, 1, 144-150.
280. Monson, J. R., Darzi, A., Carey, P. D., & Guillou, P. J. (1992). Prospective evaluation of laparoscopic-assisted colectomy in an unselected group of patients. *Lancet*, 340(8823), 831-833. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92694-b](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92694-b).
281. Falk, P. M., Beart, R. W. Jr, Wexner, S. D., Thorson, A. G., Jagelman, D. G., Lavery, I. C., Johansen, O. B., & Fitzgibbons, R. J. Jr. (1993). Laparoscopic colectomy: A critical appraisal. *Diseases of the Colon & Rectum*, 36(1), 28-34. <https://doi.org/10.1007/BF02050298>.
282. Simorov, A., Shaligram, A., Shostrom, V., Boilesen, E., Thompson, J., & Oleynikov, D. (2012). Laparoscopic colon resection trends in utilization and rate of conversion to open procedure: A national database review of academic medical centers. *Annals of Surgery*, 256(3), 462-468. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182657ec5>.
283. Fox, J., Gross, C. P., Longo, W., & Reddy, V. (2012). Laparoscopic colectomy for the treatment of cancer has been widely adopted in the United States. *Diseases of the Colon & Rectum*, 55(5), 501-508. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318249ce5a>.

284. Wright, J. P., & Albert, M. R. (2020). A current review of robotic colorectal surgery. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*, 5(8). Retrieved from <https://ales.amegroups.org/article/view/5613/html>.
285. U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). 510(k) Premarket Notification. Retrieved from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K990144>.
286. Weber, P. A., Merola, S., Wasielewski, A., & Ballantyne, G. H. (2002). Telerobotic-assisted laparoscopic right and sigmoid colectomies for benign disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 45(12), 1689-1694. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-7261-2>.
287. Hashizume, M., Shimada, M., Tomikawa, M., Ikeda, Y., Takahashi, I., Abe, R., Koga, F., Gotoh, N., Konishi, K., Maehara, S., & Sugimachi, K. (2002). Early experiences of endoscopic procedures in general surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. *Surgical Endoscopy*, 16(8), 1187-1191. <https://doi.org/10.1007/s004640080154>.
288. Chabot, S., Calleja-Agius, J., & Horeman, T. (2024). A comparison of clinical outcomes of robot-assisted and conventional laparoscopic surgery. *Surgical Technology & Development*, 13, 22-57. <https://doi.org/10.3390/std13010003>.
289. DeMars, M. M., & Perruso, C. (2022). MeSH and text-word search strategies: Precision, recall, and their implications for library instruction. *Journal of the Medical Library Association*, 110(1), 23-33. <https://doi.org/10.5195/jmla.2022.1283>.
290. Godfrey, C. M., McInerney, P., Soares, C. B., Khalil, H., & Parker, D. (2015). *The Joanna Briggs Institute reviewers' manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews*.
291. Review Manager (RevMan). (2020). Version 5.4 [Computer software]. The Cochrane Collaboration.
292. Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.4, updated August 2023)*. Cochrane. Retrieved from <https://www.training.cochrane.org/handbook>.
293. Hozo, S. P., Djulbegovic, B., & Hozo, I. (2005). Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Medical Research Methodology*, 5(13). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>.
294. Wan, X., Wang, W., & Liu, J. et al. (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*, 14(135). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>.
295. Grosek, J., Ales Kosir, J., Sever, P., Erculj, V., & Tomazic, A. (2021). Robotic versus laparoscopic surgery for colorectal cancer: A case-control study. *Radiology and Oncology*, 55(4), 433-438. <https://doi.org/10.2478/raon-2021-0026>.
296. Dohrn, N., Klein, M. F., & Gögenur, I. (2021). Robotic versus laparoscopic right colectomy for colon cancer: A nationwide cohort study. *International Journal of Colorectal Disease*, 36(10), 2147-2158. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03966-y>.
297. Zhang, Y., Feng, H., Wang, S., Gu, Y., Shi, Y., Song, Z., Deng, Y., Ji, X., Cheng, X., Zhang, T., & Zhao, R. (2022). Short- and long-term outcomes of robotic- versus laparoscopic-assisted right hemicolectomy: A propensity score-matched retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*, 105, 106855. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2022.106855>.
298. Khan, J. S., Ahmad, A., Odermatt, M., Jayne, D. G., Ahmad, N. Z., Kandala, N., & West, N. P. (2021). Robotic complete mesocolic excision with central vascular ligation for right colonic tumours - A propensity score-matching study comparing with standard laparoscopy. *BJS Open*, 5(2), zrab016. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrab016>.
299. Tian, Y., Xiong, D., Xu, M., Fan, Q., Zheng, H., Shen, H., Huang, B., Wang, L., Li, C., Zhang, A., Liu, B., Li, F., Gao, F., & Tong, W. (2023). Robotic versus laparoscopic right hemicolectomy with complete mesocolic excision: A retrospective multicenter study with propensity score matching. *Frontiers in Oncology*, 13, 1187476. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1187476>.
300. Sorgato, N., Mammano, E., Contardo, T., Vittadello, F., Sarzo, G., & Morpurgo, E. (2022). Right colectomy with intracorporeal anastomosis for cancer: A prospective comparison between

- robotics and laparoscopy. *Journal of Robotic Surgery*, 16(3), 655-663. <https://doi.org/10.1007/s11701-021-01290-9>.
301. Di Lascia, A., Tartaglia, N., Petruzzelli, F., Pacilli, M., Maddalena, F., Fersini, A., Pavone, G., Vovola, F., & Ambrosi, A. (2020). Right hemicolectomy: Laparoscopic versus robotic approach. *Annali Italiani di Chirurgia*, 91, 478-485. PMID: 32543465.
302. Huang, Z., Li, T., Zhang, G., Zhou, Z., Shi, H., Tang, C., Yang, L., & Lei, X. (2022). Comparison of open, laparoscopic, and robotic left colectomy for radical treatment of colon cancer: A retrospective analysis in a consecutive series of 211 patients. *World Journal of Surgical Oncology*, 20(1), 345. <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02796-8>.
303. Ferri, V., Quijano, Y., Nuñez, J., Caruso, R., Duran, H., Diaz, E., Fabra, I., Malave, L., Isernia, R., d'Ovidio, A., Agresott, R., Gomez, P., Isojo, R., & Vicente, E. (2021). Robotic-assisted right colectomy versus laparoscopic approach: Case-matched study and cost-effectiveness analysis. *Journal of Robotic Surgery*, 15(1), 115-123. <https://doi.org/10.1007/s11701-020-01084-5>.
304. Tagliabue, F., Burati, M., Chiarelli, M., Fumagalli, L., Guttadauro, A., Arborio, E., De Simone, M., & Cioffi, U. (2020). Robotic vs laparoscopic right colectomy - The burden of age and comorbidity in perioperative outcomes: An observational study. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 12(6), 287-297. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v12.i6.287>.
305. Ozben, V., de Muijnck, C., Sengun, B., Zenger, S., Agcaoglu, O., Balik, E., Aytac, E., Bilgin, I. A., Baca, B., Hamzaoglu, I., Karahasanoglu, T., & Bugra, D. (2020). Robotic complete mesocolic excision for transverse colon cancer can be performed with a morbidity profile similar to that of conventional laparoscopic colectomy. *Techniques in Coloproctology*, 24(10), 1035-1042. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02249-y>.
