

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL CHIRURGIE GENERALĂ

**EVALUAREA RISCULUI DE APARIȚIE A
COMPLICAȚIILOR POST-OPERATORII DUPĂ
PANCREATECTOMIA DISTALĂ
- REZUMAT -**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC

PROFESOR DR. CĂTĂLIN VASILESCU

DOCTORAND

DR. MIHAI-ADRIAN EFTIMIE

2018

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

PARTEA GENERALĂ

1.	Introducere	1
2.	Epidemiologia neoplasmului pancreatic, rezecției pancreatice stângi și a complicațiilor post-operatorii	5
3.	Anatomia regiunii pancreatice, drenajul limfatic, histologia și fiziologia pancreasului	
	3.1 Embriologie	8
	3.2 Anatomie topografică	8
	3.3 Vascularizația pancreasului	9
	3.4 Drenajul limfatic	10
	3.5 Inervația pancreasului	13
	3.6 Histologia și fiziologia pancreasului	13
4.	Indicațiile pentru rezecția pancreatică corporeo-caudală	14
5.	Evaluarea clinică și bio-umorală pre-operatorie – factori de prognostic pre-operatori	15
6.	Evaluarea imagistică pre-operatorie și stadializarea pre-operatorie (tumori rezecabile, ”border-line” rezecabile sau nerezecabile)	18
7.	Tratamentul neo-adjuvant / Conversia la rezecabilitate	30
8.	Tehnica chirurgicală	32
	8.1 Abordul clasic / deschis	32
	8.2 Factori de prognostic legați de tehnica operatorie și de elementele intra-operatorii	34
	8.3 Factori de prognostic legați de amplitudinea intervenției chirurgicale	36
	8.4 Abordul minimal invaziv (laparoscopic și deschis)	43
	8.5 Factori de prognostic legați de abordul minimal invaziv	46
9.	Factori de prognostic legați de managementul post-operator al pacientului	50
10.	Complicațiile post-operatorii	51
	10.1 Imediate	51
	10.1.1 Fistula pancreatică	53
	10.1.2 Gastropareza și evacuarea gastrică întârziată	57
	10.1.3 Hemoragia secundară rezecției pancreatice	58
	10.1.4 Limforagia / Fistula limfatică secundară	60
	10.2 Tardive	63

Diabetul zaharat nou instalat
Insuficiența pancreatică exocrină

PARTEA SPECIALĂ

1. Obiectivele lucrării	67
2. Material și metodă	68
2.1 Materialul de studiu	68
2.2 Metodele de studiu	69
2.2.1 Tipul de studiu	69
2.2.2 Parametrii studiați	69
2.2.3 Metodele de diagnostic utilizate	71
2.2.4 Metodele terapeutice utilizate	72
2.3 Prelucrarea și interpretarea rezultatelor	72
2.3.1 Statistica descriptivă	73
2.3.2 Statistica inferențială	73
3. Rezultate	74
3.1 Statistica descriptivă a parametrilor urmăriți în studiu	74
3.2 Analiza supraviețuirii pe lotul de pacienți și pe loturi determinate de parametrii de risc urmăriți	89
3.3 Analiza factorilor de risc pentru apariția fistulei pancreatice la pacienții din studiu	116
3.4 Sinteza rezultatelor analizei statistice	132
3.5 Limitele analizei statistice	140
4. Discuții	141
5. Concluzii	168
Bibliografie	173

1. INTRODUCERE

Conform Pancreatic Cancer Action Network neoplasmul de pancreas este a unsprezecea cea mai frecventă neoplazie decelată la bărbați și a noua la femei, iar la nivelul S.U.A. a progresat de la a patra cauză de deces legată de cancer la a treia, surclasând neoplasmul mamar. Din momentul diagnosticului aproximativ 71% dintre pacienți decedează în primul an.

Pancreatectomia distală este definită ca rezecția corpului și cozii de pancreas, linia de transecțiune fiind situată la stânga pediculului mezenteric superior. Este o tehnică chirurgicală folosită pentru tratamentul chirurgical al leziunilor pancreatice situate la acest nivel sau ca procedură inclusă în cadrul unei rezecții multi-organ cu viză de curabilitate.

Prima rezecție pancreatică stângă sau rezecție a țesutului pancreatic situat la stânga pediculului mezenteric superior a fost efectuată în anul 1884 de către Billroth [1]. În anul 1934, Gordon-Taylor [2] a prezentat rezecția spleno-pancreatică ca metodă de tratament cu potențial curativ a leziunilor maligne situate la stânga pediculului mezenteric superior.

De la început, rezecțiile pancreatice au fost asociate cu rate crescute ale morbidității și mai ales ale mortalității, iar progresul chirurgiei pancreatice a fost lent. Există autori ce au recomandat abandonarea chirurgiei pancreatice datorită ratei crescute a mortalității. [3]

Numărul rezecțiilor spleno-pancreatice a crescut odată cu dezvoltarea tehnicilor de imagistică și diagnostic precoce, astfel un număr mai mare de leziuni non-invazive sau fără metastaze a fost descoperit. Datorită diagnosticului timpuriu, mai mulți pacienții pot beneficia de tratament chirurgical cu viză de radicalitate. [5]

Principalele indicații pentru efectuarea spleno-pancreatectomiei corporeo-caudale sunt reprezentate de formațiunile tumorale situate la nivelul pancreasului stâng. Principala indicație pentru rezecția radicală rămâne prezența unei formațiuni cu potențial malign, formațiune primară pancreatică, dar și metastază a unei alte neoplazii. Leziunile benigne pancreatice, pancreatita cronică, pseudo-chistele de pancreas cu sau fără pseudo-anevrism de artera splenică sau formațiunile chistice pancreatice pot beneficia de rezecții limitate precum cele cu preservare de splină sau spleno-pancreatectomiile caudale. Rezecțiile multi-organ sunt indicate în cazul tumorilor pancreatice cu invazie la nivelul organelor vecine (stomac, colon, glandă suprarenală) sau al tumorilor organelor vecine, dar cu invazie la nivelul corpului sau cozii de pancreas. În acest fel se pot efectua un număr mai mare de rezecții R0. Traumatismul pancreatic

ca și eveniment singular sau în cadrul poli-traumei, reprezintă o altă indicație pentru rezecția spleno-pancreatică.

Din punct de vedere al tehnicii chirurgicale, până în anul 2003, principalul abord a fost cel de la stânga la dreapta sau retrograd. În anul 2003, Strasberg [6] a prezentat detaliat tehnica RAMPS – Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy subliniind beneficiile, în special pentru controlul local al bolii oncologice. Abordul medial spre lateral facilitează, de asemenea, rezecția venoasă asociată și rezecția multi-organ oferind astfel chirurgului siguranța provenită dintr-un control vascular precoce. Această tehnică este pretabilă chirurgiei minim invazive, laparoscopice sau robotice, ce a prezentat un avânt marcat în managementul leziunilor benigne sau a celor cu potențial malign scăzut.

Odată cu progresul tehnicii chirurgicale numărul și gravitatea complicațiilor, precum și rata mortalității post-operatorii, au scăzut. În cadrul centrelor cu volum chirurgical mare, unde pacienții beneficiază de protocoale terapeutice standardizate, sunt relatate rate ale mortalității postoperatorii de sub 3-5%, însă cu rate variabile ale morbidității (între 10-57%). [7-18] ISGPS-International Study Group of Pancreatic Surgery a propus mai multe definiții și scale de încadrarea a complicațiilor postoperatorii, astfel datele prezentate în ultimii zece ani prezintă un caracter unitar. [19-23]

Fistula pancreatică este considerată ca fiind principala cauză de morbiditate post-operatorie, iar apariția sa este asociată cu multiple alte complicații, cum ar fi: sepsisul local (abcesul) sau generalizat, infecțiile de plagă, dezechilibrele hidro-electrolitice și malabsorbția datorate toleranței digestive alterate sau cel mai grav hemoragia secundară. [9,24] Aceste complicații cresc povara financiară asupra sistemului medical și adaugă costuri suplimentare unei proceduri și așa scumpe. [25]

Riscul de apariție a complicațiilor post-operatorii este greu de cuantificat de către echipa operatorie. În literatură au fost evidențiați o serie de factori pre-operatori (vârsta, sexul masculin, trauma, scăderea ponderală, malnutriția, deficitul proteic, obezitatea, puseul recent de pancreatită, asocierea altor patologii sau istoricul neoplazic), intra-operatori (textura pancreasului, dimensiunea tumorii, diagnosticul și stadiul histopatologic, invazia la nivelul altor organe, invazia vasculară, timpul operator, pierderea sangvină) și post-operatori (mobilizarea pacientului, administrarea derivaților de octreotid sau a antibioticelor, timpul de reluare a toleranței digestive și a tranzitului intestinal) ce pot încadra pacienții în anumite grupe de risc sau anticipa eventuala apariție a unei complicații postoperatorii.

Riscul de apariție a complicațiilor trebuie cuantificat cât mai precis de către echipa operatorie pentru a anticipa și trata precoce eventualele complicații. În funcție de acești factori,

amplitudinea sau momentul operator pot fi ajustate pentru a oferi pacientului maximum de tratament cu minimum de risc. Tehnicile de investigație imagistică pre-operatorie au redus marcat numărul ”surprizelor” intra-operatorii și au conferit echipei chirurgicale confortul unui plan operator prestabilit, iar pacientul beneficiază de un control local optimal al bolii.

Managementului minim invaziv al acestor complicații, prin tehnici de drenaj percutanat ghidat imagistic (tomografic sau ecografic) sau tehnici de drenaj endoscopic, au scăzut semnificativ ratele de reintervenție chirurgicală și cele de mortalitate, implicit costurile asociate.

În afara morbidității imediate (apărută în decursul primelor treizeci de zile post-operator), pacienții pot prezenta complicații tardive, în principal metabolice. Diabetul zaharat nou apărut sau agravarea celui controlat medicamentos pot fi întâlnite în cazul a 8% până la 25% din pacienți. [26-29] Rezecțiile pancreatice cu o lungime mai mare de 12 centimetri au fost asociate în studiul lui Shibata et al. [28] cu un risc mai mare de apariție al diabetului zaharat.

Prin definirea unor grupuri de risc pentru dezvoltarea unor complicații post-operatorii, echipa chirurgicală își poate elabora schema de tratament într-un mod specific, croit pe tiparul bolnavului, nu la modul general. Astfel tratamentul fiecărui pacient este efectuat de către o echipă multidisciplinară (oncolog, anestezist, chirurg, radiolog, radiolog intervenționist, diabetolog, nutriționist), iar numărul, dar mai ales intensitatea complicațiilor asociate acestui procedeu chirurgical, pot fi reduse sau cel puțin anticipate și tratate timpuriu.

În prezenta lucrare am reușit să identificăm principalele evenimente ce cresc riscul de apariție a complicațiilor post-operatorii precum și principalii factori de risc independenți pentru dezvoltarea lor. De asemenea, am reușit să identificăm factorii pre-operatorii, intra- și post-operatorii asociați cu gravitatea complicațiilor post-operatorii și factorii de risc independenți pentru gravitatea complicațiilor.

Am prezentat și principalele limite ale prezentului studiu, limite ce pot constitui baza pentru dezvoltarea ulterioară a acestui subiect.

2. OBIECTIVELE LUCRĂRII

1. Stabilirea rolului rezecției pancreatice stângi în cadrul tratamentului multi-disciplinar al neoplaziilor pancreatice primare, al metastazelor altor neoplazii cu localizare corpore-caudală pancreatică, al tumorilor pancreatice invazive loco-regional sau vascular la care se pot obține rezecții R0 și pentru care există soluții de reconstrucție chirurgicală.
2. Descrierea principalelor date legate de lotul studiat, precum și ratele de morbiditate și mortalitate post-operatorie imediată.
3. Identificarea principalelor elemente pre-operatorii, intra-operatorii și post-operatorii ce cresc riscul de apariție a fistulei pancreatice, precum și a celor care sunt asociate cu apariția unor fistule pancreatice mai grave.
4. Identificarea principalilor factori de risc independenți pentru apariția fistulelor pancreatice și a celor pentru apariția fistulelor cu grade superioare de gravitate.
5. Stabilirea corelațiilor statistice legate de tehnica operatorie și apariția fistulei pancreatice (abordul chirurgical – medial-spre-lateral sau lateral-spre-medial, rezecția vasculară, rezecția multi-organ, evidarea ganglionară, modul de transecțiune al pancreasului, rolul drenajului peritoneal). Corelațiile legate de aceste elemente, pot ajuta echipa chirurgicală să realizeze proceduri specifice pentru a reduce la minimum riscurile pentru pacient.
6. Evidențierea legăturilor dintre principalele complicații post-operatorii și modul în care acestea își influențează reciproc evoluția și gravitatea.
7. Stabilirea legăturii dintre diagnosticul histo-patologic și frecvența și amplitudinea complicațiilor post-operatorii.
8. Stabilirea principalelor limite ale prezentului studiu, limite ce vor fi convertite în teme de studiu ulterior astfel încât caracterele specifice grupului socio-economic să fie cât mai corect trasate.

3. MATERIAL ȘI METODĂ

3.1 Materialul de studiu

Baza de studiu a prezentei teze de doctorat a fost constituită dintr-un lot alcătuit din cei 174 de pacienți la care s-a efectuat o rezecție pancreatică corporeo-caudală ca și eveniment chirurgical singular sau ca parte a unei rezecții multi-organice, efectuate pentru tratamentul unei patologii pancreatice sau al patologiei organelor vecine dar cu implicare pancreatică, în cadrul Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic al Institutului Clinic Fundeni în perioada 1 ianuarie 2013 – 1 septembrie 2017.

