

**!VICTOR BABEȘ! UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA**

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT X. First Surgery Clinic

OVIDIU-FLORIN GHIRLEA



DOCTORAL THESIS

**CLINICAL STUDY AND CONTRIBUTIONS TO THE
MANAGEMENT OF DIGESTIVE ANASTOMOTIC LEAKS**

- A B S T R A C T -

Scientific Coordinator:

PROF. UNIV. HABIL. DR. MARIUS-SORIN MURARIU

Timișoara

2026

SUMMARY

Keywords: digestive anastomotic leak; oncological surgery; risk factors; anemia; ASA; biomarkers; C-reactive protein-to-albumin ratio; colorectal surgery; antibiotic therapy; intra-abdominal sepsis.

Abbreviations used: AL – anastomotic leak; ASA – American Society of Anesthesiologists; CRP – C-reactive protein; CAR – C-reactive protein-to-albumin ratio; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; LCR – lymphocyte-to-CRP ratio; ROC – receiver operating characteristic; AUC – area under the ROC curve; POD3 – postoperative day 3.

1. Introduction

Digestive anastomotic leak represents one of the most severe complications of gastrointestinal surgery, with a major impact on postoperative outcome, oncological prognosis, and patients' quality of life. Despite significant progress in surgical techniques, the use of minimally invasive approaches, the optimization of perioperative management, and the development of imaging-based diagnostic options, anastomotic dehiscence remains a complication that is difficult to prevent and treat. Its occurrence involves a complex interaction between the patient's biological status, the severity of the neoplastic disease, tissue integrity, local perfusion, inflammatory response, and the particular features of the surgical procedure.

The clinical importance of an anastomotic leak is determined not only by immediate morbidity, but also by its systemic and oncological consequences. It may lead to intra-abdominal or mediastinal collections, peritonitis, sepsis, multiple organ failure, increased need for intensive care, surgical reinterventions, and high postoperative mortality. In oncological patients, this complication may delay the initiation or resumption of adjuvant therapy, jeopardize functional recovery, and influence long-term survival.

An important aspect is its impact on quality of life. In routine practice, the creation of a temporary or permanent stoma is often the only solution for controlling sepsis or protecting a high-risk anastomosis. From the patient's perspective, a stoma may be perceived as a functional mutilation, with consequences for body image, social reintegration, and, in some cases, professional activity. Thus, fear of this outcome is one of the reasons for delayed presentation to the surgeon, a situation that favors the diagnosis of digestive neoplasia at an already advanced stage.

The present thesis addresses anastomotic leak from a broader perspective, integrating the evaluation of preoperative and intraoperative risk factors, postoperative biomarkers, and elements related to anti-infective management. Therefore, the general direction of the research is oriented toward the recognition of high-risk patients, early diagnosis of the complication, and optimization of the therapeutic strategy in digestive oncological surgery.

2. Current state of knowledge

Anastomotic leak is broadly defined as the loss of integrity of a digestive anastomosis, with the development of a pathological communication between the digestive lumen and extraluminal spaces. Clinical manifestations may vary from subclinical forms diagnosed by imaging to severe forms associated with generalized peritonitis and severe sepsis. The heterogeneity of the reported incidence rates is explained by the absence of a single definition applicable to all digestive segments, which also makes comparisons between studies difficult.

Current classifications take into account anatomical location, severity, timing of occurrence, and the therapeutic management required. According to the ISREC classification, used in colorectal surgery, leaks are differentiated according to therapeutic requirements, namely grades A, B, and C. In esophageal and esogastric surgery, classifications adapted to the anatomical and clinical particularities of these segments are used. For the standardization of the severity of postoperative complications, the Clavien-Dindo classification remains relevant, although it is not specific to anastomotic leak.

Anastomotic healing is a dynamic biological process that includes an inflammatory phase, a proliferative phase, and a remodeling phase. Anastomotic strength depends on collagen synthesis and maturation, angiogenesis, tissue oxygenation, the absence of mechanical tension, and the control of bacterial contamination. Consequently, excessive activation of metalloproteinases, local ischemia, hypoxia, systemic inflammation, and intestinal dysbiosis may compromise the extracellular matrix and favor dehiscence.

Risk factors are multiple and may be grouped into three major categories: preoperative, intraoperative, and postoperative factors. Among preoperative factors, the literature emphasizes the role of biological age, comorbidities, ASA status, anemia, hypoalbuminemia, malnutrition, smoking, obesity, and advanced oncological stage. Intraoperative factors include the quality of perfusion, tension at the level of the anastomosis, the type and configuration of the anastomosis, surgical approach, operative duration, blood loss, transfusion requirement, and technical complexity.

Early diagnosis remains difficult because the initial manifestations may be nonspecific and may overlap with the physiological postoperative inflammatory response. Clinical monitoring must be integrated with biological and imaging data. C-reactive protein, albumin, leukocytes, and composite indices such as the CRP-to-albumin ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-CRP ratio are useful for risk stratification. Contrast-enhanced computed tomography remains the main imaging method for confirming the diagnosis, assessing severity, and guiding interventional drainage.

The management of an anastomotic leak is based on septic source control, drainage of collections, antibiotic therapy, nutritional support, and, when necessary, surgical reintervention. Personalization of the therapeutic strategy depends on location, severity, hemodynamic status, the presence of peritonitis, fistula output, and tissue quality. The role of the microbiota and of modern antibiotic therapy opens additional perspectives for the prevention and treatment of this complication.

3. Hypothesis, aim, and objectives of the research

The general hypothesis of the research was based on the idea that digestive anastomotic leak in the oncological setting cannot be explained by a single mechanism, but rather by the integration of clinical, biological, inflammatory, technical, and therapeutic factors acting throughout the perioperative period. Identification of these factors may contribute to risk stratification, early diagnosis, and individualized management of the oncological surgical patient.

The general aim of the present thesis was to perform an extensive evaluation of perioperative, biological, and therapeutic risk factors involved in the occurrence, early diagnosis, and management of digestive anastomotic leak in patients who underwent resections with curative intent for neoplasms of the digestive tract.