306. Pacheco, F., Harris-Gendron, S., Luciano, E., Zreik, J., Kamel, M. K., & Solh, W. A. (2023). Robotic versus laparoscopic colectomy outcomes in colon adenocarcinoma in the elderly population: A propensity-score matched analysis of the National Cancer Database. *International Journal of Colorectal Disease*, 38(1), 183. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04481-y>.
307. Zheng, H., Wang, Q., Fu, T., Wei, Z., Ye, J., Huang, B., Li, C., Liu, B., Zhang, A., Li, F., Gao, F., & Tong, W. (2023). Robotic versus laparoscopic left colectomy with complete mesocolic excision for left-sided colon cancer: A multicentre study with propensity score matching analysis. *Techniques in Coloproctology*, 27(7), 569-578. <https://doi.org/10.1007/s10151-023-02788-0>.
308. Xu, M., Zhao, Z., Jia, B., Liu, R., & Liu, H. (2021). Perioperative and long-term outcomes of robot-assisted versus laparoscopy-assisted hemicolectomy for left-sided colon cancers: A retrospective study. *Updates in Surgery*, 73(3), 1049-1056. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00959-4>.
309. Chang, T. C., Lin, E. K., Lu, Y. J., Huang, M. T., & Chen, C. H. (2021). Single-incision robotic colectomy versus single-incision laparoscopic colectomy: A matched case control study. *Asian Journal of Surgery*, 44(5), 749-754. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.12.017>.
310. Kim, H. S., Oh, B. Y., Chung, S. S., Lee, R. A., & Noh, G. T. (2023). Short-term outcomes of single-incision robotic colectomy versus conventional multiport laparoscopic colectomy for colon cancer. *Journal of Robotic Surgery*, 17(5), 2351-2359. <https://doi.org/10.1007/s11701-023-01666-z>.
311. Maertens, V., Stefan, S., Rutgers, M., Siddiqi, N., & Khan, J. S. (2022). Oncological outcomes of open, laparoscopic and robotic colectomy in patients with transverse colon cancer. *Techniques in Coloproctology*, 26(10), 821-830. <https://doi.org/10.1007/s10151-022-02650-9>.
312. Sterk, M. F. M., Crolla, R. M. P. H., Verseveld, M., Dekker, J. W. T., van der Schelling, G. P., Verhoef, C., & Olthof, P. B. (2023). Uptake of robot-assisted colon cancer surgery in the Netherlands. *Surgical Endoscopy*, 37(11), 8196-8203. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10383-5>.
313. Farah, E., Abreu, A. A., Rail, B., Salgado, J., Karagkounis, G., Zeh, H. J. 3rd, & Polanco, P. M. (2023). Perioperative outcomes of robotic and laparoscopic surgery for colorectal cancer: A propensity score-matched analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 21(1), 272. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03138-y>.
314. Bae, S. U., Jegon, W. K., & Baek, S. K. (2022). Single plus one-port robotic surgery using the da Vinci Single-Site Platform versus conventional multi-port laparoscopic surgery for left-sided

- colon cancer. *Wideochirurgia i Inne Techniki Małoinwazyjne*, 17(1), 179-187. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2021.112678>.
315. Ceccarelli, G., Costa, G., Ferraro, V., De Rosa, M., Rondelli, F., & Bugiantella, W. (2021). Robotic or three-dimensional (3D) laparoscopy for right colectomy with complete mesocolic excision (CME) and intracorporeal anastomosis? A propensity score-matching study comparison. *Surgical Endoscopy*, 35(5), 2039-2048. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07600-w>.
316. JASP Team. (2024). JASP (Version 0.18.3) [Computer software].
317. Köckerling, F. (2014). Robotic vs. standard laparoscopic technique - What is better? *Frontiers in Surgery*, 1, 15. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00015>.
318. Liu, H., Kinoshita, T., Tonouchi, A., Kaito, A., & Tokunaga, M. (2019). What are the reasons for a longer operation time in robotic gastrectomy than in laparoscopic gastrectomy for stomach cancer? *Surgical Endoscopy*, 33(1), 192-198. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6294-x>.
319. Zheng, J. C., Zhao, S., Chen, W., & Wu, J. X. (2023). Robotic versus laparoscopic right colectomy for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Wideochirurgia i Inne Techniki Małoinwazyjne*, 18(1), 20-30. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2022.120960>.
320. Wei, P. L., Huang, Y. J., Wang, W., & Huang, Y. M. (2023). Comparison of robotic reduced-port and laparoscopic approaches for left-sided colorectal cancer surgery. *Asian Journal of Surgery*, 46(2), 698-704. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.06.079>.
321. Negruț, R. L., Coțe, A., & Maghiar, A. M. (2024). A retrospective analysis of emergency versus elective surgical outcomes in colon cancer patients: A single-center study. *Journal of Clinical Medicine*, 13(21), 6533. <https://doi.org/10.3390/jcm13216533>.
322. Yang, X. F., & Pan, K. (2014). Diagnosis and management of acute complications in patients with colon cancer: Bleeding, obstruction, and perforation. *Chinese Journal of Cancer Research*, 26, 331-340. <https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2014.06.11>.
323. Cuffy, M., Abir, F., Audisio, R. A., & Longo, W. E. (2004). Colorectal cancer presenting as surgical emergencies. *Surgical Oncology*, 13, 149-157. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2004.08.002>
324. Carraro, P. G., Segala, M., Cesana, B. M., & Tiberio, G. (2001). Obstructing colonic cancer: Failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*, 44(2), 243-250. <https://doi.org/10.1007/BF02234300>.
325. Zhou, H., Jin, Y., Wang, J., Chen, G., Chen, J., & Yu, S. (2023). Comparison of short-term surgical outcomes and long-term survival between emergency and elective surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, 38, 41. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04334-8>.
326. Bin Traiki, T. A., AlShammari, S. A., AlRabah, R. N., AlZahrani, A. M., Alshenaifi, S. T., Alhassan, N. S., Abdulla, M. H., Zubaidi, A. M., Al-Obeed, O. A., & Alkhayal, K. A. (2023). Oncological outcomes of elective versus emergency surgery for colon cancer: A tertiary academic center experience. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 29(4), 316-322. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_31_23.
327. Alshammari, S. A., Alenazi, H. A., & Alshammari, H. S. (2020). Knowledge, attitude and practice towards early screening of colorectal cancer in Riyadh. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(5), 2273-2280. https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_290_20.
328. Alaqel, M. A., Alshammari, S. A., Alahmari, S. M., Alkhayal, N. K., Bin Traiki, T. A., Alhassan, N. S., Al-Obeed, O. A., Zubaidi, A. M., & Alkhayal, K. A. (2021). Community knowledge and awareness of colorectal cancer and screening tools: Community-based survey of 1912 residents of Riyadh. *Annals of Medicine and Surgery*, 72, 103046. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103046>
329. Cawich, S. O., Phillips, E., Moore, S., Ramkissoon, S., Padmore, G., & Griffith, S. (2022). Colorectal cancer in an Eastern Caribbean nation: Are we missing an opportunity for secondary prevention? *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, e18. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.18>
330. Altobelli, E., D'Aloisio, F., & Angeletti, P. M. (2016). Colorectal cancer screening in countries of the European Council outside of the EU-28. *World Journal of Gastroenterology*, 22(20), 4946-4957. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i20.4946>.