Materialul de studiu a fost reprezentat de următoarele surse de date:

- Datele cuprinse în documentele medicale ale Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic al Institutului Clinic Fundeni, sistematizate în baza de date informatizată ”Pancreatectomii distale”
- Datele incluse în documentele medicale ale Clinicii de Gastroenterologie din cadrul Institutului Clinic Fundeni, mai ales cele ale Departamentului de Oncologie Medicală, sistematizate într-o bază de date informatizată
- Foile de observație clinică ale Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic al Institutului Clinic Fundeni
- Condițiile de protocoale operatorii și datele digitale ale Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic al Institutului Clinic Fundeni
- Registrele și bazele de date digitale ale Departamentului de Anatomie Patologică din cadrul Institutului Clinic Fundeni
- Rezultatele investigațiilor imagistice (ecografice, radiografice, scintigrafice, computer tomografice, IRM, radiologie intervențională) ale Departamentului de Radiologie din Institutului Clinic Fundeni
- Datele de supraviețuire furnizate de Poliția Română din registrele Serviciului de Evidență Informatizată a Populației

3.2 Metodele de studiu

3.2.1 Tipul de studiu

Studiul de față a fost de tip ambispectriv, în sensul că pentru pacienții operați în perioada ianuarie 2013 – decembrie 2015, respectiv 121 de pacienți, datele au fost colectate

retrospectiv, iar pentru restul de pacienți incluși în studiu în perioada ianuarie 2016 – septembrie 2017, datele au fost colectate **prospectiv**. Au fost analizați o serie de parametri considerați semnificativi din punct de vedere al riscului de dezvoltare a complicațiilor post-operatorii și s-a încercat corelarea acestora cu evoluția pacienților.

3.2.2 Metodele de diagnostic utilizate

Pacienții incluși în acest studiu au prezentat simptomatologie specifică sau cu caracter nespecific pentru patologia abdominală, însă diagnosticul pre-operator, în majoritatea cazurilor, a evidențiat implicarea regiunii corporeo-caudale pancreatice ca punct principal de dezvoltarea a bolii. Au existat cazuri în care implicarea pancreatică a fost secundară – metastatică sau invazivă loco-regional.

Pacienții au fost supuși unui bilanț clinic și bio-umoral complet. Investigațiile imagistice au urmat, în majoritatea cazurilor, un parcurs ce a inclus:

- Ultrasonografia abdominală,
- Radiografia pulmonară,
- Computer tomografia abdominală, ulterior bilanțul complet incluzând computer tomografia de torace și pelvis,
- În cazurile în care nu s-a putut efectua examinarea computer tomografică, a fost folosită rezonanța magnetică nucleară,
- În cazuri selecționate și pretabile, s-a folosit eco-endoscopia cu biopsie,
- În cazul pacienților cu suspiciune de metastazare osoasă, s-a apelat la scintigrafie osoasă,
- Suspiciunea unei extensii cerebrale a bolii a impus examinarea computer tomografică cerebrală, sau completarea cu examinare PET-CT,

Urmărirea post-operatorie s-a efectuat pe Secția de Anestezie și Terapie Intensivă, iar apoi pe Secția de Chirurgie Generală a Institutului Clinic Fundeni. Protocoalele de urmărire post-operatorie au inclus analize bio-umorale și imagistice realizate în concordanță cu evoluția pacienților. Complicațiile post-operatorii au fost clasificate conform scalelor specifice și urmărite conform indicațiilor date de protocoalelor de lucru. Tratamentul a fost efectuat prin metode conservatorii, de urmărire și echilibrare a eventualelor deficite sau prin metode invazive (radiologie intervențională sau reintervenție chirurgicală).

Urmărirea la distanță a fost efectuată în corelație cu rezultatul histo-patologic și a implicat investigații bio-umorale, markeri tumorali și investigații imagistice conform protocoalelor de urmărire oncologică a pacienților.

3.2.3 Metodele terapeutice utilizate

Rezecția corporeo-caudală pancreatică a fost efectuată ca procedură chirurgicală unică sau ca parte a unei rezecții multiorganice. La un număr de pacienți a fost descrisă asocierea cu alte proceduri chirurgicale. Complicațiile post-operatorii au fost tratate conservator în marea majoritatea a cazurilor, iar restul folosind soluții minimal invazive precum cele furnizate de radiologia intervențională. Un număr mai mic au necesitat reintervenții chirurgicale pentru tratamentul complicațiilor post-operatorii.

Pacienții oncologici au fost evaluați de către medicii Departamentului de Oncologie al Institutului Clinic Fundeni sau de personal calificat din centrele teritoriale, iar unde s-a considerat oportună terapia oncologică aceasta a fost inițiată și a constituit tratament adjuvant pentru procedura chirurgicală.

3.3 Prelucrarea și interpretarea rezultatelor

Prelucrarea primară a datelor a fost realizată prin folosirea modulului Microsoft Excel® din pachetul de programe Microsoft Office®.

Ulterior, datele colectate de la pacienți, au fost introduse într-o baza de date OpenOffice Calc versiunea 4.1.1 Copyright © 2014 The Apache Software Foundation.

Analiza statistică a fost făcută cu ajutorul programului SAS University Edition, (c) SAS Institute Inc. 100 SAS Campus Drive Cary, NC 27513-2414, USA.

3.3.1 Statistica descriptivă:

Pentru variabilele categoricale, s-au determinat frecvența absolută și cea relativă.

Pentru variabilele continue, s-a determinat inițial dacă distribuția variabilei poate fi aproximată cu ajutorul distribuției normale, determinând skewnessul (simetria distribuției, pentru distribuția gaussiană valoarea fiind 0), kurtosisul (întinderea distribuției, valoarea pentru distribuția normală fiind 0), testând variabilele cu ajutorul testelor de normalitate, și folosind următoarele ploturi: histograma, plotul de probabilitate normală și boxplotul. Dacă distribuția variabilei continue a putut fi aproximată cu distribuția normală, datele sunt prezentate sub forma medie aritmetică (\pm deviația standard). Dacă distribuția nu a putut fi aproximată cu distribuția normală, datele sunt prezentate sub forma mediană (InterQuartileRange).

3.3.2 Pentru statistica inferențială (comparativă), testele au fost considerate:

- semnificative din punct de vedere statistic la o valoare $p < 0.05$
- înalt semnificative din punct de vedere statistic la o valoare $p < 0,0$
- nesemnificativă statistic la o valoare $p > 0,05$

4. REZULTATE

Sinteza rezultatelor analizei statistice

Prima parte a constat în **analiză univariată** :

Tabel 4.1 – Analiza univariată a principalilor factori de risc pentru apariția fistulei pancreatice

Analiza MLE					
Parametru	GL	Estimat	Eroare Standard	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Vârstă	1	0.0237	0.0144	2.6932	0.1008
Alcool (+)	1	0.4008	0.1968	4.1500	0.0416
Durata Operație	1	0.00304	0.00212	2.0515	0.1521
Lactat Ieșire	1	-0.3806	0.2656	2.0536	0.1518
Diureză I.Op.	1	0.00111	0.000581	3.6227	0.0570
Amilaze Z1 Crescute	1	0.8473	0.3977	4.5391	0.0331
Zi Reluare Alimentație	1	0.3252	0.1333	5.9512	0.0147
Zi Suprimare Tub I	1	0.2857	0.0849	11.3325	0.0008
Febră Postoperatorie	1	0.6430	0.1805	12.6900	0.0004
Anemie P.O.	1	0.5111	0.2527	4.0921	0.0431
Colecții I.A.	1	1.0962	0.2179	25.3064	<.0001

Tabel 4.2 – Ratele de risc pentru apariția fistulei pancreatice – analiză univariată

Odds Ratio Estimatori			
Efect	Estimat	95% Wald Interval Confidentia	
Vârstă	1.024	0.995	1.053
Alcool (+)	2.229	1.031	4.821
Durata Operație	1.003	0.999	1.007
Lactat Ieșire	0.683	0.406	1.150
Diureză I.Op.	1.001	1.000	1.002
Amilaze Z1 Crescute	2.333	1.070	5.087
Zi Reluare Alimentație	1.384	1.066	1.798
Zi Suprimare Tub I	1.331	1.127	1.571
Febră Postoperatorie	3.618	1.783	7.342
Anemie P.O.	2.780	1.032	7.484
Colecții I.A.	8.957	3.812	21.044

Regresia logistică raportează odds ratio (rata de odds). Având în vedere că pacienții cu fistulă pancreatică, în studiul nostru au avut o frecvență de 30%, odds ratio sunt egale cu ratele de risc. În continuare, ne vom referi la ratele de risc, deși tehnic acest lucru nu este corect.

Tabele anterioare, pentru regresia logistică, ne permit să concluzionăm următoarele:

- vârsta înaintată, crește ușor riscul de apariție a fistulei pancreatice, efectul fiind marginal nesemnificativ;
- consumul de alcool crește de 2.2 ori riscul de apariție a fistulei pancreatice, efectul fiind semnificativ ($p < 0.05$)
- nivelul crescut al amilazelor în ziua unu post-operator, crește riscul de apariție a fistulei pancreatice de 2.3 ori, efectul fiind semnificativ statistic
- hemoglobina sub 8 g/dl, crește de 2.8 ori riscul de apariție a fistulei pancreatice, efectul fiind semnificativ statistic
- febra postoperatorie este asociată cu un risc de 3.6 ori mai mare, pentru apariția fistulei pancreatice, efect cu semnificație statistică ($p < 0.05$)
- colecțiile intra-abdominale sunt asociate cu un risc de 9 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice, efect semnificativ statistic. Această corelație trebuie privită cu atenție, fistula pancreatică fiind principală cauză de apariție a colecțiilor, iar odată formată colecția, agravează fistula pancreatică.
- întârzierea cu o zi a reluării alimentației (crește de 1.4 ori riscul de apariție a fistulei pancreatice, efectul fiind semnificativ ($p < 0.05$)), întârzierea cu o zi a suprimării primului tub (crește de 1.3 ori riscul de apariție a fistulei pancreatice, efectul fiind semnificativ statistic ($p < 0.05$)) **nu pot fi considerate corelații valide**. Ambele evenimente fiind cauzate chiar de apariția fistulei pancreatice. Astfel, un pacient ce dezvoltă o fistulă pancreatică este mult mai probabil a-și relua tardiv alimentația și de asemenea tuburile de drenaj vor fi menținute un timp mai îndelungat.

Analiza multivariată s-a făcut doar pentru parametrii cu semnificație ($p < 0.05$), după un algoritim de tip backward selection, modelul inițial fiind cu toți parametrii cu semnificație statistică din care apoi se elimină pe rând parametrii nesemnificativi în ordinea valorii p.

Modelul final este urmatorul:

Tabel 4.3 – Factorii de risc independenți pentru apariția fistulei pancreatice

Analiza MLE					
Parametru	GL	Estimat	Eroare Standard	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-2.0994	0.3784	30.7843	<.0001
Alcool (+)	1	1.4079	0.5148	7.4794	0.0062
Amilaze Z1 Crescute	1	0.7738	0.4575	2.8602	0.0908
Colecții I.A.	1	2.3352	0.5258	19.7232	<.0001

Odds Ratio Estimat			
Effect	Estimare	95% Wald Confidence Limits	
Alcool (+)	4.087	1.490	11.210
Amilaze Z1 Crescute	2.168	0.884	5.315
Colecții I.A.	10.332	3.686	28.957

Analiza multivariată identifică următorii factori de risc independenți pentru apariția fistulei pancreatice:

- alcoolul (rata de risc de 4.1),
- amilazele crescute în ziua unu post-operator (risc de 2.2 ori mai mare), efect marginal nesemnificativ
- existența colecțiilor intra-abdominale (rata de risc 10,3), efect cu semnificație statistică

Primul model a fost cel univariat:

Tabel 4.4 – Analiza univariată a principalilor factori de risc pentru severitatea fistulei pancreatice

Analiza MLE					
Parametrul	GL	Estimat	Eroare Standard	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Vârsta	1	0.0481	0.0268	3.2368	0.0720
Pierdere Ponderală	1	1.2701	0.5876	4.6721	0.0307
Stenoză Digestivă	1	1.3116	0.8645	2.3021	0.1292
HDS	NA	NA	NA	NA	NA
Amilaze Crescute Pre-operator	1	4.2292	1.5786	7.1775	0.0074
Natremie Pre-operator	1	-0.3182	0.1100	8.3745	0.0038
Durata Operație	1	0.00607	0.00399	2.3194	0.1278
Sângerare I.Op.	1	0.00142	0.000832	2.8980	0.0887
Pancreas Dur	1	1.4432	0.7456	3.7466	0.0529
Exces Baze Post-operator	1	-0.3528	0.1707	4.2721	0.0387
Hipo-TA Intra-operator	1	1.2700	0.5877	4.6693	0.0307
Zile în ATI	1	0.2150	0.1354	2.5210	0.1123
Zi Reluare Alimentație	1	0.6468	0.2130	9.2246	0.0024
Pancreatită Post-operatorie	1	1.8213	0.8533	4.5556	0.0328
Febră Post-operatorie	1	1.4496	0.5988	5.8609	0.0155
Anemie Post-operatorie	1	1.4432	0.7456	3.7466	0.0529
Colecții Intra-abd.	1	1.4296	0.5955	5.7630	0.0164
Alte Complicații	1	1.6201	0.6127	6.9927	0.0082
Stază Gatrică Post-Op.	NA	NA	NA	NA	NA
Hemoragie Post-Op.	1	1.7470	0.9658	3.2719	0.0705

Odds Ratio			
Parametrul	Estimat	95% Wald Confidence Limits	
Vârsta	1.049	0.996	1.106
Pierdere Ponderală	3.561	1.126	11.265
Stenoză Digestivă	3.712	0.682	20.206
HDS	NA	NA	NA
Amilaze Crescute Pre-operator	68.660	3.112	>999.999
Natremie Pre-operator	0.727	0.586	0.902
Durata Operație	1.006	0.998	1.014
Sângerare I.Op.	1.001	1.000	1.003
Pancreas Dur	4.234	0.982	18.258
Exces Baze Post-operator	0.703	0.503	0.982
Hipo-TA Intra-operator	3.561	1.125	11.268
Zile în ATI	1.240	0.951	1.617
Zi Reluare Alimentație	1.909	1.258	2.899
Pancreatită Post-operatorie	6.180	1.160	32.912
Febră Post-operatorie	4.261	1.318	13.779
Anemie Post-operatorie	4.234	0.982	18.258
Colecții Intra-abd.	4.177	1.300	13.419
Alte Complicații	5.054	1.521	16.793
Stază Gatrică Post-Op.	NA	NA	NA
Hemoragie Post-Op.	5.738	0.864	38.093

Rezultatele analizei univariate ne permit să concluzionăm următoarele:

- pierderea ponderală are un risc de 3.6 ori mai mare de fistulă pancreatică gravă, efect semnificativ statistic
- nivelul crescut al amilazelor în pre-operator crește de 68 ori riscul de fistulă pancreatică gravă, efect semnificativ statistic
- sodiul scăzut crește riscul de fistulă pancreatică gravă de 1.36 ori, efect semnificativ statistic.