Accordingly, the specific objectives included: identification of preoperative risk factors in digestive oncological surgery; assessment of intraoperative factors and technical decisions in colorectal surgery; analysis of the predictive performance of biomarkers collected on postoperative day 3 for anastomotic leak; evaluation of the pharmacological characteristics of selected beta-lactam antibiotics used in the treatment of septic complications; and integration of anatomical and vascular aspects relevant to complex surgery.

4. Material and methods

The doctoral research included retrospective and observational studies conducted in the First Surgery Clinic of the “Pius Brînzeu” County Clinical Emergency Hospital in Timișoara, between January 1, 2020 and December 31, 2024. The analyzed interval overlapped with the COVID-19 pandemic and the immediate post-pandemic period, a circumstance that influenced patient profiles, access to care, disease stage at presentation, and the complexity of the treated cases.

The first study included patients with digestive tract neoplasms who underwent resection and primary anastomosis. During the analyzed period, 8,125 patients were treated surgically, of whom 394 were diagnosed with digestive tract cancer. Of these, 248 patients met the inclusion criteria for the analysis of preoperative risk factors. Patients without primary anastomosis, those who underwent palliative treatments, and those with digestive diversions without restoration of continuity were excluded.

The second study included a subgroup of 166 patients with colorectal neoplasms treated by curative-intent resection and primary anastomosis. Intraoperative factors and biomarkers collected on postoperative day 3 were analyzed. The assessed variables included surgical indication, operative approach, duration of the procedure, blood loss, intraoperative transfusion, tumor location, anastomotic characteristics, biological status, and postoperative outcome.

The definition of anastomotic leak included clinical, imaging, and intraoperative criteria. The clinical diagnosis was supported by the exteriorization of purulent or enteric content through drainage tubes, signs of peritonitis, sepsis, or clinical deterioration. The imaging diagnosis was based on computed tomography showing perianastomotic collections,

extraluminal air or fluid, abscesses, or contrast extravasation. In reoperated cases, the diagnosis was confirmed intraoperatively.

Statistical analysis included comparative tests for continuous and categorical variables, univariate and multivariate logistic regression, and ROC analysis to determine biomarker performance. For multivariate models, variables were selected according to clinical relevance and the results of univariate analysis. Biomarker performance was expressed through the area under the curve, threshold values, sensitivity, and specificity.

5. Results of the study on preoperative risk factors

In the general cohort of 248 patients with digestive malignancies and primary anastomosis, anastomotic leak was identified in 95 patients, corresponding to a rate of 38.3%. The observed rate should be interpreted in the specific context of this cohort, characterized by digestive oncological pathology, advanced cases, increased surgical complexity, and the impact of the pandemic period on patient presentation and management.

The tumor distribution included esophageal, gastric, intestinal, colonic, and rectal locations, as well as locally advanced or synchronous cases that required complex resections. Comparative analysis between patients with and without leak showed significant differences for ASA score, severity of preoperative anemia, advanced tumor stage, emergency surgery, and smoking. Age, sex, and body mass index analyzed as a continuous variable did not demonstrate major independent clinical relevance.

In univariate analysis, ASA ≥ 3 was associated with a marked increase in the risk of anastomotic leak. Advanced oncological stage, emergency surgery, smoking, and anemia were also associated with increased risk. Anemia showed a graded relationship with leak risk, with moderate and severe forms having a greater impact than mild anemia. This observation supports the role of tissue hypoxia and reduced biological reserve in anastomotic healing.

In multivariate analysis, ASA ≥ 3 remained the strongest independent predictor, with an adjusted OR of 9.60. Mild anemia had an adjusted OR of 3.11, while moderate/severe anemia had an adjusted OR of 7.63. Advanced tumor stage also remained an independent predictor, with an adjusted OR of 2.43. Smoking no longer reached statistical significance after adjustment. These results indicate that the patient's overall biological status, anemia severity, and oncological stage are central elements in preoperative risk estimation.

Subgroup analyses were performed to reduce cohort heterogeneity. In the elective surgery subgroup, ASA ≥ 3 , moderate/severe anemia, and advanced tumor stage remained associated with increased risk. In the colorectal subgroup, important associations were confirmed for ASA ≥ 3 , preoperative anemia, advanced stage, and emergency surgery. In the emergency subgroup, some associations were attenuated, probably due to intraoperative selection of cases in which a stoma was chosen instead of a primary anastomosis.

The conclusion of the first study is that the risk of anastomotic leak in digestive oncological surgery can be estimated as early as the preoperative period by assessing accessible parameters: ASA score, anemia, tumor stage, and surgical setting. Among these, anemia represents a potentially modifiable factor, supporting the need for preoperative optimization when the clinical situation allows.

6. Results of the colorectal study on intraoperative factors and POD3 biomarkers

The colorectal study included 166 patients with colorectal neoplasms and primary anastomosis. Anastomotic leak was diagnosed in 44 patients, corresponding to a rate of 26.5%. The median time to diagnosis was 6 days, supporting the importance of biomarkers collected on postoperative day 3 as early warning tools before the onset of clinically evident manifestations.

Clinically, leaks were classified according to therapeutic severity. Grade A, B, and C leaks were identified, with a predominance of forms requiring active treatment or reintervention. Length of hospital stay was significantly longer in patients with leaks, with a median of 17 days compared with 9 days in patients without leaks. Mortality was also higher in the leak group, 25% compared with 6.6% in the non-leak group.

The analysis of clinical and intraoperative factors showed significant associations for ASA ≥ 3 , locally advanced tumor stage, emergency surgery, open approach, intraoperative transfusion, and rectal location. These results suggest that the risk of colorectal leak reflects both the patient's biological vulnerability and the technical complexity of the procedure. Rectal tumors involve additional difficulties related to pelvic dissection, local vascularization, and potential anastomotic tension.

Biomarkers collected on postoperative day 3 differed significantly between patients with and without leaks. C-reactive protein was higher in the leak group, with mean values of 251.1 mg/L versus 103 mg/L. Albumin was lower, 2.5 g/dL versus 3.07 g/dL. Leukocytes, NLR, and CAR were increased, while LCR was decreased in the leak group. These differences support the relationship between systemic inflammation, nutritional-metabolic status, and impaired anastomotic healing.