331. Sepassi, A., Li, M., Zell, J. A., Chan, A., Saunders, I. M., & Mukamel, D. B. (2024). Rural-urban disparities in colorectal cancer screening, diagnosis, treatment, and survivorship care: A systematic review and meta-analysis. *The Oncologist*, 29, e431–e446. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad347>.
332. Ghazi, S., Berg, E., Lindblom, A., Lindfors, U., & Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. (2013). Clinicopathological analysis of colorectal cancer: A comparison between emergency and elective surgical cases. *World Journal of Surgical Oncology*, 11, 133. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-133>.
333. Ishizuka, M., Nagata, H., Takagi, K., Iwasaki, Y., & Kubota, K. (2013). Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 109, 401–407. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.350>.
334. Pisano, M., Zorcolo, L., Merli, C., Cimbanassi, S., Poiasina, E., Ceresoli, M., Agresta, F., Allievi, N., Bellanova, G., Coccolini, F., et al. (2018). 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: Obstruction and perforation. *World Journal of Emergency Surgery*, 13, 36. <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0192-3>.
335. Guenaga, K. F., Matos, D., & Wille-Jorgensen, P. (2011). Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD001544.
336. Zmora, O., Mahajna, A., Bar-Zakai, B., Hershko, D., Shabtai, M., Krausz, M. M., & Ayalon, A. (2006). Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomized trial. *Techniques in Coloproctology*, 10(2), 131–135. <https://doi.org/10.1007/s10151-006-0266-1>.
337. Ji, W. B., Hahn, K. Y., Kwak, J. M., Kang, D. W., Baek, S. J., Kim, J., & Kim, S. H. (2017). Mechanical bowel preparation does not affect clinical severity of anastomotic leakage in rectal cancer surgery. *World Journal of Surgery*, 41, 1366–1374. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3839-9>.
338. Poon, R. T., Law, W. L., Chu, K. W., & Wong, J. (1998). Emergency resection and primary anastomosis for left-sided obstructing colorectal carcinoma in the elderly. *British Journal of Surgery*, 85(11), 1539–1542. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00903.x>.
339. Deen, K. I., Madoff, R. D., Goldberg, S. M., & Rothenberger, D. A. (1998). Surgical management of left colon obstruction: The University of Minnesota experience. *Journal of the American College of Surgeons*, 187(6), 573–576. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(98\)00253-1](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(98)00253-1).
340. Fazio, V. W. (1998). Restorative colectomy for large bowel obstruction: A new paradigm? *Journal of the American College of Surgeons*, 187(6), 631. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(98\)00271-3](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(98)00271-3).
341. Zorcolo, L., Covotta, L., Carlomagno, N., & Bartolo, D. C. (2003). Safety of primary anastomosis in emergency colorectal surgery. *Colorectal Disease*, 5(3), 262–269. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1318.2003.00432.x>.
342. Biondo, S., Parés, D., Frago, R., Martí-Ragué, J., Kreisler, E., De Oca, J., & Jaurrieta, E. (2004). Large bowel obstruction: Predictive factors for postoperative mortality. *Diseases of the Colon & Rectum*, 47(11), 1889–1897. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0688-7>.
343. Kim, J., Mittal, R., Konyalian, V., King, J., Stamos, M. J., & Kumar, R. R. (2007). Outcome analysis of patients undergoing colorectal resection for emergent and elective indications. *American Surgeon*, 73(10), 991–993. PMID: 17983065.
344. Bellows, C. F., Webber, L. S., Albo, D., Awad, S., & Berger, D. H. (2009). Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. *Techniques in Coloproctology*, 13(1), 41–47. <https://doi.org/10.1007/s10151-009-0457-7>.
345. Zorcolo, L., Covotta, L., Carlomagno, N., & Bartolo, D. C. (2003). Toward lowering morbidity, mortality, and stoma formation in emergency colorectal surgery: The role of specialization. *Diseases of the Colon & Rectum*, 46(11), 1461–1467. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6793-9>.

346. Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4), 683–691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>.
347. Palin, R. P., Devine, A. T., Hicks, G., & Burke, D. (2018). Association of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and outcome in emergency colorectal cancer care. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 100(4), 308–315. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2017.0232>.
348. Constantin, G. B., Firescu, D., Voicu, D., Ștefănescu, B., Serban, R. M. C., Panaitescu, E., Bîrlă, R., & Constantinoiu, S. (2020). The importance of systemic inflammation markers in the survival of patients with complicated colorectal cancer, operated in emergency. *Chirurgia*, 115(1), 39–49. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.115.1.39>.
349. Toriola, A. T., Cheng, T. Y., Neuhouser, M. L., Wener, M. H., Zheng, Y., Brown, E., Miller, J. W., Song, X., Beresford, S. A., Gunter, M. J., Caudill, M. A., & Ulrich, C. M. (2013). Biomarkers of inflammation are associated with colorectal cancer risk in women but are not suitable as early detection markers. *International Journal of Cancer*, 132(11), 2648–2658. <https://doi.org/10.1002/ijc.27942>.
350. Hernandez-Ainsa, M., Velamazán, R., Lanás, A., Carrera-Lasfuentes, P., & Piazuelo, E. (2022). Blood-cell-based inflammatory markers as a useful tool for early diagnosis in colorectal cancer. *Frontiers in Medicine*, 9, 843074. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.843074>.
351. Turri, G., Caligola, S., Ugel, S., Conti, C., Zenoni, S., Barresi, V., Ruzzenente, A., Lippi, G., Scarpa, A., Bronte, V., Guglielmi, A., & Pedrazzani, C. (2023). Pre-diagnostic prognostic value of leukocytes count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients who develop colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*, 13, 1148197. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1148197>.
352. Song, Y., Yang, Y., Gao, P., Chen, X., Yu, D., Xu, Y., Zhao, J., & Wang, Z. (2017). The preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is a superior indicator of prognosis compared with other inflammatory biomarkers in resectable colorectal cancer. *BMC Cancer*, 17(1), 744. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3752-0>.
353. Kim, J. H., Lee, J. Y., Kim, H. K., Lee, J. W., Jung, S. G., Jung, K., Kim, S. E., Moon, W., Park, M. I., & Park, S. J. (2017). Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 23(3), 505–515. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i3.505>.
354. Xia, L. J., Li, W., Zhai, J. C., & et al. (2020). Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and prognostic nutritional index for predicting clinical outcomes in T1–2 rectal cancer. *BMC Cancer*, 20, 208. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6698-6>.
355. Mazaki, J., Katsumata, K., Kasahara, K., & et al. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic factor for colon cancer: A propensity score analysis. *BMC Cancer*, 20, 922. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07429-5>.