- sângerarea intra-operatorie crescută (mai mare de 400 ml) este factor de risc pentru apariția fistulei grave, efect marginal ne semnificativ (pentru fiecare mililitru de sânge pierdut, crește de 1,001 ori riscul de fistulă gravă)
- hipotensiunea intra-operatorie, crește de 3.5 ori riscul de fistulă pancreatică gravă, efect cu semnificație statistică.
- pancreasul dur este asociat cu un risc de 4.2 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice, efect marginal ne semnificativ
- deficitul de baze post-operator imediat (la ieșirea din sala de operație) crește riscul de 1.4 ori, pentru fiecare unitate de deficit, pentru apariția unei fistule pancreatice grave, efect semnificativ statistic.
- pancreatita postoperatorie este asociată cu un risc de 6.1 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect cu semnificație statistică
- febra post-operatorie este asociată cu un risc de 4.2 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect cu semnificație statistică
- hemoragia post-operatorie este asociată cu un risc de 5.7 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect marginal ne semnificativ
- anemia post-operatorie are un risc de 4.2 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect marginal ne semnificativ
- colecțiile intra-abdominale sunt asociate cu un risc de 4.1 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect semnificativ statistic
- prezenta altor complicații este asociată cu un risc de 5 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect cu semnificație statistică
- fiecare zi de întârziere în reluarea alimentației, crește de 1.9 ori riscul de fistulă gravă, efect cu semnificație statistică.

Ultimele trei corelații relevă de fapt cercul vicios generat de apariția fistulei pancreatice, continuat de creșterea frecvenței de apariție a celorlalte complicații și ulterior de relația de amplificare reciprocă. Cel mai frecvent apariția colecțiilor abdominale, dezvoltarea altor complicații și întârzierea alimentației orale sunt efecte negative ale dezvoltării unei fistule pancreatice.

Pentru analiza multivariată se folosește aceeași metodologie folosită la regresia logistică binomială. Rezultatul final este redat în cele ce urmează:

Tabel 4.5 – Analiza multivariată a principalilor factori de risc gravitatea fistulei pancreatice

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parametrul		G	Estimat	Eroare Standard	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	3	1	45.2964	18.7867	5.8133	0.0159
Intercept	2	1	49.7603	19.1679	6.7393	0.0094
Pierdere Ponderală		1	1.9896	0.8976	4.9126	0.0267
Amilaze Pre-operatorii Crescute		1	3.3193	1.7245	3.7050	0.0543
Na⁺ Pre-operator		1	-0.3630	0.1381	6.9145	0.0086

Odds Ratio			
Effect	Estimat	95% Confidence Limits	
Pierdere Ponderală	7.312	1.259	42.473
Amilaze Pre-operatorii Crescute	27.641	0.941	811.759
Na⁺ Pre-operator	0.696	0.531	0.912

Analiza multivariată decelează următorii factori de risc independenți pentru apariția fistulelor pancreatice severe:

- pierderea ponderală este asociată cu un risc de 7.3 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.05$).
- amilazemia crescută pre-operator, are un risc de 27.6 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect marginal nesemnificativ ($p = 0.054$)
- valorile scăzute ale sodiului în pre-operator, sunt asociate cu un risc de 1.4 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect semnificativ statistic ($p < 0.01$)

5. DISCUȚII

Pentru descrierea cât mai clară a datelor și corelațiilor importante din punct de vedere medical, evidențiate prin analiza statistică a lotului de pacienți, vom împărți conținutul acestui capitol în trei părți și anume:

5.1 Factori de prognostic ce țin de diagnosticul inițial, indicația operatorie, comorbidități, tratamentul neo-adjuvant, rezultatele histo-patologice și de starea clinico-biologică a pacientului în momentul diagnosticului pre-operator

5.2 Factori de prognostic ce țin de evenimentele intra-operatorii

5.3 Factori de prognostic ce țin de profilaxie și de managementul post-operator

5.1 Factori de prognostic ce țin de diagnosticul inițial, indicația operatorie, comorbidități, tratamentul neo-adjuvant, rezultatele histo-patologice și de starea clinico-biologică a pacientului în momentul diagnosticului pre-operator

În lotul studiat distribuția pacienților, în funcție de indicația operatorie, a fost următoarea:

- 122 de pacienți (70,11%) au prezentat diagnostic pre-operator sugestiv pentru patologie malignă sau benignă pancreatică;
- 27 de pacienți (8,56%) sugestiv pentru patologie gastrică;
- 7 pacienți (4,02%) la care punctul de plecare a fost presupus a fi colonic;
- 4 pacienți (2,3%) cu punct de plecare renal;
- 3 pacienți (1,72%) cu punct de plecare splenic și 3 pacienți cu punct de plecare retroperitoneal;
- 8 pacienți (4,6%) au punct de plecare variat, respectiv metastază de neoplasm ovarian, metastază de seminom, jejunal sau fără punct de plecare cert.

Diagnosticul pre-operator (imagistic, endoscopic, eco-endoscopic, colonoscopic) a fost confirmat sau nu de cel histo-patologic (HP), astfel distribuția după această variabilă a fost următoarea:

- 66 de pacienți au prezentat diagnostic histo-patologic de neoplazie cu punct de plecare pancreatic;

- 36 de pacienți au prezentat patologie benignă pancreatică (pancreatită cronică, aneurisme sau pseudo-anevrisme de arteră splenică, pseudo-chist pancreatic, traumă pancreatică)
- 20 de pacienți au avut diagnostic HP de tumori neuro-endocrine pancreatice, cu diverse grade de agresivitate. Prin această distribuție a pacienților, diagnosticul pre-operator a fost confirmat de cel definitiv histo-patologic.
- 25 de pacienți au prezentat ca punct de plecare neoplazia gastrică, iar în cazul unuia diagnosticul HP a relevat prezența unui GIST gastric invaziv în pancreas. Prin urmare diagnosticul pre-operator nu a fost confirmat în cazul unui pacient.
- 5 pacienți au prezentat diagnostic HP de neoplasm colonic. Astfel supoziția pre-operatorie nu a fost susținută în cazul a doi pacienți cu presupus punct de plecare colonic.
- 11 pacienți au prezentat diagnostic HP sugestiv pentru tumori primare renale, splenice sau supra-renaliene, iar 10 au fost recidive locale ale unor neoplazii operate în antecedente sau metastaze la distanță.

Diagnosticul pre-operator a fost susținut de cel anatomo-patologic în cazul majorității pacienților (97,12%).

Indicația pentru pancreatectomie corporeo-caudală este dependentă de zona geografică, de obiceiurile populației și de mediul socio-economic din care provine lotul studiat. Astfel, Goh Brian [9] și colaboratorii săi, descriu indicații conform următoarelor procente: boală malignă 53%, boli benigne 25% și leziuni pre-maligne în cazul a 21% dintre bolnavi. Buchler M.W. și Kleeff J. [24] atunci când analizează lotul de 302 pancreatectomii distale efectuate în cadrul clinicilor de la Heidelberg și Berna, relatează frecvență de 61,6% în cazul rezecțiilor efectuate pentru tumori pancreatice primare, atât maligne cât și benigne și 23,2% pentru tumorile metastatice la nivel pancreatic sau prin invazie directă loco-regională. Pancreatita cronică a constituit indicație chirurgicală în cazul a 11,9%.

Un alt lot important de pacienți a fost cel publicat de Seeliger H. [18] unde pancreatectomia distală a fost efectuată pentru tratamentul bolilor maligne în cazul a 65,4% dintre numărul total de pacienți, iar 34,5% au prezentat boli benigne.

David A. Koby [48] compară într-un studiu multicentric rezultatele abordului deschis cu cel laparoscopic pe un lot de 667 de pacienți și stabilește ca indicație pentru rezecție leziunile maligne primare pancreatice la circa 40% dintre bolnavi, respectiv 266, restul de 54% (363 pacienți) având patologii benigne, iar 6% (38 de pacienți) au prezentat leziuni metastatice la nivel pancreatic.

Studiile anterior menționate, comparate cu prezenta lucrare, relevă la nivelul lotului studiat o preponderență mai mare a leziunilor maligne ca și indicație chirurgicală. De asemenea, categoria pacienților operați pentru tumori neuro-endocrine a fost delimitată ca o indicație separată. Preponderența leziunilor benigne a fost de 19,54%, comparabilă cu cea prezentă în lotul lui Goh B., dar mult sub procentul prezentat de Koby D.A. Distribuția pacienților din teză este în concordanță cu specificul oncologic al clinicii de chirurgie a Institutului Clinic Fundeni și cu mediul socio-economic din România.

În prezenta lucrare nu au existat corelații semnificative din punct de vedere statistic pentru nici unul dintre elementele anatomo-patologice urmărite, lucru ce indică rate relative egale de apariție și de gravitatea ale fistulei pancreatice în ambele grupuri de bolnavi (bolnavi cu diagnostic de malignitate versus cei cu patologii benigne).

Impactul major al diagnosticului histo-patologic se răsfrânge asupra ratelor de supraviețuire. Curbele de supraviețuire pentru tumorile neuroendocrine și benigne sunt aproape identice, ambele fiind mult diferite de curba de supraviețuire pentru tumorile maligne, așa cum ne confirmă și testele efectuate ($p < 0.01$). Acest lucru, confirmă prognosticul mult mai bun al tumorilor neuroendocrine și al patologiilor benigne, independent de amploarea rezecției pancreatice.

În grupul de pacienți cu patologie malignă, descrierea anatomo-patologică nu pare a influența rata de dezvoltarea a fistulelor pancreatice de orice grad și nici gravitatea acestora. Aceste constatări vin în contradicție cu rezultatele unor studii cu serii mari de pacienți precum cea publicată de Goh B., Kooby D.A. [9,48] ce găsesc diagnosticul de malignitate ca fiind corelat cu evoluția complicată post-operator ($p < 0,001$). Seeliger H.S. [18] confirmă că prezența unui diagnostic de malignitate nu constituie un factor de risc pentru dezvoltarea unei fistule pancreatice.

Graficul Kaplan-Meier ce descrie supraviețuirea în funcție de stadiul T tumoral, ne sugerează că există diferențe între stadiile tumorale în ceea ce privește supraviețuirea, dar nu sunt date suficiente care să ne permită să concluzionăm acest lucru, posibil datorită numărului mic de pacienți și a perioadei scurte de urmărire ($p = 0.052$, marginal nesemnificativ). Curbele de supraviețuire sunt diferite pe toate cele 3 subploturi ale stadiului T tumoral pana la aproximativ 40 de luni, după care converg. Acest lucru este datorat perioadei de urmărire, insuficientă pentru a determina comportamentul curbelor de supraviețuire până la 60 de luni (5 ani), perioada optima pentru urmărirea neoplaziilor.

În ceea ce privește supraviețuirea pacienților neoplazici în funcție de invazia limfatică, deși mediana supraviețuirii pentru stadiul N0 (29 de luni), este semnificativ mai mare decât pentru stadiile N1 (16 luni) și N2 (18 luni), efectul nu are semnificație statistică ($p > 0.05$).

Prezența invaziei neurale nu a fost corelată cu rezultate mai bune în ceea ce privește supraviețuirea, însă pacienții fără invazie micro-vasculară dovedită în urma examenului histopatologic, au un prognostic mai bun față de cei cu invazie micro-vasculare ($p < 0.05$).