ROC analysis demonstrated the best performance for the CRP-to-albumin ratio. CAR had an AUC of 0.963, with an optimal cut-off value of 5.69, sensitivity of 93.18%, and specificity of 88.89%. CRP had an AUC of 0.942, with an optimal cut-off value of 162.8 mg/L. LCR, albumin, NLR, and leukocytes had inferior predictive performance. This result suggests that integrating inflammation and nutritional status into a single composite index is superior to interpreting markers separately.

In logistic regression, the initial model identified emergency surgery, rectal location, intraoperative transfusion, and open approach as factors associated with leak. After CAR was included in the model, the CRP-to-albumin ratio remained an independent predictor, with an OR of 1.91 for each one-unit increase. In the same model, rectal location and intraoperative transfusion remained significant, indicating the persistent role of technical and biological factors.

Operative duration was analyzed as a possible indicator of surgical complexity. A threshold of approximately 245 minutes showed increased specificity for identifying lower-risk cases when the procedure was completed below this duration. However, its modest predictive value shows that operative time should not be used in isolation, but rather integrated into a model that includes preoperative, intraoperative, and postoperative factors.

The conclusion of the second study is that evaluation of POD3 biomarkers, particularly CAR, may contribute to early risk stratification after colorectal oncological surgery. CAR is a simple and accessible marker, calculated from routine laboratory tests without additional costs, and may guide intensified monitoring or the indication for early imaging evaluation.

7. Anti-infective management and the antibiotic study

Infection control represents an essential component in the management of anastomotic leak. In the case of anastomotic dehiscence, digestive contamination produces a variable spectrum of septic complications, ranging from localized collections to generalized peritonitis and septic shock. Antibiotic therapy must be integrated with collection drainage, source control, hemodynamic and nutritional support, because antibiotic treatment alone cannot effectively sterilize an uncontrolled septic source.

The thesis includes an experimental direction regarding the properties of beta-lactam antibiotics used in digestive surgery: sodium cefazolin, sodium ceftriaxone, and meropenem. The study evaluated the thermal stability and degradation behavior of these compounds, offering a pharmacological perspective on antibiotics used in the prophylaxis and treatment of intra-abdominal infections associated with anastomotic leak.

The results showed differences between compounds regarding degradation stages, mass loss, and kinetic parameters. Kinetic modeling highlighted different behaviors for the analyzed substances, with implications for understanding their stability and handling under pharmaceutical conditions. Although the study does not directly evaluate clinical efficacy, the data complement the multidisciplinary approach of the thesis by integrating the pharmacological component into the management of digestive septic complications.

From a clinical perspective, anti-infective management of anastomotic leak requires the prompt initiation of empirical therapy, adaptation to sepsis severity, local flora, and the risk of multidrug-resistant organisms, followed by de-escalation according to cultures and antibiogram results. The choice of antibiotic must be correlated with source control, the patient's renal and hepatic status, and clinical and biological evolution.

8. Anatomical and vascular particularities and surgical implications

The complementary direction of the research analyzed anatomical and vascular particularities relevant to complex surgery. Although this component does not directly evaluate the risk of anastomotic leak, it supports the concept that oncological patient management must be individualized according to local anatomy, tumor extension, vascular status, and the possibility of multivisceral resections or vascular reconstructions.

Locally advanced tumors may cause compression, vascular invasion, difficult dissection, and prolonged operative time. The association between the oncological prothrombotic status, chronic inflammation, and hemodynamic changes may influence perioperative risk. In digestive oncological surgery, understanding anatomy and vascular variants contributes to surgical planning, the prevention of intraoperative incidents, and the selection of the reconstructive strategy.

9. General discussion

The results of the thesis confirm the multifactorial nature of digestive anastomotic leak. No single analyzed factor fully explains the occurrence of the complication. Increased ASA status reflects the burden of comorbidities and reduced functional reserve. Anemia and hypoalbuminemia reflect biological vulnerability, tissue hypoxia, and impaired nutritional status. Advanced oncological stage is associated with systemic inflammation, malnutrition, technical difficulty, and more aggressive dissections.

In the colorectal cohort, intraoperative factors completed the preoperative risk profile. Emergency surgery, open approach, intraoperative transfusion, and rectal location were associated with increased risk, while postoperative biomarkers provided dynamic information regarding the patient's early biological evolution. This observation supports the need for sequential assessment: risk should be estimated before surgery, recalibrated intraoperatively, and monitored postoperatively through clinical, biological, and imaging data.

The practical value of CAR is one of the important contributions of the thesis. The CRP-to-albumin ratio does not require additional tests, being derived from routine laboratory analyses. Unlike CRP, which primarily expresses inflammation, CAR also integrates the nutritional-metabolic dimension through albumin. In the oncological patient, this combination may more accurately reflect the imbalance between inflammatory aggression and tissue repair capacity.

The results must be interpreted in the context of methodological limitations. The clinical studies were retrospective and single-center. The general cohort was heterogeneous, including anastomoses at different digestive levels, which limits direct comparability between subgroups. The colorectal cohort had a relatively small number of events, which required limiting the number of variables in the multivariate models. The pandemic period influenced patient profiles and may partially explain the increased incidence of complications.

10. Final conclusions

The doctoral thesis provided an integrated evaluation of digestive anastomotic leaks in oncological surgery, focusing on the preoperative, intraoperative, biological, pharmacological, and anatomical factors involved in the occurrence, early diagnosis, and management of this complication. Anastomotic leak was associated with poor biological status, severe comorbidities, preoperative anemia, advanced oncological stage, and emergency surgical procedures.

ASA ≥ 3 represented the strongest independent predictor in the general cohort, while anemia demonstrated a graded relationship with leak risk, supporting the importance of preoperative optimization.

In colorectal oncological surgery, leak risk was influenced by the complexity of the procedure, rectal location, intraoperative transfusion, open approach, and emergency setting. Anastomotic leak was associated with prolonged hospitalization and increased postoperative mortality.

Biomarkers collected on postoperative day 3 had significant predictive value. Among these, the CRP-to-albumin ratio demonstrated the best performance, with an AUC of 0.963 and an optimal cut-off value of 5.69. CAR may be used as an accessible tool for early risk stratification, integrated with clinical and imaging assessment.

The management of anastomotic leak must be multidisciplinary and include septic source control, drainage of collections, adapted antibiotic therapy, nutritional support, and surgical reintervention when required. Antibiotic therapy is essential, but it does not replace source control.