356. Chen, B., Zhou, J., Ma, Y., & et al. (2023). Evaluation of multiple biological indicators for the combined diagnosis of metastases from colorectal cancer—a retrospective study based on 1163 patients. *World Journal of Surgical Oncology*, 21, 229. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03108-4>.
357. Misiewicz, A., & Dymicka-Piekarska, V. (2023). Fashionable, but what is their real clinical usefulness? NLR, LMR, and PLR as a promising indicator in colorectal cancer prognosis: A systematic review. *Journal of Inflammation Research*, 16, 69–81. <https://doi.org/10.2147/JIR.S391932>.
358. Chiang, S. F., Hung, H. Y., Tang, R., et al. (2012). Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? *International Journal of Colorectal Disease*, 27, 1347–1357. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1459-x>.
359. Pereira, C., Mohan, J., Gururaj, S., & Chandrashekhara, P. (2021). Predictive ability of neutrophil-lymphocyte ratio in determining tumor staging in colorectal cancer. *Cureus*, 13(10), e19025. <https://doi.org/10.7759/cureus.19025>.

360. Iaciu, C. I., Emilescu, R. A., Cotan, H. T., & Nitipir, C. (2023). Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for colon cancer. *Chirurgia (Bucur)*, 118(3), 260-271. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.3.p.260>.
361. Wu, Y., Li, C., & Zhao, J., et al. (2016). Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict chemotherapy outcomes and prognosis in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastasis. *World Journal of Surgical Oncology*, 14, 289. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1044-9>.
362. Que, Y., Qiu, H., Li, Y., Chen, Y., Xiao, W., Zhou, Z., & Zhang, X. (2015). Preoperative platelet-lymphocyte ratio is superior to neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for soft-tissue sarcoma. *BMC Cancer*, 15, 648. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1654-6>.
363. Ma, L., Yang, F., Guo, W., Tang, S., & Ling, Y. (2024). Prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with rectal cancer undergoing resection: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 14, 1415443. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1415443>.
364. Tao, D. L., Tassi Yunga, S., Williams, C. D., & McCarty, O. J. T. (2021). Aspirin and antiplatelet treatments in cancer. *Blood*, 137(23), 3201-3211. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003977>.
365. Qi, C., Wei, B., Zhou, W., Yang, Y., Li, B., Guo, S., Li, J., Ye, J., Li, J., Zhang, Q., Lan, T., He, X., Cao, L., Zhou, J., Geng, J., & Wang, L. (2015). P-selectin-mediated platelet adhesion promotes tumor growth. *Oncotarget*, 6(9), 6584-96. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3164>.
366. Guo, G., Hu, X., Gao, T., Zhou, H., Li, B., Zhou, C., Yu, B., & Wang, G. (2023). Potential impact of platelet-to-lymphocyte ratio on prognosis in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Surgery*, 10, 1139503. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1139503>.
367. Goubran, H. A., Stakiw, J., Radosevic, M., & Burnouf, T. (2014). Platelet-cancer interactions. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 40(3), 296-305. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370767>.
368. Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Wang, B., & Dai, Z. (2021). Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6, 263. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>.
369. Tan, D., Fu, Y., Su, Q., & Wang, H. (2016). Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(24), e3837. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003837>.
370. Ramesh, S. K., Swain, S. K., Munikrishnan, V., & Jameel, J. K. A. (2023). Can the inflammatory cell ratio NLR and PLR be used as a reliable marker in colon cancer? A prospective study. *Euroasian Journal of Hepatogastroenterology*, 13(2), 61-65. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1399>.
371. Negruț, R. L., Cote, A., & Maghiar, A. M. (2023). Exploring the potential of oral microbiome biomarkers for colorectal cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Microorganisms*, 11(6), 1586. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061586>.
372. Niedermaier, T., Tikk, K., Gies, A., Bieck, S., & Brenner, H. (2020). Sensitivity of fecal immunochemical test for colorectal cancer detection differs according to stage and location. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(13), 2920-2928.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.025>.
373. Tinmouth, J., Lansdorp-Vogelaar, I., & Allison, J. E. (2015). Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: What clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut*, 64, 1327-1337. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308074>.
374. Imperiale, T. F., Ransohoff, D. F., Itzkowitz, S. H., Levin, T. R., Lavin, P., Lidgard, G. P., Ahlquist, D. A., & Berger, B. M. (2014). Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *New England Journal of Medicine*, 370(14), 1287-1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311194>.
375. Zwezerijnen-Jiwa, F. H., Sivov, H., Paizs, P., Zafeiropoulou, K., & Kinross, J. (2023). A systematic review of microbiome-derived biomarkers for early colorectal cancer detection. *Neoplasia*, 36, 100868. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100868>.

376. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 14(e1002533). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
377. Kostic, A. D., Gevers, D., Pedamallu, C. S., Michaud, M., Duke, F., Earl, A. M., Ojesina, A. I., Jung, J., Bass, A. J., Tabernero, J., et al. (2012). Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Research*, 22, 292–298. <https://doi.org/10.1101/gr.126573.111>.
378. Dzutsev, A., Goldszmid, R. S., Viaud, S., Zitvogel, L., & Trinchieri, G. (2015). The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *European Journal of Immunology*, 45, 17–31. <https://doi.org/10.1002/eji.201444972>.
379. Yu, T., Guo, F., Yu, Y., Sun, T., Ma, D., Han, J., Qian, Y., Kryczek, I., Sun, D., Nagarsheth, N., Chen, Y., Chen, H., Hong, J., Zou, W., & Fang, J. Y. (2017). *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell*, 170(3), 548–563.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.008>.
380. Tjalsma, H., Boleij, A., Marchesi, J. R., & Dutilh, B. E. (2012). A bacterial driver–passenger model for colorectal cancer: Beyond the usual suspects. *Nature Reviews Microbiology*, 10, 575–582. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2819>.
381. Sears, C. L., & Pardoll, D. M. (2011). Perspective: Alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. *Journal of Infectious Diseases*, 203, 306–311. <https://doi.org/10.1093/jinfdis/jiq061>.
382. Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M. C., Karpinets, T. V., Prieto, P. A., Vicente, D., Hoffman, K., Wei, S. C., et al. (2018). Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 359, 97–103. <https://doi.org/10.1126/science.aan4236>.
383. Matson, V., Fessler, J., Bao, R., Chongsuwat, T., Zha, Y., Alegre, M.-L., Luke, J. J., & Gajewski, T. F. (2018). The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, 359, 104–108. <https://doi.org/10.1126/science.aao3290>.
384. Pfaffe, T., Cooper-White, J., Beyerlein, P., Kostner, K., & Punyadeera, C. (2011). Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. *Clinical Chemistry*, 57(5), 675–687. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153767>.
385. Segata, N., Haake, S. K., Mannon, P., et al. (2012). Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biology*, 13, R42. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-6-r42>.
386. Poutahidis, T., & Erdman, S. E. (2016). Commensal bacteria modulate the tumor microenvironment. *Cancer Letters*, 380(1), 356–358. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.12.028>.
387. Yang, Y., Weng, W., Peng, J., Hong, L., Yang, L., Toiyama, Y., Gao, R., Liu, M., Yin, M., Pan, C., Li, H., Guo, B., Zhu, Q., Wei, Q., Moyer, M. P., Wang, P., Cai, S., Goel, A., Qin, H., & Ma, Y. (2017). *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating Toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- κ B and up-regulating expression of microRNA-21. *Gastroenterology*, 152(4), 851–866.e24. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.018>.