În cadrul lotului de 174 de pacienți studiați, morbiditatea generală a fost de 50,57% (88 de pacienți), rată similară datelor prezentate în literatură. Mortalitatea post-operatorie a fost de 2,87% (5 cazuri). Goh B. [9] relatează rate ale morbidității de 47% și ale mortalității de 3%, iar Kleeff J. [24] prezintă rate ale morbidității de 35,4%, respectiv 2% în cazul mortalității la 30 de zile. Date generale despre chirurgia pancreatică sunt prezentate în lucrarea lui Kooby D. [48], unde morbiditatea este de 57%, iar mortalitatea de 1%.

În meta-analiza publicată de Dragomir M și autorul tezei de doctorat [52] nu a fost decelată o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, între ratele de apariție ale complicațiilor post-operatorii și tipul de abord chirurgical (medial-spre-lateral sau lateral-spre-medial).

Potrivit clasificării Dindo-Clavien, a complicațiilor post-operatorii, lotul studiat a prezentat următoarea distribuție:

- 48 de pacienți au prezentat complicații grad I (27,58% din numărul total de pacienți și respectiv 54,54% din numărul pacienților cu complicații),
- 20 de pacienți au prezentat complicații grad II (11,49% din numărul total de pacienți și respectiv 22,72% din numărul pacienților cu complicații),
- 15 pacienți (8,62%) au prezentat complicații grad III sau IV
- 5 pacienți au decedat (complicație grad V)

Datele obținute sunt superioare raportării lui Kooby D. [48] unde relatează rate de apariție ale complicațiilor severe între 10% (lotul operat laparoscopic) și 17% (lotul operat deschis).

Cea mai frecventă complicație post-operatorie decelată în cadrul lotului studiat a fost fistula pancreatică, prezentă la 50 de pacienți (28,73%), ca eveniment singular sau în combinație cu altă complicație secundară apariției fistulei pancreatice. Din numărul total de fistule, conform clasificării ISGPS:

- 28 au fost de gradul A (16,09%),
- 19 grad B (10,91%)
- 3 grad C (1,72%).

Fistula s-a complicat cu abces sau colecție intra-abdominală la 32 din pacienți (18,39%).

Hemoragia ca și complicație secundară fistulei sau ca eveniment fără precursor a fost prezentă la 9 pacienți (5,17%), iar staza gastrică a fost relatată de 4 pacienți (2,3%).

Buchler M.W. și Kleeff J. [24] relatează rate de apariție a fistulei pancreatice de 11,6%, complicate cu dezvoltarea de abcese intra-abdominale la circa 5% din bolnavi. Evacuarea gastrică întârziată a fost semnalată la 4,6%, iar hemoragia la 3,3%. Supurația de plagă a fost prezentă la 2,7% din pacienți.

Goh B. [9] admite prezența fistulei pancreatice la 31% din pacienți, iar un procent de 14% din numărul total de pacienți au prezentat fistule severe clinic (grad B sau C).

Diferențele mari față de studiul lui Buchler M.W. și Kleeff J. [24] pot fi justificate prin includerea în numărul total de fistule și a celor de grad A, considerate în studiul respectiv fistule bio-chimice, fără impact clinic. De asemenea, la momentul publicării studiului lui Goh B., criteriile ISGPS nu erau elaborate. Astfel, fistulele grad B și C reprezintă 12,06%, raport comparabil cu cel din studiul menționat anterior.

Ratele de apariție a celorlalte complicații post-operatorii, au prezentat rapoarte similare studiilor importante.

Distribuția pe sexe este relativ egală, lucru ce vine în concordanță cu studiile menționate mai sus. Ceea ce diferă față de studiile lui Seeliger H. și Buchler W. [18,24] este vârsta medie a pacienților operați. Lotul evaluat în prezenta lucrare are o vârstă mai mică decât cea a pacienților din studiul menționat (57,21 ani versus 61 ani).

Datele din prezenta lucrare de doctorat demonstrează că vârsta înaintată a pacienților crește ușor riscul de apariție a fistulei pancreatice (efect marginal nesemnificativ), în schimb vârsta nu are impact asupra gravității fistulei pancreatice. Acest lucru poate asocia prezența unui număr mai mare de comorbidități medicale dar și chirurgicale. Fernandez-del-Castillo C. și Balcom J. [53] recunosc tendința de a opera pacienți cu vârste din ce în ce mai înaintate în corelație cu tendința de interveni chirurgical pentru tratamentul unui număr mai mare de leziuni chistice sau cu caracter pre-malign. Acest lucru vine în concordanță cu rezultatele din ce în ce mai bune ale imagisticii ce descrie leziuni în stadii precoce de boală.

Scorurile anestezice ASA sau APACHE II nu au fost corelate cu frecvența sau intensitatea complicațiilor post-operatorii. Aceste descoperiri diferă de studiul lui Goh B. [9] unde un scor ASA mare a fost identificat ca factor de risc pentru apariția unei complicații post-operatorii chirurgicale, legătura fiind în special cu apariția complicațiilor non-chirurgicale.

În lotul studiat prezența comorbidităților cardio-vasculare, pulmonare, infecțioase (infecția cronică cu virus hepatitic B sau C), prezența diabetului zaharat, a altor neoplazii în istoric, precum și tratamentele de genul anti-coagulant, anti-agregant sau combinația acestora, nu au modificat semnificativ statistic evoluția post-operatorie a pacienților. De asemenea, acești parametri nu influențează nici gravitatea complicațiilor post-operatorii.

Consumul cronic de alcool a fost descris ca factor de risc independent pentru dezvoltarea fistulei pancreatice ($p = 0,0062$), crește riscul de apariție al fistulei pancreatice de 2,2 ori. În ceea ce privește gradul fistulei, acest obicei nu s-a dovedit a fi corelat cu gravitatea fistulei. Studiul a inclus un număr de 35 de pacienți declarați ca și consumatori cronici de alcool, 30 (17.24%) dintre aceștia au fost diagnosticați cu pancreatită cronică pre-operator, confirmarea finală fiind dată de analiza histo-patologică. Aceste date vin în contradicție cu studiile conduse de Beger H.G. [54], Belghiti J. [55] și Williamson RCN [56] ce au identificat prezența pancreatitei cronice și a fibrozei pancreatice asociate consumului de alcool ca potențiali factori de protecție pentru dezvoltarea fistulei pancreatice. Putem specula doar că aceste studii au fost efectuate în centre medicale din țări cu standard de viață mai bun, iar statusul clinico-biologic al pacientului consumator cronic de alcool este superior pacientului din studiul prezent.

Modul de prezentare al bolnavului în momentul diagnosticului și ulterior la momentul procedurii chirurgicale a fost dovedit a avea legătură cu evoluția post-operatorie. Simptomatologia de debut, fenomenele de stenoză digestivă înaltă, pierderea ponderală marcată, durerea, hemoragia digestivă înaltă sau combinația acestora, par a nu influența rata de apariție a fistulei pancreatice post-operatorii și implicit nici a celorlalte complicații acute sau tardive.

Pe de altă parte, pierderea ponderală, stenoza digestivă înaltă și sindromul hemoragic digestiv superior, pre-operatorii sunt factori de risc pentru dezvoltarea unor fistule cu grade mai mari de severitate, conform stadializării ISGPS.

Conform datele de analiză statistică, pacientul ce a prezentat pierdere ponderată marcată pre-operator, are un risc de 3,6 ori mai mare de a dezvolta o fistulă pancreatică gravă, iar acest eveniment a fost identificat ca și factor de risc independent pentru gravitatea fistulei pancreatice.

Acest argument poate impune o urmărire mai atentă a acestor grupuri de pacienți, cu reechilibrare precoce și mult mai agresivă, cu scopul de a limita efectele adverse ale apariției fistulei pancreatice.

Buchler W. și Kleeff J. [24] nu identifică pierderea ponderală ca fiind factor de risc pentru dezvoltarea fistulei pancreatice ($p=0,2124$) și nici nu corelează acest parametru cu

gravitatea ei. Restul studiilor și meta-analizelor revizuite nu au urmărit acești parametri, fie nu i-au considerat semnificativi statistic.

Indicele de greutate corporală crescut (BMI mai mare de 25 kg/m²) nu reprezintă un factor de risc suplimentar pentru dezvoltarea fistulei pancreatice. În urma analizei multivariate, studiul prezentat de Seeliger H. [18] indică BMI-ul mai mare de 25 kg/m² ca fiind singurul parametru pre-operator semnificativ statistic în ceea ce privește dezvoltarea fistulei pancreatice ($p=0,20$). Autorul nu identifică nici corelație semnificativă statistic între BMI-ul mai mic de 20 kg/m² și frecvența sau gravitatea fistulelor pancreatice.

J. F. Sledzianowski et al. [57] confirmă rezultatele obținute prin descrierea unei corelații între BMI și riscul de apariție a complicațiilor ($p<0,01$), însă studiul publicat de Michael G. House și Peter J. Allen în 2007 [58] pe 135 de pacienți la care s-au efectuat rezecții pancreatoduodenale, a relevat în cadrul analizei multivariate că nivelul de grăsime viscerală este principalul factor de risc independent pentru dezvoltarea oricărei complicații post-operatorii ($p<0,01$), inclusiv a supurațiilor de plagă. Studiul precedent nu a relevat o corelație între BMI, grosimea stratului adipos parietal și riscul de apariție a complicațiilor.

Ramsey A.M. și Martin R.C. [59] în cadrul meta-analizei publicate în 2011 identifică asocieri între BMI și rata de apariție a fistulei pancreatice, numărul infecțiilor de plagă, pierderea sangvină și timpul operator.

În 2016 un grup norvegian condus de Edwin Bjorn [60] publică rezultatele obținute pe un lot de 423 de pacienți la care s-a practicat o pancreatectomie stângă prin abord laparoscopic. Studiul identifică obezitatea ca factor de risc independent pentru timpul operator prelungit și pentru pierderea sangvină mai mare. Studiul norvegian demonstrează și legătura dintre obezitate și numărul mai mare de complicații post-operatorii, inclusiv numărul mai mare de fistule pancreatice. Cu toate acestea, rata de apariție a fistulei pancreatice grave a fost egală între loturile de pacienți (obezi, supra-ponderali și normo-ponderali). În cadru acestui studiu, obezitatea nu a fost legată de creșterea ratei mortalității post-operatorii.

Autori precum Balentine C.J. [61] sugerează că indicele BMI este o măsură imprecisă pentru calcularea obezității și nu ia în calcul distribuția grăsimii. Autorul sugerează că măsurarea grăsimii intra-abdominale este un mai bun factor de predicție pentru rezultatele post-operatorii.

Din evaluarea pre-operatorie a pacientului, alți doi parametrii sau evidențiat ca și factori de risc independenți pentru dezvoltarea unei fistule pancreatice grave, și anume: nivelul crescut al amilazemiei și sodiul scăzut. Nivelul crescut al amilazelor în pre-operator crește de 68 ori

riscul de fistulă pancreatică gravă, efect semnificativ statistic, iar sodiul scăzut crește riscul de fistulă pancreatică gravă de 1.36 ori, efect semnificativ statistic.

Amilazemia crescută este asociată în majoritatea cazurilor cu o reacție pancreatică, nivelul amilazemie se corelează direct proporțional cu amploarea procesului pancreatic. Acest parametru nu este luat în considerare în literatura de specialitate, studiile randomizate, cât și cele retrospective nu analizează corelații statistice dintre acesta și complicațiile post-operatorii. Considerăm că acest parametru poate fi folosit pentru selecționarea pacienților ce pot fi operați imediat, de cei ce necesită ”răcirea” pancreatitei, cuantificată prin normalizarea valorilor amilazemie.

Sodiul scăzut poate fi un semn ce indică o stare generală influențată, un pacient cu resurse limitate și astfel predispus dezvoltării de complicații. Sodiul scăzut impune începerea tratamentului de reechilibrare, în cazul în care patologia chirurgicală nu impune intervenția de urgență.

Nivelul scăzut al proteinelor serice, albuminemie, hemoglobinei, alterarea funcției renale sau a potasemiei nu au prezentat corelație semnificativă statistic cu frecvența sau gravitatea fistulelor pancreatice. Studiile din literatura de specialitate nu au reușit să indice vreunul din acești parametri ca și factor de risc, cu excepția studiului lui Goh B. [9] ce evidențiază în cadrul analizei univariate că hipo-albuminemia constituie un factor de risc pentru apariția complicațiilor post-operatorii și a fistulelor pancreatice de orice grad ($p < 0,001$), fără a exista o corelație cu severitatea fistulei. Aceste date sunt parțial susținute de analiza multivariată, în sensul că p este 0,2 în cazul riscului de apariție a fistulei pancreatice și 0,77 în cazul riscului de dezvoltare a complicațiilor nelegate de fistula pancreatică și respectiv 0,61 în cazul riscului de dezvoltare a fistulelor de grad B sau C.

Valorilor crescute ale markerilor tumorali CEA și CA19-9 nu au fost corelate cu evoluția imediat post-operatorie a pacienților. În literatură valori mult crescute ale acestor parametri au fost semnalate în cazurile unor tumori maligne cu dimensiuni mari sau cu invazie vasculară prezentă. De asemenea, valorile mult crescute pot sugera caracterul nerezecabil sau ”border-line” rezecabil al formațiunii tumorale, dar și existența unor metastaze la distanță. La acești pacienți este recomandată evaluarea mult mai atentă, eventual monitorizarea PET-CT.