The results support the need for an integrated approach to the digestive oncological patient, in which risk assessment begins preoperatively, is adapted intraoperatively, and continues postoperatively through early clinical, biological, and imaging monitoring.

11. Original personal contributions

The main contribution of the thesis consists of the analysis of a cohort of patients with digestive neoplasms treated surgically in a tertiary center over a five-year period, with a global evaluation of risk factors for anastomotic leak after resections with primary anastomosis.

Another contribution is the identification of relevant and accessible preoperative risk factors: ASA ≥ 3 , preoperative anemia, and advanced tumor stage. These variables can be used for risk stratification and perioperative planning.

The thesis contributes through the integrated analysis of intraoperative factors and postoperative biomarkers in colorectal oncological surgery. Demonstrating the superior performance of CAR on postoperative day 3 represents a practical contribution, because the marker is simple, inexpensive, and easy to implement in routine monitoring.

The integration of the pharmacological study on beta-lactam antibiotics adds a multidisciplinary perspective to septic management, while the analysis of anatomical and vascular particularities supports the need to individualize the surgical act in complex cases.

12. Future research directions

Future directions include prospective and multicenter validation of the identified risk factors, as well as of the predictive thresholds for postoperative biomarkers. Dynamic assessment of markers at several postoperative time points is necessary in order to distinguish the physiological inflammatory response from that associated with anastomotic dehiscence.

The development of integrated predictive models including preoperative factors, intraoperative data, tissue perfusion assessment, postoperative biomarkers, microbiological parameters, and anatomical particularities could improve risk stratification.

Analysis of the intestinal microbiota and of the microbiological profile of patients with anastomotic leak may provide additional information regarding the biological mechanisms involved.

13. Clinical applicability of the results

The research results can be translated into clinical practice through a staged assessment of the digestive oncological patient. In the preoperative period, ASA score, anemia, tumor stage, and the emergency nature of the procedure may guide the decision regarding the opportunity for biological optimization, the need for anastomotic protection, or the choice of a more cautious strategy. In elective cases, correction of anemia, nutritional optimization, and control of comorbidities may reduce tissue vulnerability and improve healing capacity. In emergency situations, the same factors may contribute to the intraoperative decision regarding primary anastomosis or the creation of a protective stoma.

Intraoperatively, the results support the importance of assessing perfusion, anastomotic tension, blood loss, and transfusion requirements. In colorectal surgery, rectal location should be considered an additional risk element, because low anastomoses are influenced by pelvic particularities, local vascularization, and the technical difficulty of dissection. In these cases, the decision to protect the anastomosis with a stoma, careful postoperative monitoring, and a low threshold for imaging investigations may modify patient outcome.

Postoperatively, CAR determination on the third day may be used as a warning signal. A patient with increased CAR values, persistently elevated CRP, low albumin, and subtle clinical deterioration should be evaluated more carefully, even in the absence of an obvious clinical picture. Biological markers do not replace clinical examination and imaging investigations, but they may guide the optimal timing of reassessment and prevent diagnostic delay. In this respect, the thesis supports an active approach based on dynamic monitoring and integration of clinical, biological, and imaging data.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"
DIN TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL X. Clinica I Chirurgie**

OVIDIU-FLORIN GHIRLEA



TEZĂ DE DOCTORAT

**STUDIU CLINIC ȘI CONTRIBUȚII LA MANAGEMENTUL
FISTULELOR ANASTOMOTICE DIGESTIVE**

- R E Z U M A T -

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. AB. DR. MARIUS-SORIN MURARIU

Timișoara

2026

REZUMAT

Cuvinte cheie: fistula anastomotică digestivă; chirurgie oncologică; factori de risc; anemie; ASA; biomarkeri; raport CRP/albumină; chirurgie colorectală; antibioterapie; sepsis intraabdominal.

Abrevieri utilizate: FA – fistulă anastomotică; ASA – American Society of Anesthesiologists; CRP/PCR – proteină C reactivă; CAR – raport CRP/albumină; NLR – raport neutrofile/limfocite; LCR – raport limfocite/CRP; ROC – receiver operating characteristic; AUC – aria de sub curba ROC; POD3 – ziua a treia postoperatorie.

1. Introducere

Fistula anastomotică digestivă reprezintă una dintre cele mai severe complicații ale chirurgiei tractului digestiv, având un impact major asupra evoluției postoperatorii, prognosticului oncologic și calității vieții pacientului. În ciuda progreselor semnificative în ceea ce privește tehnicile chirurgicale, utilizarea abordului minim invaziv, optimizarea managementului perioperator și opțiunile diagnosticării imagistice, dehiscența de plagă rămâne o problemă dificil de prevenit și tratat. Apariția acesteia implică o interacțiune complexă între statusul biologic al pacientului, severitatea patologiei neoplazice, integritatea țesuturilor, perfuzia locală, răspunsul inflamator și particularitățile intervenției chirurgicale.

Importanța clinică a fistulei anastomotice este dată nu doar de morbiditatea imediată, ci și de consecințele sistemice și oncologice. Aceasta poate duce la formarea unor colecții intraabdominale sau mediastinale, peritonită, sepsis, insuficiență multiplă de organ, necesar crescut de terapie intensivă, reintervenții chirurgicale și mortalitate postoperatorie ridicată. În ceea ce privește pacienții oncologici, această complicație poate întârzia inițierea sau reluarea tratamentului adjuvant, poate periclita recuperarea funcțională și poate influența supraviețuirea pe termen lung.

Un aspect important de menționat este reprezentat de impactul asupra calității vieții. În practica de rutină, formarea unei stome temporare sau definitive reprezintă de multe ori singura soluție de control al sepsisului sau de protecție a unei anastomoze cu risc crescut. Din perspectiva pacientului, stoma poate fi văzută ca o mutilare funcțională, cu impact asupra imaginii corporale, reintegrării sociale și în unele cazuri chiar activității profesionale. Astfel unui dintre motivele adresării tardive către chirurg este chiar teama, fapt ce favorizează diagnosticarea unei neoplazii digestive deja avansate.