388. Kim, M., Friesen, L., Park, J., Kim, H. M., & Kim, C. H. (2018). Microbial metabolites, short-chain fatty acids, restrain tissue bacterial load, chronic inflammation, and associated cancer in the colon of mice. *European Journal of Immunology*, 48(7), 1235–1247. <https://doi.org/10.1002/eji.201747122>.
389. Song, M., & Chan, A. T. (2019). Environmental factors, gut microbiota, and colorectal cancer prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 275–289. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.012>.
390. Anand, S., Kaur, H., & Mande, S. S. (2016). Comparative in silico analysis of butyrate production pathways in gut commensals and pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1945. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01945>.

391. O'Keefe, S. J. (2016). Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(12), 691-706. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.165>.
392. Le Bars, P., Matamoros, S., Montassier, E., Le Vacon, F., Potel, G., Soueidan, A., Jordana, F., & de La Cochetière, M. F. (2017). The oral cavity microbiota: Between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract. *Canadian Journal of Microbiology*, 63(6), 475-492. <https://doi.org/10.1139/cjm-2016-0603>.
393. Hayes, R. B., Ahn, J., Fan, X., Peters, B. A., Ma, Y., Yang, L., Agalliu, I., Burk, R. D., Ganly, I., Purdue, M. P., Freedman, N. D., Gapstur, S. M., & Pei, Z. (2018). Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer. *JAMA Oncology*, 4(3), 358-365. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4777>.
394. Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: Dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), 745-759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>.
395. Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Hein, R., Schmidt, T. M., & Kamada, N. (2020). The bacterial connection between the oral cavity and the gut diseases. *Journal of Dental Research*, 99(9), 1021-1029. <https://doi.org/10.1177/0022034520924633>.
396. Ito, M., Kanno, S., Noshō, K., Sukawa, Y., Mitsuhashi, K., Kurihara, H., Igarashi, H., Takahashi, T., Tachibana, M., Takahashi, H., Yoshii, S., Takenouchi, T., Hasegawa, T., Okita, K., Hirata, K., Maruyama, R., Suzuki, H., Imai, K., Yamamoto, H., & Shinomura, Y. (2015). Association of *Fusobacterium nucleatum* with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway. *International Journal of Cancer*, 137(6), 1258-1268. <https://doi.org/10.1002/ijc.29488>.
397. Whiting, P. F., Rutjes, A. W., Westwood, M. E., Mallett, S., Deeks, J. J., Reitsma, J. B., Leeflang, M. M., Sterne, J. A., Bossuyt, P. M., & QUADAS-2 Group. (2011). QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*, 155(8), 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
398. Zhang, S., Kong, C., Yang, Y., Cai, S., Li, X., Cai, G., & Ma, Y. (2020). Human oral microbiome dysbiosis as a novel non-invasive biomarker in detection of colorectal cancer. *Theranostics*, 10, 11595–11606. <https://doi.org/10.7150/thno.49515>.
399. Loftus, M., Hassouneh, S. A., & Yooseph, S. (2021). Bacterial community structure alterations within the colorectal cancer gut microbiome. *BMC Microbiology*, 21, 98. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02153-x>.
400. Rezasoltani, S., Aghdaei, H. A., Jasemi, S., Gazouli, M., Dovrolis, N., Sadeghi, A., Schlüter, H., Zali, M. R., Sechi, L. A., & Feizabadi, M. M. (2022). Oral microbiota as novel biomarkers for colorectal cancer screening. *Cancers*, 15, 192. <https://doi.org/10.3390/cancers15010192>.
401. Flemer, B., Warren, R. D., Barrett, M. P., Cisek, K., Das, A., Jeffery, I. B., Hurley, E., O'Riordain, M., Shanahan, F., & O'Toole, P. W. (2018). The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut*, 67(8), 1454–1463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314814>.
402. Wang, Y., Zhang, Y., Qian, Y., Xie, Y. H., Jiang, S. S., Kang, Z. R., Chen, Y. X., Chen, Z. F., & Fang, J. Y. (2021). Alterations in the oral and gut microbiome of colorectal cancer patients and association with host clinical factors. *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.33596>.
403. Yang, Y., Cai, Q., Shu, X. O., Steinwandel, M. D., Blot, W. J., Zheng, W., & Long, J. (2019). Prospective study of oral microbiome and colorectal cancer risk in low-income and African American populations. *International Journal of Cancer*, 144(10), 2381–2389. <https://doi.org/10.1002/ijc.31941>.
404. Idrissi Janati, A., Karp, I., Von Renteln, D., Bouin, M., Liu, Y., Tran, S. D., & Emami, E. (2022). Investigation of *Fusobacterium nucleatum* in saliva and colorectal mucosa: A pilot study. *Scientific Reports*, 12, 5622. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09587-x>.
405. Noshō, K., Sukawa, Y., Adachi, Y., Ito, M., Mitsuhashi, K., Kurihara, H., Kanno, S., Yamamoto, I., Ishigami, K., Igarashi, H., et al. (2016). Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 22(2), 557–566. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.557>.

406. Uchino, Y., Goto, Y., Konishi, Y., Tanabe, K., Toda, H., Wada, M., Kita, Y., Beppu, M., Mori, S., Hijioka, H., et al. (2021). Colorectal cancer patients have four specific bacterial species in oral and gut microbiota in common—A metagenomic comparison with healthy subjects. *Cancers*, 13, 3332. <https://doi.org/10.3390/cancers13133332>.
407. Russo, E., Bacci, G., Chiellini, C., Fagorzi, C., Niccolai, E., Taddei, A., Ricci, F., Ringressi, M. N., Borrelli, R., Melli, F., et al. (2018). Preliminary comparison of oral and intestinal human microbiota in patients with colorectal cancer: A pilot study. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2699. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02699>.
408. Pignatelli, P., Iezzi, L., Pennese, M., Raimondi, P., Cichella, A., Bondi, D., Grande, R., Cotellese, R., Di Bartolomeo, N., Innocenti, P., et al. (2021). The potential of colonic tumor tissue *Fusobacterium nucleatum* to predict staging and its interplay with oral abundance in colon cancer patients. *Cancers*, 13, 1032. <https://doi.org/10.3390/cancers13051032>.
409. Tran, H. N. H., Thu, T. N. H., Nguyen, P. H., Vo, C. N., Doan, K. V., Ngoc Minh, C. N., Nguyen, N. T., Duc Ta, V. N., Vu, K. A., & Hua, T. D. (2022). Tumour microbiomes and *Fusobacterium* genomics in Vietnamese colorectal cancer patients. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 8, 87. <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00351-7>.
410. Zhang, X. T., Zhang, Y., Gui, X., Zhang, Y., Zhang, Z., Zhang, X., Chen, W., Zhang, X., Wang, Y., Zhang, M., et al. (2022). Salivary *Fusobacterium nucleatum* serves as a potential biomarker for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *iScience*, 25, 104203. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104203>.