Scorul de Prognostic Glasgow modificat (Modified Glasgow Prognostic Score–mGPS) și valorile serice ale CA19-9 pot fi folosite pentru a cuantifica răspunsul la una din schemele de tratament neo-adjuvant. [62-65] Scăderea sau normalizarea valorilor CA19-9 sunt asociate cu un prognostic bun. [63,64]

Supraviețuirea a fost influențată de nivelul markerului CEA, prognosticul fiind mai bun pentru pacienții cu CEA normal (supraviețuirea mediană de 38 de luni Versus 17 luni), efectul fiind semnificativ statistic ($p < 0.01$). În ceea ce privește markerul CA19-9, au existat diferențe în ceea ce privește prognosticul (mediana supraviețuirii și mortalitatea), dar ele nu au avut semnificație statistică.

Intervenția chirurgicală în regim de urgență nu s-a dovedit a fi factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor (4 pacienți din 174 au necesitat intervenții în regim de urgență). Acest lucru a fost evidențiat și de studiul lui Goh B. [9], efectuat pe 232 de pacienți, dintre care 12 în regim de urgență. Numărul de pacienți incluși în studiu reprezintă un impediment în realizarea unei analize statistice corecte. Caracterul de urgență, deși poate fi asociat cu un risc mai mare de dezvoltare a complicațiilor, impune tratament într-un timp cât mai redus, prin urmare, pentru a limita efectele negative, ca și soluție terapeutică rămâne doar reechilibrarea virulentă în timpul intervenției și în post-operator, asociată cu monitorizarea atentă a bolnavului.

5.2 Factori de prognostic ce țin de evenimentele intra-operatorii

În momentul în care s-a decis efectuarea intervenției chirurgicale cu viză de radicalitate, experiența echipei operatorii, precum și dotările centrului unde este efectuată procedura, devin principali factori ce pot influența evoluția pacientului. Un alt factor decisiv în managementul pacientului operat este prezența unei echipe de radiologie și gastroenterologie invazivă experimentată în rezolvarea complicațiilor post-operatorii. Balcom J.[53] identifică experiența echipei operatorii ca fiind factor independent pentru durata spitalizării.

Până în anul 2003, când Strasberg a descris și dovedit non-inferioritatea tehnicii RAMPS [6], majoritatea rezecțiilor pancreatice stângi erau efectuate folosind abordul lateral-spre-medial. Siguranța metodei în ceea ce privește tehnica operatorie și rezultatele oncologice a fost confirmată și de multiple alte studii cu loturi importante de pacienți. [10-15,17,52,66-69]

Din punct de vedere al tehnicii chirurgicale, pe lotul studiat, notăm folosirea abordului anterograd și a celui retrograd într-un procent relativ egal, cu singura diferență că cel anterograd a fost folosit în toate intervențiile minimal invazive și în doar 45,67% din procedurile deschise. Rezecția spleno-pancreatică a fost asociată cu rezecția altor organe (rezecție multi-organ) în cazul a 70 de bolnavi, respectiv 40,22%.

Tipul abordului chirurgical nu a influențat datele de supraviețuire ale celor două loturi. Acest lucru vine în concordanță cu datele din studiile menționate mai sus [10-15,17,52,66-69]

și susțin ideea că procedura anterogradă este sigură din punct de vedere al rezultatelor pe termen lung. Majoritatea pacienților studiați aparțin grupului oncologic, rezultând utilitatea procedurii în tratamentul acestor patologii.

Rata de apariție a principalelor complicații chirurgicale și non-chirurgicale nu a prezentat diferențe majore între cele două loturile de pacienți (cei operați prin abord anterograd versus cei operați prin abord retrograd).

Timpul operator mediu al lotului studiat a fost de 200 de minute, lotul retrograd având un timp mediu de 218 minute, iar cel anterograd de 195 de minute. Aceste valori sunt în corelație cu timpii de intubație ce au fost de 295 minute în cazul abordului retrograd și de 267 minute în cazul celui anterograd. A existat o corelație între apariția fistulei pancreatice și durata operației, slabă, pozitivă (indice = 0.13), cu efect marginal nesemnificativ.

Timpul operator mediu al procedurilor efectuate, precum și diferențierea în funcție de abord sunt în contradicție cu studiile importante. Toate studiile comparative ale acestor căi de abord chirurgical [10-15,17,52,66-69] menționează timpul operator mediu al procedurii RAMPS ca fiind mai lung, datorită disecției vasculare și retroperitoneale minuțioase, precum și limfodisecției mult mai extinse (număr de ganglioni excizați mai mare în lotul RAMPS). Aceste date sunt contrazise de prezenta lucrare.

Studiile lui Hyo Jun Park [68], Toshiya Abe [12], Eun Young Kim [69], precum și experiența lui Steven Strasberg [17] au inclus în loturile de studiu și pacienții cu pancreatectomii extinse. Strasberg S. [17] relatează o rată a rezecțiilor extinse de 52,6%, Park H.J. de 28,3%, iar Abe T. O 13,98%. Lotul studiat de autorul prezentei teze a inclus 70 de pacienți cu pancreatectomii extinse, respectiv 40,22%. Procentele țin în mare parte de experiența echipelor operatorii și de dorința de a rezolva cazuri cât mai complexe, precum și de metodele de screening și detecție precoce a bolii neoplazice la nivel național. Procentul ridicat indică că lotul de pacienți face parte din experiența unui centru terțiar în chirurgia pancreatică și că diagnosticul patologiilor maligne este adesea tardiv.

În studiul lui Hyo Jun Park [68], timpul operator mediu este de 190 minute. Lotul RAMPS are un timp mediu de 210 minute, iar cel standard de 185 minute. Aceste valori sunt relativ similare celor descrise în prezenta lucrare, de asemenea procentul rezecțiilor extinse este de 28,3%. Eun Young Kim [69] relatează timpi operatori de 277 minute în lotul RAMPS și de 253 minute în cel standard.

Toshiya Abe [12] descrie un timp operator mediu pentru lotul RAMPS de 267 minute versus 339 minute pentru cel retrograd, în ciuda egalității gradelor de dificultate a rezecției.

Datele studiului lui Abe întăresc ideea că procedura RAMPS poate fi mai rapidă în mâinile unui chirurg experimentat, în mare parte datorită siguranței pe care o dă controlul vascular precoce.

Studiile ce evaluează riscul de apariție a complicațiilor post-operatorii nu identifică timpul operator prelungit ca fiind un factor de risc independent. [9,24,48]

În ceea ce privește sângerarea intra-operatorie, Park H.J. [68] relatează o medie generală de 361 ml (400 ml în lotul retrograd și 325 ml în lotul anterograd), eveniment ce nu a prezentat semnificație statistică în ceea ce privește evoluția pacientului. Date similare relatează și ceilalți autori și, de asemenea, nu descriu o semnificație statistică. (Toshiya Abe [12] – 485 ml în lotul anterograd versus 682 ml în cel retrograd, $p=0,0444$, Eun Young Kim [69] – 260 ml versus 300 ml, iar Steven Strasberg [17] descrie o medie de 628,9 ml).

Aceste date dovedesc siguranța operatorie mai mare dată de abordul medial-spre-lateral datorită controlului vascular precoce. În cazul datelor din studiul tezei prezente, pierderea sangvină nu a fost semnificativ statistic mai mică și nici nu a influențat rata de apariție sau gravitatea complicațiilor post-operatorii. Analiza univariată descrie ca factor de risc cu efect marginal nesemnificativ pentru gravitatea fistulei pancreatice, sângerarea intra-operatorie mai mare de 400 ml (pentru fiecare mililitru de sânge pierdut crește de 1,001 ori riscul de fistulă gravă). Analiza multivariată nu mai susține ideea că acest parametru este factor de risc independent.

Analizarea pacienților ce au beneficiat de rezecții extinse (multi-organ) nu a identificat un risc mai mare de a dezvolta complicații post-operatorii. De asemenea, acest lot de pacienți, nu a fost corelat cu gravitatea complicațiilor post-operatorii chirurgicale sau non-chirurgicale.

Goh B[9] stabilește că sângerarea mai mare de un litru este factor de risc pentru apariția complicațiilor post-operatorii.

Kleef J. [24] stabilește cut-off pentru sângerarea intra-operatorie la 2000 ml și descrie o asociere statistică de 1,5 puncte între acesta și creșterea ratei de apariție a morbidității post-operatorii ($p=0,32$). De asemenea, timpul mai mare de 480 de minute ($p=0,10$) și rezecția multi-viscerală ($p=0,08$) au reprezentat factori ce au crescut rata de apariție a complicațiilor post-operatorii.

Sângerarea intra-operatorie importantă poate fi corelată cu episoadele de hipotensiune și cu dezechilibrele hidro-electrolitice și acido-bazice secundare. Astfel, deficitul de baze la ieșirea din sala de operație crește riscul de 1.4 ori, pentru fiecare unitate de deficit, pentru apariția unei fistule pancreatice grave, efect semnificativ statistic.

Hipotensiunea intra-operatorie, crește de 3.5 ori riscul de fistulă pancreatică gravă, efect cu semnificație statistică.

În cadrul analizei univariate, au existat două corelații, pozitive, medii și marginal ne semnificative între gravitatea fistulei și parametrii urmăriți: durata operației și cantitatea de sânge pierdut intra-operator. Datorită lotului restrâns de pacienți, datele nu au putut fi confirmate prin analiză multivariată.

Nivelul hemoglobinei la ieșirea din sala de operații nu a fost identificat ca un parametru semnificativ din punct de vedere statistic pentru dezvoltarea sau gravitatea fistulei pancreatice.

Lipsa unei corelații statistice între numărul unităților sangvine transfuzate pe durata intervenției și frecvența fistulei poate indica faptul că, repleția volemică, reechilibrarea agresivă și precoce pot limita efectele negative ale unei intervenții de amploare. Cu toate acestea, pierderile sangvine mari sunt corelate cu fistule pancreatice severe, implicit cu impact asupra calității vieții bolnavilor.

Aceste date pot sugera că procedurile ample pot fi asociate mai frecvent cu fistula pancreatică, însă lipsa unor corelații semnificative statistic între intervențiile chirurgicale de amploare și ratele mai mari ale morbidității întăresc ideea conform căreia, intervenția chirurgicală cu tentă de radicalitate constituie indicația de elecție pentru tratamentul patologiilor menționate anterior.

Articole precum cele ale lui Shorr A.F. [70] și Vamvakas E.C. [71] sugerează că transfuziile peri-operatorii de concentrat eritrocitar conduc la o scădere a imunității și astfel pacientul devine susceptibil pentru apariția complicațiilor infecțioase. Datele acestea au fost confirmate de studiul lui Bernard A.C. [72], efectuat pe mai mult de 125.000 de pacienți, ce corelează chiar și transfuzia unei unități de concentrat eritrocitar cu creșterea semnificativă a morbidității, riscului de apariție a pneumoniei sau sepsisului.

Sun R.C. [73] a studiat impactul transfuziei sangvine asupra pacienților cu diferite rezecții pancreatice, efectuate în regim electiv, și a demonstrat că transfuzia sangvină este factor de risc independent pentru apariția complicațiilor legate de procedura chirurgicală și a celor infecțioase. Tsiouris A. [74] a confirmat rezultatele lui Sun R.C. pentru pacienții cu pancreatectomii distale.

Consistența pancreasului, evaluată de către echipa operatorie, nu s-a dovedit a fi un factor de risc pentru apariția fistulei pancreatice, însă pancreasul dur este asociat cu un risc de 4,2 ori mai mare pentru apariția unei fistule pancreatice grave. Această corelație poate avea la bază presiunea crescută la nivel cefalo-pancreatic generată de fibroza pancreatică. Astfel fluxul normal al sucului pancreatic poate fi îngreunat, iar refularea retrogradă favorizată. De asemenea, țesutul pancreatic dur este dificil de închis folosind staplerul, uneori chiar strivit între fălcile acestui dispozitiv.

Wellner et al [75] au prezentat textura pancreatică moale și pierderea ponderală ca fiind singurii factori independenți de predicție a apariției fistulei pancreatice. Duritatea crescută a țesutului pancreatic oferă sprijin mai mare suturilor separate și este asociat cu o rată mai mică de apariție a fistulei pancreatice. [55]

Textura pancreatică în grupul celor cu pancreatită cronică este ”dură” și astfel se corelează cu riscul mai mare de 2,2 ori pentru dezvoltarea fistulei pancreatice în grupul consumatorilor cronici de alcool. Deși riscul de apariție al fistulei nu este influențat de duritatea pancreasului, odată dezvoltată, riscul este mai mare pentru apariția unei fistule cu impact major asupra stării pacientului.

Modul de transecționare a pancreasului precum și tehnica de securizare a sa au constituit subiect de dezbateră în literatură.

Lotul studiat a inclus doar două variante de transecțiune, manuală folosind bisturiul rece sau electrocauterul și cea folosind dispozitivele de staplare mecanică, adaptate tipului de intervenție chirurgicală. Modul de securizare a bontului pancreatic, în cazul celor la care s-a folosit tehnica manuală, a implicat aplicarea de fire separate mono-filament, sprijinite pe capsula pancreatică.

Prin analiză statistică, în cadrul lotului studiat, nu s-au putut descrie corelații între modul de transecțiune și evoluția pacientului.

Bilimoria MM dovedește că ligatura separată a ductului pancreatic este decisivă în scăderea numărului fistulelor pancreatice.[5] Ligatura separată poate fi greu de efectuat în cazul pacienților cu duct nevizualizabil, în acest caz sutura sprijinită cu fire separate poate constitui o alternativă, în lipsa indicației de aplicare sau a disponibilității staplerului mecanic.