Lucrarea de față abordează tema fistulei anastomotice dintr-o perspectivă mai amplă, integrând evaluarea factorilor de risc preoperatori, intraoperatori, a biomarkerilor postoperatori, precum și a elementelor legate de managementul antiinfecțios. Astfel direcția generală a cercetării este orientată către recunoașterea pacienților cu risc crescut, diagnosticarea precoce a complicației și optimizarea conduitei terapeutice în chirurgia oncologică digestivă.

2. Stadiul actual al cunoașterii

Fistula anastomotică este definită, în sens larg, ca pierderea integrității unei anastomoze digestive, cu apariția unei comunicări patologice între lumenul digestiv și spațiile extraluminale. Manifestările clinice pot fi variabile, de la forme subclinice diagnosticate imagistic, până la forme severe cu peritonită generalizată și sepsis sever. Heterogenitatea incidentelor raportate se datorează lipsei unei definiții unice, aplicabile tuturor segmentelor digestive, făcând astfel și compararea studiilor dificil de realizat.

Clasificările actuale iau în calcul localizarea anatomică, severitatea, momentul apariției și conduita terapeutică necesară. Conform clasificării ISREC, utilizată în chirurgia colorectală, fistulele se diferențiază în funcție de necesarul terapeutic, și anume gradul A,B și C. În chirurgia esofagiană și eso-gastrică sunt utilizate clasificări adaptate particularităților anatomice și clinice ale acestor segmente. Pentru standardizarea severității complicațiilor postoperatorii clasificarea Clavien-Dindo ramane de actualitate, deși nu este specifică fistulei anastomotice.

Vindecarea anastomotică reprezintă un proces biologic dinamic, care cuprinde o fază inflamatorie, una proliferativă și faza de remodelare. Rezistența anastomozei este dependentă de sinteza și maturarea collagenului, angiogeneză, de oxigenarea tisulară, absența tensiunii mecanice și de controlul contaminării bacteriene. Prin urmare o activare excesivă a metaloproteinazelor, ischemia locală, hipoxia, inflamația sistemică și disbioza intestinală pot duce la compromiterea matricei extracelulare și favorizarea dehiscentei.

Factorii de risc sunt multipli și pot fi împărțiți în trei mari categorii: factori preoperatori, intraoperatori și postoperatori. Dintre factorii preoperatori, literatura de specialitate subliniază rolul vârstei biologice, comorbidităților, statusul ASA, anemiei, hipoalbuminemiei, malnutriției, fumatului, obezității și stadiului oncologic avansat. Factorii intraoperatori includ calitatea perfuziei, tensiunea la nivelul anastomozei, tipul și configurația anastomozei, abordul chirurgical, durata intervenției, pierderile sangvine, necesarul transfuzional și complexitatea tehnică.

Diagnosticul precoce rămâne dificil, deoarece manifestările inițiale pot fi nespecifice și se pot suprapune peste răspunsul inflamator fiziologic postoperator. Monitorizarea clinică trebuie integrată cu date biologice și imagistice. Proteina C reactivă, albumina, leucocitele și indicii compoziți, precum raportul CRP/albumina, raportul neutrofile/ leucocite și raportul limfocite/CRP sunt utili în stratificarea riscului. Principala metoda imagistică pentru confirmarea diagnosticului, evaluarea severității și orientarea drenajului intervențional rămâne computer tomografia cu substanță de contrast.

Managementul fistulei anastomotice se bazează pe controlul sursei septice, drenajul colecțiilor, antibioterapie, suport nutrițional și, în caz de necesitate, reintervenția chirurgicală. Personalizarea strategiei terapeutice se realizează în funcție de localizare, severitate, status hemodinamic, prezența peritonitei, debitul fistulei și calitatea țesuturilor. Rolul microbiotei și al antibioterapiei moderne deschide perspective suplimentare pentru prevenția și tratamentul acestei complicații.

3. Ipoteza, scopul și obiectivele cercetării

Ipoteza generală a cercetării s-a bazat pe ideea că fistula anastomotică digestivă, în context oncologic, nu poate fi explicată printr-un singur mecanism, ci prin integrarea factorilor clinici, biologici, inflamatori, tehnici și terapeutici care acționează în perioada perioperatorie. Identificarea acestor factori poate contribui la stratificarea riscului, diagnosticul precoce și la individualizarea managementului pacientului chirurgical oncologic.

Scopul general al prezentei lucrări este acela de a realiza o evaluare extinsă a factorilor de risc perioperatori, biologici și terapeutici implicați în apariția, diagnosticul precoce și managementul fistulei anastomotice digestive la pacienții care au beneficiat de rezecții cu viză curativă pentru neoplasme ale tubului digestiv.

Prin urmare, obiectivele specifice au inclus: identificarea factorilor de risc preoperatori în chirurgia oncologică digestivă; evaluarea factorilor intraoperatori și a deciziilor tehnice în chirurgia colorectală; analiza performanței biomarkerilor recoltați în ziua a treia postoperatorie pentru predicția fistulei anastomotice; evaluarea particularităților farmacologice ale unor antibiotice beta-lactamice utilizate în tratamentul complicațiilor septice; integrarea unor aspecte anatomice și vasculare relevante pentru chirurgia complexă.

4. Material și metodă

Cercetarea doctorală a inclus studii retrospective și observaționale desfășurate în cadrul Clinicii I Chirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" Timișoara, în perioada 1 ianuarie 2020- 31 decembrie 2024. Intervalul analizat a coincis cu perioada pandemiei COVID-19 și perioada imediat postpandemică, circumstanță care a influențat profilul pacienților, adresabilitatea, stadiul bolii la prezentare și complexitatea cazurilor tratate.

Primul studiu a inclus pacienți cu neoplasme ale tubului digestiv care au beneficiat de rezecție și anastomoză primară. Pe parcursul perioadei analizate au fost tratați chirurgical 8125 pacienți, dintre care 394 au fost diagnosticați cu cancel al tubului digestiv. Dintre aceștia 248 pacienți au îndeplinit criteriile de includere pentru analiza factorilor de risc preoperatori. Au fost excluși pacienții fără anastomoză primară, cei cu tratamente paliative sau derivații digestive fără refacerea continuității.