411. Guven, D. C., Dizdar, O., Alp, A., Akdoğan Kittana, F. N., Karakoc, D., Hamaloglu, E., Lacin, S., Karakas, Y., Kilickap, S., Hayran, M., et al. (2019). Analysis of *Fusobacterium nucleatum* and *Streptococcus gallolyticus* in saliva of colorectal cancer patients. *Biomarkers in Medicine*, 13, 725–735. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0020>.
412. Koliarakis, I., Messaritakis, I., Nikolouzakis, T. K., Hamilos, G., Souglakos, J., & Tsiaoussis, J. (2019). Oral bacteria and intestinal dysbiosis in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4146. <https://doi.org/10.3390/ijms20174146>.
413. Pallag, A., Rosca, E., Tit, D. M., Mutiu, G., Bungau, S. G., & Pop, O. L. (2015). Monitoring the effects of treatment in colon cancer cells using immunohistochemical and histoenzymatic techniques. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 56, 1103–1109.
414. Ghitea, T. C., Vlad, S., Birle, D., Tit, D. M., Lazar, L., Nistor-Cseppento, C., Behl, T., & Bungau, S. (2020). The influence of diet therapeutic intervention on the sarcopenic index of patients with metabolic syndrome. *Acta Endocrinologica*, XVI, 470–478. <https://doi.org/10.4183/aeb.2020.470>.
415. Negrut, N., Khan, S. A., Bungau, S., Zaha, C., Corb Aron, R. A., Bratu, O., Diaconu, C. C., & Ionita-Radu, F. (2020). Diagnostic challenges in gastrointestinal infections. *Romanian Journal of Military Medicine*, 123, 83–90.
416. Zaha, D. C., Bungau, S., Uivarosan, D., Tit, D. M., Maghiar, T. A., Maghiar, O., Pantis, C., Fratila, O., Rus, M., & Vesa, C. M. (2020). Antibiotic consumption and microbiological epidemiology in surgery departments: Results from a single study center. *Antibiotics*, 9, 81. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020081>.
417. Zaha, D. C., Bungau, S., Aleya, S., Tit, D. M., Vesa, C. M., Popa, A. R., Pantis, C., Maghiar, O. A., Bratu, O. G., Furau, C., et al. (2019). What antibiotics for what pathogens? The sensitivity spectrum of isolated strains in an intensive care unit. *Science of the Total Environment*, 687, 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.076>.
418. Cote, A., Negrut, R. L., Salem, H. A., Feder, B., Pop, M. G., & Maghiar, A. M. (2025). Clinical outcome differences in mucinous versus non-mucinous colonic adenocarcinoma: A comparative study. *Diagnostics*, 15(2), 192. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15020192>.
419. Huang, A., Yang, Y., Shi, J. Y., Li, Y. K., Xu, J. X., Cheng, Y., & Gu, J. (2021). Mucinous adenocarcinoma: A unique clinicopathological subtype in colorectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13(12), 1567-1583. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i12.1567>.

420. Jiang, J., Tang, X.-W., Huang, S., Hu, N., Chen, Y., Luo, B., Ren, W.-S., Peng, Y., Yang, W.-X., & Lü, M.-H. (2023). Epidemiologic characteristics and risk factors associated with overall survival for patients with mucinous colorectal cancer: A population-based study. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 15(8), 1461–1474. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i8.1461>.
421. Park, J. S., Huh, J. W., Park, Y. A., Cho, Y. B., Yun, S. H., Kim, H. C., Lee, W. Y., & Chun, H.-K. (2015). Prognostic comparison between mucinous and nonmucinous adenocarcinoma in colorectal cancer. *Medicine*, 94(15), e658. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000658>.
422. Shiraj-Um-Mahmouda, S., Begum, F., Reham, M. M., Reham, P., & Islam, T. (2023, January 31). Demographic and clinicopathological evaluation of colorectal adenocarcinoma in Bangladesh at a tertiary level hospital. *Research Open World*. Retrieved from <https://researchopenworld.com/demographic-and-clinicopathological-evaluation-of-colorectal-adenocarcinoma-in-bangladesh-at-a-tertiary-level-hospital/>.
423. Cai, H., Wang, Y., Li, S., Pan, Z., Xu, T., Wang, Y., Zhang, Y., Zhuang, J., Liu, X., & Guan, G. (2024). Conditional survival nomogram for patients with colon mucinous adenocarcinoma to predict prognosis: A dynamic survival analysis. *Updates in Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s13304-024-01869-5>.
424. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. (2022). International Agency for Research. Retrieved from <https://gco.iarc.who.int/today/> (Accessed on September 23, 2024).
425. Ciobanu, A. E., Marginean, C. M., Mesina, C., Balseanu, T.-A., Ciobanu, D., & Florescu, M. M. (2024). Epidemiological and clinical aspects in a cohort of colorectal cancer patients. *Current Health Sciences Journal*, 50(1), 106–116. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.50.01.14>.
426. The European Conference of Iranian Studies. (2020). Measuring cancer burden and its time trends across Europe. Retrieved from <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> (Accessed on September 15, 2024).
427. World Health Organization. (2024). Global health estimates: Leading causes of death. Retrieved from <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> (Accessed on September 20, 2024).
428. Luo, C., Cen, S., Ding, G., et al. (2019). Mucinous colorectal adenocarcinoma: Clinical pathology and treatment options. *Cancer Communications*, 39, 13. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0361-0>.
429. Bong, J.-W., Gim, J.-A., Ju, Y., Cheong, C., Lee, S.-I., Oh, S.-C., Min, B.-W., & Kang, S. (2022). Prognosis and sensitivity of adjuvant chemotherapy in mucinous colorectal adenocarcinoma without distant metastasis. *Cancers*, 14(5), 1297. <https://doi.org/10.3390/cancers14051297>.
430. Neyaz, A., Pankaj, A., Crabbe, A., Rickelt, S., Leijssen, L., Dinaux, A., Taylor, M., Shroff, S. G., Crotty, R., Zhang, M. L., Yilmaz, O. H., Yilmaz, O., Patil, D. T., Parikh, A. R., Ting, D. T., Berger, D., & Deshpande, V. (2022). Correlation of clinical, pathologic, and genetic parameters with intratumoral immune milieu in mucinous adenocarcinoma of the colon. *Modern Pathology*, 35(11), 1723–1731. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01095-7>.
431. Benesch, M. G. K., & Mathieson, A. (2020). Epidemiology of mucinous adenocarcinomas. *Cancers*, 12(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/cancers12113193>.
432. Symonds, D. A., & Vickery Jr., A. L. (1976). Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*, 37(4), 1891–1900. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197604\)37:4<1891::AID-CNCR2820370439>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197604)37:4<1891::AID-CNCR2820370439>3.0.CO;2-Z).
433. Halvorsen, T. B., & Seim, E. (1988). Influence of mucinous components on survival in colorectal adenocarcinomas: A multivariate analysis. *Journal of Clinical Pathology*, 41(10), 1068–1072. <https://doi.org/10.1136/jcp.41.10.1068>.
434. Kanemitsu, Y., Kato, T., Hirai, T., Yasui, K., Morimoto, T., Shimizu, Y., Kodera, Y., & Yamamura, Y. (2003). Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum. *Diseases of the Colon & Rectum*, 46(2), 160–167. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6518-0>.