Aplicarea peliculelor sero-musculare [76], adezivilor pe bază de fibrină [77], meșelor absorbabile cu suprafață aderență activă [78] sau a combinațiilor între aceste procedee, au dovedit rezultate favorabile la nivelul unor loturi reduse de pacienți, fără a primi validarea unor studii randomizate pe loturi mari de pacienți.

O metodă ce rezolvă problema transecțiunii, simultan cu cea sigilării bontului pancreatic, este staplarea pancreasului. Pot fi folosite dispozitive specifice chirurgiei deschise sau celei minim invazive, cu rezultate similare suturii manuale, însă cu timp de efectuare mai scurt. [24,79]

În urma analizelor statistice uni și multi-variate, Kleef J. [24] afirmă că folosirea staplerului mecanic sau a diverselor meșe din material sero-muscular crește riscul de apariție al complicațiilor post-operatorii.

Unii autori, precum Eguchi et al [80], au ridicat ipoteza selecției metodei de închidere a bontului pancreatic în funcție de grosimea și consistența acestuia. Aceștia ridicau problema țesutului pancreatic ”dur” ce este mai ușor de strivit prin staplare și astfel riscul de apariție a fistulei este mai mare în acest grup.

În ceea ce privește rezecția vasculară asociată nu am putut evalua datele din punct de vedere statistic datorită numărului redus de cazuri. Acest punct de studiu poate constitui un nou argument pentru inițierea unui proiect comun, al mai multor centre naționale și internaționale, pentru a evalua posibilele implicații ale acestui gest asupra ratei morbidității și mortalității. Invazia reală, dovedită histo-patologic, a peretelui vascular, trebuie corelată atent cu imagistica pre-operatorie, iar ambele corelate cu evoluția post-operatorie.

Din punct de vedere al supraviețuirii, diferențele dintre loturi au avut semnificație statistică ($p < 0.05$). Pacienții supuși unei rezecții corporeo-caudale pancreatice în bloc cu rezecție vasculară venoase de orice tip (fără a se corela cu invazia reală dovedită histo-patologic) au un prognostic de supraviețuire inferior celor la care nu a fost necesară asocierea unei rezecții venoase.

Rezecția pancreatică efectuată pentru boli neoplazice a asociat și proceduri specifice de eviscerare ganglionară, numărul mediu de ganglioni excizați fiind de 14,61. În prezentul studiu nu a existat o corelație între numărul de ganglioni excizați și evoluția post-operatorie. Numărul studiilor ce evaluează evoluția imediată a pacienților în funcție de extensia eviscerării ganglionare, în cazul rezecțiilor stângi, este destul de limitat. Majoritatea se axează pe rezultatele oncologice. Cel mai nou studiu ce evaluează rezultatele limfadenectomie în cazul rezecțiilor pancreatice stângi este cel al lui Lee. H [82] unde se dovedește că limfadenectomia extinsă poate îmbunătăți supraviețuirea pacienților cu neoplazii ale corpului de pancreas. În cazul celor cu neoplazii localizate la nivelul cozii de pancreas, limfadenectomia extinsă nu pare a da rezultate.

Un alt parametru chirurgical studiat a fost lungimea pancreasului rezecat. În cadrul lotului studiat dimensiunea medie a fost de 9,64 cm, dar aceasta nu pare a influența evoluția post-operatorie. Este posibil, ca pe un lot mai mare de pacienți, unde se precizează clar locul de transecțiune (istm Versus corp pancreas) să obținem corelații cu riscul de dezvoltare a fistulei pancreatice. De asemenea, corelațiile cu complicațiile tardive (diabetul nou-instalat și insuficiența exocrină) să fie mai clare. În prezentul studiu 8 pacienți au dezvoltat diabet zaharat post-operator și alți 4 au dezvoltat insuficiență exocrină. Este foarte posibil ca numărul acestor complicații să fie subapreciat datorită neaderenței la programul de urmărire post-operatorie.

Decizia de a plasa tuburi de drenaj peritoneal rămâne un subiect controversat la nivelul literaturii de specialitate. Prezența drenajului peritoneal, evidențiază existența oricărei fistule

pancreatice, chiar și a celor reduse cantitativ sau fără impact clinic, astfel crește rata morbidității post-operatorii. Managementul tuburilor de drenaj peritoneal, cu suprimare în funcție de debitul drenat și de valorile amilazei și lipazei de la nivelul lor constituie conduita cea mai precaută și eficientă. [83-85]

Conlon K. [86] a realizat un studiu randomizat ce nu a reușit să demonstreze o reducere a morbidității sau mortalității post-operatorii la pacienții ce au beneficiat de drenaj peritoneal plasat chirurgical. De asemenea, nu a reușit să demonstreze o reducere a numărului de reintervenții chirurgicale sau a drenajelor per-cutanate efectuate sub ghidaj imagistic. Implicit decizia de a drena cavitatea peritoneală rămâne la latitudinea echipei operatorii, fiind ghidată de datele intra-operatorii precum textura pancreasului, extensia rezecției sau existența unei reacții pancreatitice la momentul procedurii chirurgicale.

La toți pacienții din lotul studiat, au fost montate tuburi de drenaj peritoneal, cel puțin unul, localizat la nivelul lojei de pancreatectomie. Cantitatea de lichid exteriorizat a fost măsurată, iar caracteristicile bio-chimice studiate în laborator. Astfel toate fistulele pancreatice au fost descrise și cuantificate corect, lucru ce poate justifica rata crescută a complicațiilor minore post-operatorii.

5.3 Factori de prognostic ce țin de profilaxie și de managementul post-operator

Pacientul la care s-a practicat o rezecție corporeo-caudală pancreatică este unul extrem de fragil, managementul său post-operator fiind un efort al unei echipe pluridisciplinare. Acest argument stă la baza indicației conform căreia, intervențiile de acest gen, este recomandat a fi efectuate în centre terțiare, cu experiență în chirurgia pancreasului. De asemenea, gradul de dotare al centrului medical constituie un atu în diagnosticul precoce și tratamentul complicațiilor post-operatorii.

În perioada post-operatorie, echipa medicală este, în majoritatea cazurilor, un observator pasiv, ce trebuie să identifice precoce problemele și să intervină virulent și precoce. Există o serie de semne și semnale clinico-biologice ce sunt asociate, în procente variabile, cu evoluția dificilă a pacientului, iar pacienții ce le prezintă reprezintă grupul ce trebuie urmărit mai atent.

În ceea ce privește tratamentul cu viză preventivă, au existat mai multe teorii legate de prevenția apariției complicațiilor.

Analogii de somatostatin inhibă secreția exocrină pancreatică, însă numeroase studii au prezentat rezultate contradictorii în ceea ce privește utilitatea lor terapeutică în cazul

pacienților cu rezecții distale pancreatice. [87-89] Administrarea lor trebuie limitată la cazurile cu risc crescut de apariție a fistulei pancreatice, în special pacienții cu textură moale a pancreasului. Există analize statistice, în special efectuate în Europa, ce au demonstrat că administrarea de somatostatin a redus numărul total de fistule pancreatice, însă nu a reușit să scadă rata de apariție a fistulelor de gradul B și C, implicit nu a redus ratele de re-intervenție și mortalitate post-operatorie. Grupurile de studiu din SUA nu au reușit să demonstreze utilitatea administrării analogilor de somatostatin, astfel utilizarea acestora nu a mai prezentat interes terapeutic sau profilactic. [89-92] În grupul pacienților cu neoplasm pancreatic, administrarea de somatostatin a reușit să scadă numărul zilelor de spitalizare, astfel aceștia pot beneficia de acest tratament.

În cadrul lotului studiat, administrarea de somatostatin în perioada peri-operatorie, s-a dovedit a fi un factor potențial protectiv în ceea ce privește dezvoltarea complicațiilor post-operatorii, având o corelație slabă-medie, marginal ne semnificativă. Administrarea Somatostatinelui nu a fost legată de gradul de severitate al fistulei pancreatice sau al oricărei alte complicații.

În ceea ce privește riscul de apariție a complicațiilor, în funcție de parametrii post-operatorii, analiza univariată a lotului studiat a evidențiat următoarele:

- nivelul crescut al amilazelor în ziua unu post-operator, crește riscul de apariție a fistulei pancreatice de 2.3 ori, efectul fiind semnificativ statistic
- hemoglobina sub 8 g/dl, crește de 2.8 ori riscul de apariție a fistulei pancreatice, efectul fiind semnificativ statistic
- febra postoperatorie este asociată cu un risc de 3.6 ori mai mare, pentru apariția fistulei pancreatice, efect cu semnificație statistică ($p < 0.05$)
- colecțiile intra-abdominale sunt asociate cu un risc de 9 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice, efect aparent semnificativ statistic, însă în majoritatea cazurilor colecțiile intra-abdominale sunt secundare apariției unei fistule pancreatice. Cazurile în care o colecție la nivelul cavității abdominale, de altă origine decât ce pancreatică, favorizează apariția fistulei sunt rare. Același lucru este valabil și pentru întârzierea cu o zi a reluării alimentației, ce aparent crește de 1.4 ori riscul de apariție a fistulei pancreatice sau pentru întârzierea cu o zi a suprimării primului tub, ce aparent crește de 1.3 ori riscul de apariție a fistulei pancreatice. Acestea sunt efecte secundare apariției unei fistule pancreatice ca eveniment unic sau asociată cu alte complicații post-operatorii.

Analiza multivariată a parametrilor post-operatori s-a făcut doar pentru aceia cu semnificație ($p < 0.05$) și a descris următoarele: **existența colecțiilor intra-abdominale** (rata de risc de 10.3) are *efect cu semnificație statistică*, iar prezența **amilazelor serice crescute în ziua unu post-operator** (risc de 2.2 ori mai mare) are *efect marginal ne semnificativ*.

Din punct de vedere al severității fistulei pancreatice, analiza univariată ne permite să tragem următoarele concluzii:

- pancreatita postoperatorie este asociată cu un risc de 6.1 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect cu semnificație statistică
- febra post-operatorie este asociată cu un risc de 4.2 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect cu semnificație statistică
- prezența altor complicații este asociată cu un risc de 5 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect cu semnificație statistică
- hemoragia post-operatorie este asociată cu un risc de 5.7 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect marginal ne semnificativ
- anemia post-operatorie are un risc de 4.2 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect marginal ne semnificativ
- colecțiile intra-abdominale sunt asociate cu un risc de 4.1 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect semnificativ statistic

Din analiza statistică a ultimilor trei corelații putem concluziona că fistula pancreatică cu evoluție asociată cu apariția unei alte complicații (hemoragie, anemie secundară, colecție post-operatorie) este mai gravă decât cea simplă. Putem presupune că asocierea unei alte complicații va amplifica efectele negative ale complicației inițiale și anume fistula pancreatică.

Analiza multivariată a parametrilor post-operatori legați de gravitatea fistulei pancreatice nu ne permit să identificăm factori de risc independenți pentru dezvoltarea unor fistule pancreatice cu grade superioare de severitate.

Nivelul crescut al amilazelor sanguine decelat în prima zi post-operator s-a dovedit a fi un bun indicator al unei evoluții post-operatorii problematice. Nivelurile crescute ale amilazei sanguine sunt adesea corelate cu dezvoltarea unui proces pancreatic, fără a fi dovedită clar o corelație între valorile amilazemiei și severitatea pancreatitei. Datorită mărimii

lotului studiat nu am putut găsi o legătură între administrarea de somatostatin și efectul asupra amplitudinii procesului pancreatic.

Seriile mari de pacienți [5,9,17,24,48,53] nu studiază legătura dintre nivelul amilazemiei imediat post-operatorii și riscul de apariție a fistulei pancreatice, lucru ce poate fi folosit ca și criteriu de studiu pentru o lucrare ulterioară efectuată pe un lot mult mai mare de pacienți.

Prezența unei reacții pancreatitice ulterioare, eventual a unei pancreatite acute post-operatorii, poate fi evidențiată prin monitorizarea valorilor amilazemiei și lipazemiei, precum și prin investigații imagistice de tipul computer tomografului cu substanță de contrast ce poate descrie prezența edemului pancreatic, peripancreatic sau dezvoltarea fuzeelor peri-pancreatice.

Pacienții ce au dezvoltat pancreatită post-operatorie par a avea un risc mai mare pentru a dezvolta fistule pancreatice cu grade superioare de severitate (risc de 6,1 ori mai mare pentru apariția fistulelor pancreatice grave). Acest lucru este justificat prin apariția digestiei enzimactice la nivelul pancreasului restant, lucru ce duce la deschiderea ductului pancreatic principal și/sau a celor secundare și implicit la dezvoltarea unor fistule pancreatice mai severe. Evoluția cu pancreatită post-operatorie nu pare a crește riscul de apariție a fistulelor pancreatice în general.

Febra dezvoltată în perioada post-operatorie a fost descrisă la aproximativ 28% din pacienți și este asociată cu un risc de 3,6 ori mai mare pentru apariția unei fistule pancreatice, în același timp fiind asociată cu un risc de 4,2 ori mai mare pentru dezvoltarea unei fistule severe. În ciuda acestor date, febra post-operatorie nu este factor de risc independent pentru dezvoltarea sau gravitatea fistulelor pancreatice.