Al doilea studiu a cuprins un sublot de 166 pacienți cu neoplasme colorectale tratați prin rezecție cu viză curativă și anastomoză primară. S-au analizat factorii intraoperatori și biomarkerii recoltați în ziua a treia postoperatorie. Variabilele urmărite au constatat în indicația chirurgicală, abordul operator, durata intervenției, pierderile sangvine, transfuzia intraoperatorie, localizarea tumorală, caracteristicile anastomozei, statusul biologic și evoluția postoperatorie.

Definiția fistulei anastomotice a inclus criterii clinice, imagistice și intraoperatorii. Diagnosticul clinic a fost susținut de exteriorizarea de conținut purulent sau enteral pe tuburile de dren, semne de peritonită, sepsis sau deteriorare clinică. Diagnosticul imagistic s-a bazat pe computer tomografie cu evidențierea colecțiilor perianastomotice, a aerului sau lichidului extraluminal, a abceselor sau a extravazării substanței de contrast. În cazurile reoperate, diagnosticul a fost confirmat intraoperator.

Analiza statistică a inclus teste comparative pentru variabile continue și categorice, regresie logistică univariată și multivariată, precum și analiză ROC pentru determinarea performanței biomarkerilor. Pentru modelele multivariate, variabilele au fost selectate în funcție de relevanța clinică și de rezultatele analizei univariate. Performanța biomarkerilor a fost exprimată prin aria de sub curbă, valori prag, sensibilitate și specificitate.

5. Rezultatele studiului privind factorii de risc preoperatori

În lotul general de 248 de pacienți cu malignități digestive și anastomoză primară, fistula anastomotică a fost identificată la 95 de pacienți, corespunzător unei rate de 38,3%. Rata observată trebuie interpretată în contextul particular al cohortei, caracterizată prin patologie oncologică digestivă, cazuri avansate, complexitate chirurgicală crescută și impactul perioadei pandemice asupra prezentării și managementului pacienților.

Distribuția tumorilor a inclus localizări esofagiene, gastrice, intestinale, colonice, rectale și cazuri local avansate sau sincrone care au necesitat rezecții complexe. Analiza comparativă dintre pacienții cu și fără fistulă a evidențiat diferențe semnificative pentru scorul ASA, severitatea anemiei preoperatorii, stadiul tumoral avansat, intervenția în regim de urgență și fumat. Vârsta, sexul și indicele de masă corporală analizat continuu nu au demonstrat relevanță clinică independentă majoră.

În analiza univariată, ASA ≥ 3 a fost asociat cu o creștere importantă a riscului de fistulă anastomotică. De asemenea, stadiul oncologic avansat, intervenția chirurgicală de urgență, fumatul și anemia au fost asociate cu risc crescut. Anemia a prezentat o relație gradată cu riscul de fistulă, formele moderate și severe având un impact mai mare decât anemia ușoară. Această observație susține rolul hipoxiei tisulare și al rezervei biologice reduse în vindecarea anastomotică.

În analiza multivariată, ASA ≥ 3 a rămas cel mai puternic predictor independent, cu OR ajustat 9,60. Anemia ușoară a avut OR ajustat 3,11, iar anemia moderată/severă OR ajustat 7,63. Stadiul tumoral avansat a rămas de asemenea predictor independent, cu OR ajustat 2,43. Fumatul nu a mai atins semnificație statistică după ajustare. Rezultatele indică faptul că statusul biologic global al pacientului, severitatea anemiei și stadiul oncologic sunt elemente centrale în estimarea riscului preoperator.

Analizele pe subgrupuri au urmărit reducerea heterogenității cohortei. În subgrupul intervențiilor electivă, ASA ≥ 3 , anemia moderată/severă și stadiul tumoral avansat au rămas asociate cu risc crescut. În subgrupul colorectal, au fost confirmate asocieri importante pentru ASA ≥ 3 , anemia preoperatorie, stadiul avansat și intervenția de urgență. În subgrupul de urgență, unele asocieri au fost atenuate, probabil prin selecția intraoperatorie a cazurilor în care s-a optat pentru stomă în locul anastomozei primare.

Concluzia primului studiu este că riscul de fistulă anastomotică în chirurgia oncologică digestivă poate fi estimat încă din perioada preoperatorie prin evaluarea unor parametri accesibili: scor ASA, anemie, stadiu tumoral și contextul intervenției. Dintre aceștia, anemia reprezintă un factor potențial modificabil, ceea ce susține necesitatea optimizării preoperatorii, atunci când situația clinică permite.

6. Rezultatele studiului colorectal privind factorii intraoperatori și biomarkerii POD3

Studiul colorectal a inclus 166 de pacienți cu neoplasme colorectale și anastomoză primară. Fistula anastomotică a fost diagnosticată la 44 de pacienți, corespunzător unei rate de 26,5%. Timpul median până la diagnostic a fost de 6 zile, ceea ce susține importanța biomarkerilor recoltați în ziua a treia postoperatorie ca instrumente de avertizare precoce, înaintea apariției manifestărilor clinice evidente.

Din punct de vedere clinic, fistulele au fost clasificate conform severității terapeutice. Au fost identificate fistule de grad A, B și C, cu predominanța formelor care au necesitat tratament activ sau reintervenție. Durata spitalizării a fost semnificativ mai mare la pacienții cu fistulă, cu mediană de 17 zile comparativ cu 9 zile la pacienții fără fistulă. Mortalitatea a fost de asemenea mai ridicată în grupul cu fistulă, 25% comparativ cu 6,6% în grupul fără fistulă.

Analiza factorilor clinici și intraoperatori a evidențiat asocieri semnificative pentru ASA ≥ 3 , stadiul tumoral local avansat, intervenția chirurgicală de urgență, abordul deschis, transfuzia intraoperatorie și localizarea rectală. Aceste rezultate sugerează că riscul fistulei colorectale reflectă atât vulnerabilitatea biologică a pacientului, cât și complexitatea tehnică a intervenției. Tumorile rectale implică dificultăți suplimentare prin disecția pelvină, vascularizația locală și potențiala tensiune anastomotică.

Biomarkerii recoltați în ziua a treia postoperatorie au fost semnificativ diferiți între pacienții cu și fără fistulă. Proteina C reactivă a fost mai crescută în grupul cu fistulă, cu valori medii de 251,1 mg/L față de 103 mg/L. Albumina a fost mai redusă, 2,5 g/dL față de 3,07 g/dL. Leucocitele, NLR și CAR au fost crescute, iar LCR a fost scăzut în grupul cu fistulă. Aceste diferențe susțin relația dintre inflamația sistemică, statusul nutrițional-metabolic și compromiterea vindecării anastomotice.