435. Kim, M.-J., Hong, S.-M., Jang, S. J., Yu, E., Kim, J.-S., Kim, K.-R., Gong, G., & Ro, J. Y. (2006). Invasive colorectal micropapillary carcinoma: An aggressive variant of adenocarcinoma. *Human Pathology*, 37(7), 809–815. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.10.018>.
436. Yamaguchi, T., Taniguchi, H., Fujita, S., Sekine, S., Yamamoto, S., Akasu, T., Kushima, R., Tani, T., Moriya, Y., & Shimoda, T. (2012). Clinicopathological characteristics and prognostic factors of advanced colorectal mucinous adenocarcinoma. *Histopathology*, 61(2), 162–169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04235.x>.
437. Langner, C., Harbaum, L., Pollheimer, M. J., Kornprat, P., Lindtner, R. A., Schlemmer, A., Vieth, M., & Rehak, P. (2012). Mucinous differentiation in colorectal cancer – Indicator of poor prognosis? *Histopathology*, 60(7), 1060–1072. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04155.x>.
438. Li, Z.-P., Liu, X.-Y., Kao, X.-M., Chen, Y.-T., Han, S.-Q., Huang, M.-X., Liu, C., Tang, X.-Y., Chen, Y.-Y., Xiang, D., Huang, Y.-D., Lei, Z.-J., & Chu, X.-Y. (2020). Clinicopathological characteristics and prognosis of colorectal mucinous adenocarcinoma and nonmucinous adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population-based study. *Annals of Translational Medicine*, 8(5), 205. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.01.52>.
439. Zhen, L., Zhe, S., Zhenning, W., Zhifeng, M., Zhidong, L., Xiaoxia, L., Jianguang, Y., & Huimian, X. (2012). Iron-deficiency anemia: A predictor of diminished disease-free survival of T3N0M0 stage colon cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 105(4), 371–375. <https://doi.org/10.1002/jso.22032>.
440. Alexiusdottir, K. K., Möller, P. H., Snaebjornsson, P., Jonasson, L., Olafsdottir, E. J., Björnsson, E. S., Tryggvadottir, L., & Jonasson, J. G. (2012). Association of symptoms of colon cancer patients with tumor location and TNM tumor stage. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 47(7), 795–801. <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.672589>.
441. Berardi, R., Braconi, C., Mantello, G., Scartozzi, M., Del Prete, S., Luppi, G., Martinelli, R., Fumagalli, M., Valeri, G., Bearzi, I., Marmovale, C., Grillö-Ruggieri, F., & Cascinu, S. (2006). Anemia may influence the outcome of patients undergoing neo-adjuvant treatment of rectal cancer. *Annals of Oncology*, 17(11), 1661–1664. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl285>.
442. Shaib, W. L., Assi, R., Shamseddine, A., Alese, O. B., Staley, C., III, Memis, B., Adsay, V., Bekaii-Saab, T., & El-Rayes, B. F. (2017). Appendiceal mucinous neoplasms: Diagnosis and management. *The Oncologist*, 22(9), 1107–1116. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0081>
443. Dyaczyński, M., Sannikova, L., & Worek, D. (2024). Fanconi anemia in a 31-year-old patient with multiple malignant tumor foci, including appendiceal cancer, and multiple coexisting pathologies. *The American Journal of Case Reports*, 25, e943880. <https://doi.org/10.12659/AJCR.943880>.
444. Li, Y., Wu, H., Xing, C., Hu, X., Zhang, F., Peng, Y., Li, Z., & Lu, T. (2020). Prognostic evaluation of colorectal cancer using three new comprehensive indexes related to infection, anemia, and coagulation derived from peripheral blood. *Journal of Cancer*, 11(13), 3834. <https://doi.org/10.7150/jca.42409>.
445. Schreckenbach, T., Zeller, M. V., El Youzouri, H., Bechstein, W. O., & Woeste, G. (2018). Identification of factors predictive of postoperative morbidity and short-term mortality in older patients after colorectal carcinoma resection: A single-center retrospective study. *Journal of Geriatric Oncology*, 9(6), 649–658. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.05.001>.
446. Mima, K., Sakamoto, Y., Kosumi, K., Ogata, Y., Miyake, K., Hiyoshi, Y., Ishimoto, T., Iwatsuki, M., Baba, Y., Iwagami, S., Miyamoto, Y., Yoshida, N., Ogino, S., & Baba, H. (2020). Mucosal cancer-associated microbes and anastomotic leakage after resection of colorectal carcinoma. *Surgical Oncology*, 32, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.11.005>.
447. Tsalikidis, C., Mitsala, A., Mentonis, V. I., Romanidis, K., Pappas-Gogos, G., Tsaroucha, A. K., & Pitiakoudis, M. (2023). Predictive factors for anastomotic leakage following colorectal cancer surgery: Where are we and where are we going? *Current Oncology*, 30(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/curroncol30030236>.
448. Huang, Q., Zou, M.-H., Jiang, Y., Chen, Z.-P., Wang, Q., Wei, J.-C., Li, W.-L., & Cao, J. (2021). Outcomes of laparoscopic surgery for mucinous colorectal adenocarcinoma. *Journal of*

- Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 31(6), 638–647. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0588>.
449. Huang, Q., Zou, M.-H., Wei, J.-C., Jiang, Y., Chen, Z.-P., Wang, Q., Li, W.-L., & Cao, J. (2021). Risk factors for recurrence of radically resected mucinous colorectal adenocarcinoma. *Cancer Management and Research*, 13, 4777–4790. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S313627>.
450. Fadel, M. G., Malietzis, G., Constantinides, V., Pellino, G., Tekkis, P., & Kontovounisios, C. (2021). Clinicopathological factors and survival outcomes of signet-ring cell and mucinous carcinoma versus adenocarcinoma of the colon and rectum: A systematic review and meta-analysis. *Discover Oncology*, 12(1), 5. <https://doi.org/10.1007/s12672-021-00398-6>.
451. Zhu, L., Ling, C.-R., Xu, T., Zhang, J., Zhang, Y., Liu, Y., Fang, C., Yang, L., Zhuang, W., Wang, R., Ping, J., & Wang, M. (2021). Clinicopathological features and survival of signet-ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the right colon, left colon, and rectum. *Pathology and Oncology Research*, 27, 1609800. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609800>.
452. Seo, A. J., Shin, J. K., Park, Y. A., Huh, J. W., Cho, Y. B., Kim, H. C., Yun, S. H., & Lee, W. Y. (2019). Mucinous carcinoma is a predictive factor for the risk of open conversion from laparoscopic colectomy in colorectal cancer. *Korean Journal of Clinical Oncology*, 15(2), 72–78. <https://doi.org/10.14216/kjco.19014>.
453. Lupinacci, R. M., Mello, E. S., Coelho, F. F., Kruger, J. A. P., Perini, M. V., Pinheiro, R. S., Fonseca, G. M., Ceconello, I., & Herman, P. (2014). Prognostic implication of mucinous histology in resected colorectal cancer liver metastases. *Surgery*, 155(6), 1062–1068. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.01.011>.