Analiza ROC a demonstrat cea mai bună performanță pentru raportul CRP/albumină. CAR a avut AUC 0,963, cu prag optim 5,69, sensibilitate 93,18% și specificitate 88,89%. CRP a avut AUC 0,942, cu prag optim 162,8 mg/L. LCR, albumina, NLR și leucocitele au avut performanțe predictive inferioare. Rezultatul sugerează că integrarea inflamației și a statusului nutrițional într-un singur indice compozit este superioară interpretării izolate a markerilor.

În regresia logistică, modelul inițial a identificat chirurgia de urgență, localizarea rectală, transfuzia intraoperatorie și abordul deschis ca factori asociați fistulei. După includerea CAR în model, raportul CRP/albumină a rămas predictor independent, cu OR 1,91 pentru fiecare creștere cu o unitate. În același model, localizarea rectală și transfuzia intraoperatorie au rămas semnificative, ceea ce indică persistența rolului factorilor tehnici și biologici.

Durata intervenției a fost analizată ca posibil indicator al complexității chirurgicale. Un prag în jurul a 245 de minute a avut specificitate crescută pentru identificarea cazurilor cu risc mai redus atunci când intervenția s-a încheiat sub această durată. Totuși, valoarea predictivă modestă arată că timpul operator nu trebuie utilizat izolat, ci integrat într-un model care include factori preoperatori, intraoperatori și postoperatori.

Concluzia celui de-al doilea studiu este că evaluarea biomarkerilor POD3, în special CAR, poate contribui la stratificarea precoce a riscului după chirurgia colorectală oncologică. CAR este un marker simplu, accesibil, calculabil din analize uzuale, fără costuri suplimentare, și poate orienta monitorizarea intensificată sau indicația de evaluare imagistică precoce.

7. Managementul antiinfecțios și studiul antibioticelor

Controlul infecției reprezintă o componentă esențială în managementul fistulei anastomotice. În cazul dehiscenței anastomotice, contaminarea digestivă produce un spectru variabil de complicații septice, de la colecții localizate până la peritonită generalizată și șoc septic. Antibioterapia trebuie integrată cu drenajul colecțiilor, controlul sursei, suportul hemodinamic și nutrițional, deoarece tratamentul antibiotic izolat nu poate steriliza eficient o sursă septică necontrolată.

Teza include o direcție experimentală privind proprietățile unor antibiotice beta-lactamice utilizate în chirurgia digestivă: cefazolina sodică, ceftriaxona sodică și meropenemul. Studiul a evaluat stabilitatea termică și comportamentul de degradare al acestor compuși, oferind o perspectivă farmacologică asupra antibioticelor utilizate în profilaxia și tratamentul infecțiilor intraabdominale asociate fistulei anastomotice.

Rezultatele au arătat diferențe între compuși privind etapele de degradare, pierderea de masă și parametrii cinetici. Modelarea cinetică a evidențiat comportamente diferite pentru substanțele analizate, cu implicații pentru înțelegerea stabilității și manipulării acestora în condiții farmaceutice. Deși studiul nu evaluează eficiența clinică directă, datele completează abordarea multidisciplinară a tezei prin integrarea componentei farmacologice în managementul complicațiilor septice digestive.

Din punct de vedere clinic, managementul antiinfecțios al fistulei presupune inițierea promptă a terapiei empirice, adaptarea la severitatea sepsisului, la flora locală și la riscul de germeni multirezistenți, apoi deescaladarea în funcție de culturi și antibiogramă. Alegerea antibioticului trebuie corelată cu controlul sursei, cu statusul renal și hepatic al pacientului și cu evoluția clinică și biologică.

8. Particularități anatomice, vasculare și implicații chirurgicale

Direcția complementară a cercetării a analizat particularități anatomice și vasculare cu relevanță pentru chirurgia complexă. Deși această componentă nu evaluează direct riscul de fistulă anastomotică, ea susține ideea că managementul pacientului oncologic trebuie individualizat în funcție de anatomia locală, extensia tumorală, statusul vascular și posibilitatea unor rezecții multiviscerale sau reconstrucții vasculare.

Tumorile local avansate pot determina compresiune, invazie vasculară, dificultăți de disecție și timp operator prelungit. Asocierea dintre statusul protrombotic oncologic, inflamația cronică și modificările hemodinamice poate influența riscul perioperator. În chirurgia oncologică digestivă, înțelegerea anatomiei și a variantelor vasculare contribuie la planificarea intervenției, la prevenirea incidentelor intraoperatorii și la alegerea strategiei reconstructive.

9. Discuții generale

Rezultatele tezei confirmă caracterul plurifactorial al fistulei anastomotice digestive. Niciun factor analizat izolat nu explică integral apariția complicației. Statusul ASA crescut reflectă povara comorbidităților și reducerea rezervelor funcționale. Anemia și hipoalbuminemia reflectă vulnerabilitate biologică, hipoxie tisulară și status nutrițional deficitar. Stadiul oncologic avansat asociază inflamație sistemică, malnutriție, dificultate tehnică și disecții mai agresive.

În lotul colorectal, factorii intraoperatori au completat riscul preoperator. Chirurgia de urgență, abordul deschis, transfuzia intraoperatorie și localizarea rectală au fost asociate cu risc crescut, dar biomarkerii postoperatori au oferit informații dinamice despre evoluția biologică precoce a pacientului. Această observație susține necesitatea unei evaluări secvențiale: riscul trebuie estimat înainte operației, recalibrat intraoperator și monitorizat postoperator prin date clinice, biologice și imagistice.

Valoarea practică a CAR este una dintre contribuțiile importante ale tezei. Raportul CRP/albumină nu necesită teste suplimentare, fiind derivat din analize uzuale. Spre deosebire de CRP, care exprimă predominant inflamația, CAR integrează și dimensiunea nutrițional-metabolică prin albumină. În contextul pacientului oncologic, această combinație poate reflecta mai fidel dezechilibrul dintre agresiunea inflamatorie și capacitatea de reparare tisulară.