454. Nahas, S. C., Nahas, C. S. R., Bustamante-Lopez, L. A., Pinto, R. A., Marques, C. F. S., Campos, F. G., & Ceconello, I. (2015). Prognostic factors of surgically-treated patients with cancer of the right colon: A ten years' experience of a single university institution. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 28, 03–07. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202015000100002>.
455. Negrut, R. L., Cote, A., Tica, O., & Maghiar, A. M. (2025). Case report: A rare case of three synchronous colon tumors with metastasis to the left inguinal lymph node. *Frontiers in Oncology*, 14, 1459620. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1459620>.
456. Warren, S., & Gates, O. (1941). Carcinoma of ceruminous gland. *American Journal of Pathology*, 17(6), 821-826. PMID: 19970598; PMCID: PMC1965297.
457. Alshammari, T., Alshammari, S., Hakami, R., Alali, M., Aljohani, T., Zayed, M. A., & Bin Traiki, T. (2020). Two histologically different primary malignancies: Synchronous obstructive descending colon adenocarcinoma and appendicular carcinoid tumor. *American Journal of Case Reports*, 21, e921810. <https://doi.org/10.12659/AJCR.921810>.
458. Vogt, A., Schmid, S., Heinimann, K., Frick, H., Herrmann, C., Cerny, T., & Omlin, A. (2017). Multiple primary tumors: Challenges and approaches, a review. *ESMO Open*, 2(2), e000172. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000172>.
459. Mathavan, M., Mathavan, A., Mathavan, A., & Altshuler, E. (2022). Synchronous recto-sigmoid colorectal carcinomas with microsatellite instability and an activating PIK3CA mutation. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 10. <https://doi.org/10.1177/23247096221121406>.
460. Lam, A. K., Carmichael, R., Gertraud Buettner, P., Gopalan, V., Ho, Y. H., & Siu, S. (2011). Clinicopathological significance of synchronous carcinoma in colorectal cancer. *American Journal of Surgery*, 202(1), 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.05.012>.
461. Lam, A. K., Chan, S. S., & Leung, M. (2014). Synchronous colorectal cancer: Clinical, pathological and molecular implications. *World Journal of Gastroenterology*, 20(22), 6815-6820. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6815>.
462. Lee, B. C., Yu, C. S., Kim, J., Lee, J. L., Kim, C. W., Yoon, Y. S., Park, I. J., Lim, S. B., & Kim, J. C. (2017). Clinicopathological features and surgical options for synchronous colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*, 96(9), e6224. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006224>.

463. International Agency for Research on Cancer. (2024). Cancer Today. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&cancers=8&populations=642&types=1> (Accessed on March 24, 2024).
464. Zipoli, A., Bartoli, P., Fradella, G., et al. (1994). Right atrial metastasis as an initial clinical manifestation of adenocarcinoma of the colon. *Annali Italiani di Medicina Interna*, 9, 150–152. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7946891/>.
465. Resnik, K. S. (1999). Spread, mechanism, and routes of a cutaneous metastasis, or simply put-how did it get from the rectum to the skin of the thigh? *American Journal of Dermatopathology*, 21(2), 208-209. <https://doi.org/10.1097/00000372-199904000-00019>.
466. Okuyama, T., Oya, M., & Ishikawa, H. (2001). Isolated splenic metastasis of sigmoid colon cancer: A case report. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 31(7), 341-345. <https://doi.org/10.1093/jjco/hye065>.
467. Shin, E. K., Takizawa, B. T., Masters, L., & Shahabi, S. (2001). The role of chemotherapy and prophylactic bilateral oophorectomy in a case of colorectal adenocarcinoma with ovarian metastases. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 74(2), 101-105. PMID: 11393261; PMCID: PMC2588692.
468. Hobdy, E. M., Ciesielski, T. E., & Kummar, S. (2003). Unusual sites of colorectal cancer metastasis. *Clinical Colorectal Cancer*, 3(1), 54-57. <https://doi.org/10.3816/CCC.2003.n.012>.
469. Guo, Y., Wang, S., Zhao, Z. Y., Li, J. N., Shang, A., Li, D. L., & Wang, M. (2021). Skeletal muscle metastasis with bone metaplasia from colon cancer: A case report and review of the literature. *World Journal of Clinical Cases*, 9(30), 9285-9294. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i30.9285>.
470. Tanabe, T., Shida, D., Tsukamoto, S., Morizono, G., Taniguchi, H., & Kanemitsu, Y. (2019). Metachronous metastasis to inguinal lymph nodes from sigmoid colon adenocarcinoma with abdominal wall metastasis: A case report. *BMC Cancer*, 19(1), 180. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5386-x>.
471. Kammoun Neirouz, Trabelsi, M. M., Guelbi, M., Messaoudi, S., Oueslati, A., Khalfallah, M., & Noura, R. (2024). Is there a route for metachronous inguinal lymph node in colonic cancer? A case report. *Journal of Surgical Case Reports*, 2024(2), rjae024. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjae024>.
472. McGraw, S., Thakkar, J., & Mehta, D. (2011). Inguinal lymph node metastasis of colon cancer. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 32(3), 168-170. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.92822>.
473. Alzahrani, A. M., & Alshehri, A. (2020). Synchronous colon adenocarcinoma with right inguinal lymph node metastasis: A case report and brief literature review. *Cureus*, 12(11), e11501. <https://doi.org/10.7759/cureus.11501>.
474. Kitano, Y., Kuramoto, M., Masuda, T., et al. (2017). Ascending colon cancer with synchronous external iliac and inguinal lymph node metastases but without regional lymph node metastasis: A case report and brief literature review. *Surgical Case Reports*, 3, 32. <https://doi.org/10.1186/s40792-017-0309-z>.
475. Pisanu, A., Deplano, D., & Reccia, I. (2011). Unusual metachronous isolated inguinal lymph node metastasis from adenocarcinoma of the sigmoid colon. *World Journal of Surgical Oncology*, 9, 128. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-128>.
476. Hakeem, A., Khan, M., Dugar, N., Muzaffar, M., & Robinson, J. (2009). Inguinal lymphadenopathy secondary to adenocarcinoma of caecum: A case report. *Open Medicine*, 4(1), 131-133. <https://doi.org/10.2478/s11536-008-0094-y>.
477. Hara, M., Takahashi, H., Sato, M., et al. (2013). Curatively resected isolated inguinal lymph node metastasis from cecum cancer: Report of a case. *Surgery Today*, 43, 88–90. <https://doi.org/10.1007/s00595-012-0380-9>.
478. Iwamoto, M., Kawada, K., Hida, K., Hasegawa, S., & Sakai, Y. (2015). Adenocarcinoma arising at a colostomy site with inguinal lymph node metastasis: Report of a case. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 45(2), 217–220. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu192>.
479. Wu, Y. Y., Xing, C. G., Jiang, J. X., Lu, X. D., Feng, Y. Z., & Wu, H. R. (2010). Carcinoma of the right side colon accompanied by Sister Mary Joseph's nodule and inguinal nodal metastases:

A case report and literature review. *Chinese Journal of Cancer*, 29(2), 239-241.
<https://doi.org/10.5732/cjc.009.10106>.