Rezultatele trebuie interpretate în contextul limitărilor metodologice. Studiile clinice au fost retrospective și unicentrice. Lotul general a fost heterogen, incluzând anastomoze la niveluri digestive diferite, ceea ce limitează comparabilitatea directă între subgrupuri. Lotul colorectal a avut un număr relativ redus de evenimente, ceea ce a impus limitarea variabilelor în modelele multivariate. Perioada pandemică a influențat profilul pacienților și poate explica parțial incidența crescută a complicațiilor.

10. Concluzii finale

Teza doctorală a evaluat integrat fistulele anastomotice digestive în chirurgia oncologică, urmărind factorii de risc preoperatori, intraoperatori, biologici, farmacologici și anatomici implicați în apariția, diagnosticul precoce și managementul acestei complicații. Fistula anastomotică a fost asociată cu status biologic precar, comorbidități severe, anemie preoperatorie, stadiu oncologic avansat și intervenții chirurgicale de urgență.

ASA ≥ 3 a reprezentat cel mai puternic predictor independent în lotul general, iar anemia a demonstrat o relație gradată cu riscul de fistulă, susținând importanța optimizării preoperatorii.

În chirurgia colorectală oncologică, riscul de fistulă a fost influențat de complexitatea intervenției, localizarea rectală, transfuzia intraoperatorie, abordul deschis și contextul de urgență. Fistula a fost asociată cu spitalizare prelungită și mortalitate postoperatorie crescută.

Biomarkerii recoltați în ziua a treia postoperatorie au avut valoare predictivă semnificativă. Dintre aceștia, raportul CRP/albumină a demonstrat cea mai bună performanță,

cu AUC 0,963 și prag optim 5,69. CAR poate fi utilizat ca instrument accesibil de stratificare precoce a riscului, integrat cu evaluarea clinică și imagistică.

Managementul fistulei anastomotice trebuie să fie multidisciplinar și să includă controlul sursei septic, drenajul colecțiilor, antibioterapie adaptată, suport nutrițional și reintervenție chirurgicală atunci când situația o impune. Antibioterapia este esențială, dar nu substituie controlul sursei.

Rezultatele susțin necesitatea unei abordări integrate a pacientului oncologic digestiv, în care evaluarea riscului începe preoperator, se adaptează intraoperator și continuă postoperator prin monitorizare clinico-biologică și imagistică precoce.

11. Contribuții personale originale

Principala contribuție a tezei constă în analiza unei cohorte de pacienți cu neoplasme digestive tratați chirurgical într-un centru terțiar, pe o perioadă de cinci ani, cu evaluarea globală a factorilor de risc pentru fistula anastomotică după rezecții cu anastomoză primară.

O altă contribuție este identificarea unor factori de risc preoperatori relevanți și accesibili: ASA ≥ 3 , anemia preoperatorie și stadiul tumoral avansat. Aceste variabile pot fi utilizate în stratificarea riscului și în planificarea conduitei perioperatorii.

Teza contribuie prin analiza integrată a factorilor intraoperatori și a biomarkerilor postoperatori în chirurgia colorectală oncologică. Demonstrarea performanței superioare a CAR în ziua a treia postoperatorie reprezintă o contribuție practică, deoarece markerul este simplu, ieftin și ușor de implementat în monitorizarea curentă.

Integrarea studiului farmacologic privind antibioticele beta-lactamice adaugă o perspectivă multidisciplinară asupra managementului septic, iar analiza particularităților anatomice și vasculare susține necesitatea individualizării actului chirurgical în cazurile complexe.

12. Direcții viitoare de cercetare

Direcțiile viitoare includ validarea prospectivă și multicentrică a factorilor de risc identificați, precum și a pragurilor predictive pentru biomarkerii postoperatori. Este necesară evaluarea dinamică a markerilor în mai multe momente postoperatorii, pentru diferențierea răspunsului inflamator fiziologic de cel asociat dehiscenței anastomotice.

Dezvoltarea unor modele predictive integrate, care să includă factori preoperatori, date intraoperatorii, evaluarea perfuziei tisulare, biomarkeri postoperatori, parametri microbiologici și particularități anatomice, ar putea îmbunătăți stratificarea riscului.

Analiza microbiotei intestinale și a profilului microbiologic al pacienților cu fistulă anastomotică poate aduce informații suplimentare despre mecanismele biologice implicate.

13. Aplicabilitatea clinică a rezultatelor

Rezultatele cercetării pot fi transpuse în practica clinică printr-o evaluare etapizată a pacientului oncologic digestiv. În perioada preoperatorie, scorul ASA, anemia, stadiul tumoral și caracterul urgent al intervenției pot orienta decizia privind oportunitatea optimizării biologice, necesitatea protecției anastomozei sau alegerea unei conduite mai prudente. În situațiile electivă, corectarea anemiei, optimizarea nutrițională și controlul comorbidităților pot reduce vulnerabilitatea tisulară și pot îmbunătăți capacitatea de vindecare. În situațiile de urgență, aceiași factori pot contribui la decizia intraoperatorie privind efectuarea anastomozei primare sau a unei stome de siguranță.

Intraoperator, rezultatele susțin importanța evaluării perfuziei, a tensiunii anastomotice, a pierderilor sangvine și a necesarului transfuzional. În chirurgia colorectală, localizarea rectală trebuie privită ca un element suplimentar de risc, deoarece anastomozele joase sunt influențate de particularitățile pelvisului, de vascularizația locală și de dificultatea tehnică a disecției. În aceste cazuri, decizia de protecție prin stomă, monitorizarea postoperatorie atentă și pragul scăzut pentru investigații imagistice pot modifica evoluția pacientului.

Postoperator, determinarea CAR în ziua a treia poate fi utilizată ca semnal de alarmă. Un pacient cu valori crescute ale CAR, CRP persistent crescut, albumină scăzută și deteriorare clinică discretă trebuie evaluat mai atent, chiar în absența unui tablou clinic franc. Markerii biologici nu înlocuiesc examenul clinic și investigațiile imagistice, dar pot ghida momentul optim al reevaluării și pot preveni întârzierea diagnosticului. În acest sens, teza susține o conduită activă, bazată pe monitorizarea dinamică și pe integrarea datelor clinice, biologice și imagistice.