Datorită lotului restrâns de pacienți nu s-a putut evidenția o legătură certă între apariția febrei post-operatorii și dezvoltarea colecțiilor intra-abdominale per se sau secundare dezvoltării unei fistule pancreatice. Nici **leucocitoza în perioada post-operatorie** nu a putut fi corelată cu apariția febrei sau cu riscul de apariția a fistulei pancreatice. În schimb, pe lotul studiat, **prezența unei colecții intra-abdominale evidențiate imagistic** asociază un risc de nouă ori mai mare pentru dezvoltarea unei fistule pancreatice și de 4,1 ori mai mare pentru dezvoltarea unei fistule grad B sau C. În urma analizei multivariate, dezvoltarea unei colecții intra-abdominale a fost evidențiată ca *factor de risc independent pentru dezvoltarea unei fistule pancreatice de orice grad*. Acest lucru vine în concordanță cu ideea că majoritatea colecțiilor abdominale secundare chirurgiei pancreatice sunt datorate unei fistule pancreatice incomplet sau incorect drenate extern.

În cadrul lotului studiat 32 de pacienți (18,39%) au dezvoltat colecții post-operatorii. În cazul a 22 dintre ei, colecția a fost asociată cu prezența unei fistule pancreatice (8 fistule de grad A, 12 de grad B și 2 de grad C). Hemoragia post-operatorie a fost asociată în cazul a 6 pacienți. Pentru tratamentul colecțiilor post-operatorii s-au efectuat 5 reintervenții chirurgicale, iar în cazul a 7 pacienți soluția a fost drenajul percutanat.

Buchler M. și Hackert T. au descris două tipuri de colecții intra-abdominale secundare rezecției distale pancreatice: cele de *tipul hemato-seroame*, necomplicate, fără răsunset clinic și *tipul ce poate da complicații*, ce apar datorită fistulei pancreatice sub-clinice, prelungite și au conținut bogat în enzime pancreatice. Autorii studiului recomandă tratamentul intervențional doar în cazul leziunilor simptomatice, aproximativ 9% din numărul total de cazuri.

Sângerarea în perioada post-operatorie ca și eveniment negativ singular sau secundară dezvoltării unei fistule pancreatice a fost descrisă la un număr de 9 pacienți, respectiv 5.17%. Pentru tratamentul acestei au fost necesare 6 reintervenții chirurgicale, un pacient a fost rezolvat prin embolizare trans-arterială, iar în cazul a doi pacienți tratamentul conservator de monitorizare și repleție volemică a fost suficient. În urma analizei statistice s-a dovedit că apariția episodului hemoragic este în corelație cu prezența fistulei pancreatice, iar valorile scăzute ale hemoglobinei pe parcursul perioadei post-operatorii, pot avea o corelație slabă-medie, semnificativă cu riscul de dezvoltare a fistulei pancreatice (Hemoglobina sub 8 g/dl, crește de 2,8 ori riscul de apariție a fistulei pancreatice, efectul fiind semnificativ statistic).

Hemoragia post-operatorie și incapacitatea de a realiza repleția volemică au legătură cu severitatea fistulei pancreatice, fără a se constitui în factori de risc independenți (hemoragia post-operatorie este asociată cu un risc de 5,7 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect marginal nesemnificativ, anemia post-operatorie având un risc de 4,2 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect marginal nesemnificativ).

Momentul suprimării tubului de drenaj peritoneal rămâne un subiect intens dezbătut. Kawai et al [94] opinează pentru suprimarea precoce a tuburilor de drenaj, considerând această manevră ca fiind factor de prognostic favorabil în reducerea morbidității.

Bassi C. demonstrează că riscul de apariție al fistulei pancreatice este mai mare dacă tuburile de drenaj peritoneal sunt menținute mai mult de 3 zile.

Hackert T. împreună cu Buchler M. [7] împart pacienții în două loturi. În primul lot, tuburile sunt suprimate în ziua trei post-operator, iar în al doilea la mai mult de 5 zile de la intervenția chirurgicală. Aceștia demonstrează că primul lot prezintă o rată de apariție a fistulei de 1,8%, în comparație cu cea de 26,3% prezentă în cel de-al doilea. Aceste date trebuie

interpretate cu prudență, menținerea tuburilor putând fi dictată și de prezența fistulelor evidente și cu impact clinic, lucru ce împiedică suprimarea tuburilor.

Balzano G [95] este unul dintre autorii ce susțin teoria menținerii tuburilor de drenaj peritoneal până la remisia completă a fistulei.

În cadrul lotului studiat toți pacienții au beneficiat de drenaj peritoneal montat intra-operator, cu o durată mediană de 6 zile (3-15) până la suprimarea primului tub de drenaj. Nu putem compara beneficiile sau dezavantajele drenajului chirurgical datorită lipsei lotului de pacienți fără drenaj chirurgical. Momentul suprimării primului tub drenaj a fost legat de apariția fistulei pancreatice, efect cu semnificație statistică ($p < 0.05$).

În studiul prezentat de Goh B. [9] se demonstrează legătura semnificativă statistic ($p < 0,01$) dintre momentul suprimării tuburilor de drenaj peritoneal, la pacienții cu evoluție necomplicată, versus cei cu fistulă pancreatică (ziua 5 versus ziua 10 post-operator). De asemenea, autorul, identifică diferențe semnificative statistic între momentul suprimării tubului de drenaj peritoneal în funcție de gravitatea fistulei pancreatice.

Drenajul peritoneal bogat în amilaze și lipaze, sugestiv pentru o fistulă pancreatică, obligă chirurgul la management atent al tuburilor de drenaj și la suprimarea acestor în momentul remisiei drenajului. [27,84]

Tratamentul complicațiilor face parte din planul de management post-operator, iar utilizarea tehnicilor minimal invazive, precum radiologia intervențională, poate limita impactul negativ al unei complicații supra calității vieții bolnavului, dar mai ales reduce riscul de apariție a complicațiilor asociate tehnicilor invazive precum reintervenția chirurgicală.

În cadrul lotului studiat au fost necesare 11 re-laparotomii pentru controlul hemostazei sau drenarea unor colecții și 7 intervenții ale echipei de radiologie pentru drenarea colecțiilor post-operatorii. Astfel un procent de 10,34% din numărul total de pacienți au necesitat tratament invaziv al complicațiilor post-operatorii (36% din totalul pacienților cu fistulă pancreatică de orice grad au necesitat tratament chirurgical sau radiologic pentru rezolvarea complicațiilor generate). 29 de pacienți au necesitat readmisii în clinică pentru corecția unor deficite sau tratamentul unor complicații post-operatorii.

Goh B. [9] a identificat diferențe semnificative statistic între rata de reintervenții chirurgicale sau radiologice în funcție de prezența sau absența fistulei pancreatice, precum și între gradele fistulelor. Astfel lotul fără fistulă pancreatică a necesitat proceduri invazive în 3% din cazuri, în schimb lotul ce a prezentat fistulă a necesitat tratament invaziv pentru 28% din cazuri. Rata readmisiilor pentru tratamentul unor complicații sau pentru corectarea unor deficite

generate de prezența unei complicații a prezentat diferențe statistic între loturile cu și fără fistulă pancreatică, precum și între loturile cu grade diferite de fistulă.

Secundar apariției unei fistule pancreatice, frecvența de apariția a complicațiilor septice locale (abcesele intra-abdominale) și hemoragice este mai mare. De asemenea, frecvența de apariție a celorlalte complicații, legate sau nu de procedura chirurgicală, precum și gravitatea acestora, au fost legate de dezvoltarea unei fistule pancreatice.

Prezența oricărei complicații sau a combinațiilor dintre acestea precum și severitatea evoluției conform clasificării Dindo-Clavien pot produce **întârzieri ale inițierii alimentației orale** a pacienților.

În cadrul lotului studiat, durata mediană până la reluarea alimentației orale a fost de 2 zile (1-9 zile). Doar patru pacienți au prezentat evacuare gastrică întârziată, în cazul a doi cauza fiind prezența unui abces intra-abdominal. Tratamentul a fost conservator pentru trei pacienți, unul singur necesitând reintervenție chirurgicală pentru drenarea colecției post-operatorii.

În seria de cazuri al lui Kleeff J. [24] evacuarea gastrică tardivă este prezentă la aproximativ 4,6% din cazuri.

Balcom J. [53] identifică evacuarea gastrică întârziată ca fiind o complicație post-operatorie în cazul duodeno-pancreatectomiilor și al pancreatectomiilor totale. Această complicație nu a fost identificată în lotul pacienților cu pancreatectomie distală.

În seria de 232 de cazuri prezentată de Goh B. [9] gastro-pareza a putut fi identificată la un număr de 8 pacienți, respectiv 3,44%.

Strasberg S. [17], în cadrul articolului ce descrie experiența sa cu procedura RAMPS, relatează prezența stazei gastrice prelungite la 7 pacienți. În plus calculează durata medie până la reluarea toleranței alimentare orale ca fiind de 4,3 zile.

Autori precum Latorre M. [13], Abe T. [12], Kim E.Y. [96], Park H.J. [97] compară rezultatele rezecției standard cu cele ale procedurii RAMPS și identifică rate relativ egale de apariție a evacuării gastrice întârziate între cele două proceduri. Aceeași autori realizează legătura dintre această complicație și necesitatea menținerii nutriției pe sonda nazo-jejunală sau a nutriției parenterale, tratamente ce prelungesc durata spitalizării și costurile.

Durata mediană de spitalizare în cadrul lotului studiat în prezenta teză de doctorat a fost de 11 zile (5-63 de zile), cu o durată medie de ședere pe secție de terapie intensivă de două zile. Datele sunt superpozabile seriei descrise de Kleeff J. [24] ce relatează o spitalizare mediană de 12 zile, iar 79,3% din pacienți au stat pe secția de terapie intensivă mai puțin de două zile. Goh B. [9] prezintă o durată mediană a spitalizării post-operatorii de 8 zile. Teoretic, numărul de zile petrecut în secția de terapie intensivă poate fi un marker al amplitudinii intervenției chirurgicale

sau a stării precare a pacientului, dar nu a prezentat semnificație statistică pentru riscul de apariție a fistulei. În ceea ce privește gravitatea fistulei, o corelație cu minimă semnificație statistică a putut fi dovedită.

Pratt WB și colaboratorii [98], dar și Goh B. [9] susțin ideea că gradul fistulei este un factor important ce influențează negativ rezultatele clinice. Pratt WB demonstrează impactul economic generat de prezența fistulei pancreatice asupra sistemului sanitar. Rodriguez JR [25] indică costuri medicale de două ori mai mari pentru pacienții cu fistulă pancreatică, împreună cu creșterea numărului de solicitări asupra sistemului medical.

Experiența prezentată de Goh B. [9] stabilește că fistula de grad C este asociată mai frecvent cu reintervențiilor chirurgicale, cu drenajelor percutanate, cu necesitatea de a menține tuburile de drenaj peritoneal pentru o durată mai lungă de timp, implicit cu o durată mai lungă a procesului de vindecare. Aceste efecte au efect direct asupra costurilor, mult mai ridicate pentru monitorizare și tratament medical. Majoritatea fistulelor post-operatorii 92% și 81% din cele severe au fost tratate conservator. Dieta orală a fost menținută la 96% din pacienți, iar tuburile de drenaj suprimate după o durată medie de 10 zile.

5. CONCLUZII

1. Rezeția pancreatică corporeo-caudală face parte din tratamentul multi-disciplinar al neoplaziilor pancreatice primare, al metastazelor altor neoplazii cu localizare corporeo-caudală pancreatică, al tumorilor pancreatice invazive loco-regional sau vascular la care se pot obține rezeții R0 și pentru care există soluții de reconstrucție chirurgicală. Viitorul său este dependent de progresul tratamentului oncologic, de cel al nano-tehnologiei sau al terapiilor celulare. Pentru moment este o piesa centrală a conduitei terapeutice.
2. În cadrul lotului studiat, morbiditatea generală a fost de 50,57%, rată similară datelor prezentate în literatură. Mortalitatea post-operatorie a fost de 2,87% (5 cazuri – 1 caz a fost complicat cu fistulă grad C, ulterior dezvoltând o colecție intra-abdominală și apoi hemoragie cataclismică, unul a dezvoltat colecție fără prezența unei fistule, unu a dezvoltat stază gastrică prelungită, iar alții doi, alte complicații ce au dus a deces).
3. Pacienții ce au beneficiat de rezeții pancreatice distale extinse (multi-organ) nu au prezentat un risc mai mare de a dezvolta complicații post-operatorii. De asemenea, acest lot de pacienți, nu a fost corelat cu gravitatea complicațiilor post-operatorii chirurgicale sau non-chirurgicale. Supraviețuirea este inferioară lotului cu rezeție standard.
4. Lotul pacienților la care s-a efectuat o rezeția pancreatică distală în bloc cu rezeție vasculară de orice tip a fost asociat cu un prognostic de supraviețuire inferior celor la care nu a fost necesară o rezeție venoasă. Corelația cu riscul de apariție a fistulei pancreatice nu a putut fi efectuată datorită lotului redus de pacienți.
5. În prezenta lucrare nu au existat corelații semnificative din punct de vedere statistic pentru nici unul dintre elementele anatomo-patologice urmărite, lucru ce indică rate relative egale de apariție și de gravitatea ale fistulei pancreatice atât pentru bolnavii cu diagnostic de malignitate cât și pentru cei cu patologii benigne.
6. În urma analizei univariate am identificat elementele pre-operatorii, intra-operatorii și post-operatorii ce cresc riscul de apariție al fistulei pancreatice:

- vârsta înaintată, crește ușor riscul de apariție a fistulei pancreatice, efectul fiind marginal nesemnificativ;
 - consumul de alcool crește de 2,2 ori riscul de apariție a fistulei pancreatice, efectul fiind semnificativ ($p < 0,05$)
 - nivelul crescut al amilazelor în ziua unu post-operator, crește riscul de apariție a fistulei pancreatice de 2,3 ori, efectul fiind semnificativ statistic
 - hemoglobina sub 8 g/dl, crește de 2,8 ori riscul de apariție a fistulei pancreatice, efectul fiind semnificativ statistic
 - febra postoperatorie este asociată cu un risc de 3,6 ori mai mare, pentru apariția fistulei pancreatice, efect cu semnificație statistică ($p < 0,05$)
7. Colecțiile intra-abdominale, întârzierea reluării alimentației orale și întârzierea cu o zi a suprimării primului tub sunt complicații secundare apariției fistulei pancreatice la majoritatea pacienților. Apariția lor este favorizată de prezența fistulei pancreatice.
8. În urma analizei multivariate am identificat doi factori de risc independenți pentru apariția fistulei pancreatice:
- Consumul cronic de alcool
 - Prezența unui nivel crescut al amilazemiei în ziua unu post-operator
9. În urma analizei univariate am identificat elementele pre-operatorii, intra-operatorii și post-operatorii ce cresc riscul de apariție a fistulelor pancreatice cu grad superior de severitate:
- pierderea ponderală este asociată cu un risc de 3,6 ori mai mare pentru dezvoltarea unei fistule pancreatice grave, efect semnificativ statistic
 - nivelul crescut al amilazelor în pre-operator crește de 68 ori riscul de fistulă pancreatică gravă, efect semnificativ statistic
 - sodiul scăzut crește riscul de fistulă pancreatică gravă de 1,36 ori, efect semnificativ statistic.
 - sângerarea intra-operatorie crescută (mai mare de 400 ml) este factor de risc pentru apariția fistulei grave, efect marginal nesemnificativ (pentru fiecare mililitru de sânge pierdut, crește de 1,001 ori riscul de fistulă gravă)
 - hipotensiunea intra-operatorie, crește de 3,5 ori riscul de fistulă pancreatică gravă, efect cu semnificație statistică.

- pancreasul dur este asociat cu un risc de 4,2 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice, efect marginal ne semnificativ
- deficitul de baze post-operator imediat (la ieșirea din sala de operație) crește riscul de 1,4 ori, pentru fiecare unitate de deficit, pentru apariția unei fistule pancreatice grave, efect semnificativ statistic.
- pancreatita postoperatorie este asociată cu un risc de 6,1 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect cu semnificație statistică
- febra post-operatorie este asociată cu un risc de 4,2 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect cu semnificație statistică
- hemoragia post-operatorie este asociată cu un risc de 5,7 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect marginal ne semnificativ
- anemia post-operatorie are un risc de 4,2 ori mai mare pentru apariția fistulei pancreatice grave, efect marginal ne semnificativ

10. Colecțiile intra-abdominale, prezenta altor complicații și fiecare zi de întârziere în reluarea alimentației orale sunt efecte ale prezenței fistulei pancreatice, însă asocierea cu fistula pancreatică conduce la un grad mai mare de severitate al fistulei. Putem concluziona că fistula pancreatică odată apărută favorizează dezvoltarea celorlalte complicații, iar apariția acestora amplifică severitatea fistulei.

11. În urma analizei multi-variate am identificat trei factori de risc independenți ce cresc riscul de apariție al fistulelor pancreatice cu grad superior de severitate:

- pierderea ponderală
- amilazemia crescută pre-operator
- valorile scăzute ale sodiului în pre-operator

12. Identificarea acestor factori de risc poate ajuta echipele chirurgicale să personalizeze conduita de management a pacientului pentru a reduce la cât mai mult riscul de apariție a complicațiilor.

13. Supraviețuirea a fost influențată de nivelul markerului CEA, prognosticul fiind mai bun pentru pacienții cu CEA normal (supraviețuirea mediană de 38 de luni Versus 17 luni), efectul fiind semnificativ statistic ($p < 0,01$)

14. Rata de apariție a principalelor complicații chirurgicale și non-chirurgicale nu a prezentat diferențe majore între cele două loturile de pacienți (cei operați prin abord anterograd versus cei operați prin abord retrograd).
15. Evidarea ganglionară extensivă nu a fost asociată cu un risc mai mare de apariție a complicațiilor. O corectă stadializare a implicării ganglionare poate oferi date legate de supraviețuire, mediana supraviețuirii pentru stadiul N0 (29 de luni), este semnificativ mai mare decât pentru stadiile N1 (16 luni) și N2 (18 luni), efectul nu are semnificație statistică ($p > 0,05$).
16. Nu s-au putut descrie corelații între modul de transecțiune al pancreasului și evoluția post-operatorie a pacientului.
17. Administrarea de somatostatin în perioada peri-operatorie, s-a dovedit a fi un factor potențial protectiv în ceea ce privește dezvoltarea complicațiilor post-operatorii, având o corelație slabă-medie, marginal ne semnificativă.
18. Una dintre limitările majore ale lotului studiat este dimensiunea sa. Un lot mai mare ne poate ajuta să găsim corelații noi sau să le întărim din punct de vedere statistic pe cele găsite deja, astfel putem evidenția existența mai multor factori de risc independenți. O altă limită a prezentului studiu este perioada de urmărire insuficientă pentru a determina comportamentul curbelor de supraviețuire. Pentru o mai bună evaluare tot lotul ar trebui urmărit până la 60 de luni (5 ani), perioada optimă pentru urmărirea neoplaziilor. Totodată, studierea comportamentului de supraviețuire poate constitui tema unei lucrări noi.
19. Intervențiile chirurgicale de rezecție pancreatică, este recomandat a fi efectuate în centre terțiare, cu experiență în chirurgia pancreasului. Gradul de dotare al centrului medical constituie un atu în diagnosticul precoce și tratamentul complicațiilor post-operatorii.

6. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. FINNEY JMT. RESECTION OF THE PANCREAS. REPORT OF A CASE.*. *Ann Surg.* 1910 Jun;51(6):818–29.
2. GORDON-TAYLOR G. THE RADICAL SURGERY OF CANCER OF THE PANCREAS. *Ann Surg.* 1934 Jul;100(1):206–14.
3. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer.* 1987 Nov 1;60(9):2284–303.
4. Resnick AS, Drebin JA. Distal Pancreatectomy. In: *Pancreatic Cancer.* Boston, MA: Springer US; 2008. pp. 341–50.
5. Bilimoria MM, Cormier JN, Mun Y, Lee JE, Evans DB, Pisters PWT. Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation. *Br J Surg.* John Wiley & Sons, Ltd; 2003 Feb;90(2):190–6.
6. Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy. *Surgery.* 2003 May;133(5):521–7.
7. Hackert T, Werner J, Büchler MW. Postoperative pancreatic fistula. *The Surgeon.* 2011 Aug;9(4):211–7.
8. Hackert T, Büchler MW. Management of postoperative pancreatic fistula. *Der Chirurg.* Springer Berlin Heidelberg; 2015 May 19;86(6):519–24.
9. Goh BKP. Critical Appraisal of 232 Consecutive Distal Pancreatectomies With Emphasis on Risk Factors, Outcome, and Management of the Postoperative Pancreatic Fistula. *Archives of Surgery.* 2008 Oct 20;143(10):956.
10. Murakawa M, Aoyama T, Asari M, Katayama Y, Yamaoku K, Kanazawa A, et al. The short- and long-term outcomes of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *BMC Surg.* BioMed Central; 2015 Oct 30;15(1):120.
11. Zhou Y, Shi B, Wu L, Si X. A systematic review of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *HPB (Oxford).* 2017 Jan;19(1):10–5.
12. Abe T, Ohuchida K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Oda Y, Nakamura M. Comparison of Surgical Outcomes Between Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy (RAMPS) and Standard Retrograde Pancreatosplenectomy (SPRS) for Left-Sided Pancreatic Cancer. *World Journal of Surgery.* 7 ed. Springer International Publishing; 2016 May 2;40(9):2267–75.
13. Latorre M, Ziparo V, Nigri G, Balducci G, Cavallini M, Ramacciato G. Standard retrograde pancreatosplenectomy versus radical antegrade modular pancreatosplenectomy for body and tail pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg.* 2013 Nov;79(11):1154–8.

14. Cao F, Li J, Li A, Li F. Radical antegrade modular pancreatectomy versus standard procedure in the treatment of left-sided pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. *BMC Surg. BioMed Central*; 2017 Jun 5;17(1):67.
15. Trotman P, Swett K, Shen P, Sirintrapun J. Comparison of standard distal pancreatectomy and splenectomy with radical antegrade modular pancreatectomy. *Am Surg. NIH Public Access*; 2014 Mar;80(3):295–300.
16. Kim EY, Hong TH. Initial experience with laparoscopic radical antegrade modular pancreatectomy for left-sided pancreatic cancer in a single institution: technical aspects and oncological outcomes. *BMC Surg. BioMed Central*; 2017 Jan 7;17(1):1.
17. Grossman JG, Fields RC, Hawkins WG, Strasberg SM. Single institution results of radical antegrade modular pancreatectomy for adenocarcinoma of the body and tail of pancreas in 78 patients. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016 Jun 23;23(7):432–41.
18. Seeliger H, Christians S, Angele MK, Kleespies A, Eichhorn ME, Ischenko I, et al. Risk factors for surgical complications in distal pancreatectomy. *The American Journal of Surgery*. 2010 Sep;200(3):311–7.
19. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584–91.
20. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007 Nov;142(5):761–8.
21. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)—An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007 Jul;142(1):20–5.
22. Besselink MG, van Rijssen LB, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition and classification of chyle leak after pancreatic operation: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery. *Surgery*. 2017 Feb;161(2):365–72.
23. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005 Jul;138(1):8–13.
24. Kleeff JR, Diener MK, Z graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, et al. Distal Pancreatectomy. *Ann Surg*. 2007 Apr;245(4):573–82.
25. Rodríguez JR. Implications and Cost of Pancreatic Leak Following Distal Pancreatic Resection. *Arch Surg. American Medical Association*; 2006 Apr 1;141(4):361–6.
26. Resnick AS, Drebin JA. Distal Pancreatectomy. In: *Pancreatic Cancer*. Boston, MA: Springer US; 2008. pp. 341–50.

27. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal Pancreatectomy: Indications and Outcomes in 235 Patients. *Ann Surg.* 1999 May;229(5):693.
28. Shibata S, Sato T, Andoh H, Yasui O, Yoshioka M, Kurokawa T, et al. Outcomes and Indications of Segmental Pancreatectomy. *Dig Surg.* Karger Publishers; 2004 Jul 1;21(1):48–53.
29. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *Gastroenterology.* 2003 Apr;124(4):A787.
30. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). 2014. pp. 1–14.
31. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Hassenpflug M, Strobel O, Büchler MW, et al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg. Annals of Surgery;* 2009 Jul;250(1):81–7.
32. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T, et al. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* John Wiley & Sons, Ltd; 2016 Nov;103(12):1683–94.
33. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). 2014. pp. 977–88.
34. Wang X, Dong Y, Jin J, Liu Q, Zhan Q, Chen H, et al. Efficacy of modified Appleby surgery: a benefit for elderly patients? *J Surg Res.* 2015 Mar;194(1):83–90.
35. Miura T, Hirano S, Nakamura T, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, et al. A new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection: a retrospective cohort study. *Surgery.* 2014 Mar;155(3):457–67.
36. Jing W, Zhu G, Hu X, Jing G, Shao C, Zhou Y, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for the treatment of locally advanced pancreatic body and tail cancer. *Hepatogastroenterology.* 2013 Jan;60(121):187–90.
37. Okada K-I, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, et al. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery.* 2013 Mar;153(3):365–72.
38. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Ban D, Shimada K, Esaki M, Nara S, et al. Is celiac axis resection justified for T4 pancreatic body cancer? *Surgery.* 2012 Jan;151(1):61–9.
39. Takeuchi K, Tsuzuki Y, Ando T, Sekihara M, Hara T, Kori T, et al. Distal pancreatectomy: is staple closure beneficial? *ANZ J Surg.* 2003 Nov;73(11):922–5.

40. Takahashi Y, Kaneoka Y, Maeda A, Isogai M. Distal pancreatectomy with celiac axis resection for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *World Journal of Surgery*. Springer-Verlag; 2011 Nov;35(11):2535–42.
41. Wu X, Tao R, Lei R, Han B, Cheng D, Shen B, et al. Distal pancreatectomy combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience. *Ann Surg Oncol*. 2010 May;17(5):1359–66.
42. Hirano S, Kondo S, Hara T, Ambo Y, Tanaka E, Shichinohe T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg*. *Annals of Surgery*; 2007 Jul;246(1):46–51.
43. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery*. 2006 Mar;139(3):288–95.
44. Mornex F, Girard N, Delpero J-R, Partensky C. Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer--part I: neoadjuvant treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2005 Oct;15(4):226–34.
45. Strobel O, Berens V, Hinz U, Hartwig W, Hackert T, Bergmann F, et al. Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, “unresectable” pancreatic cancer. *Surgery*. 2012 Sep;152(3 Suppl 1):S33–42.
46. Hackert T, Ulrich A, Büchler MW. Borderline resectable pancreatic cancer. *Cancer Lett*. 2016 Jun 1;375(2):231–7.
47. Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. 2015 May;44(4):515–21.
48. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt MC, Merchant NB, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg*. *Transactions of the ... Meeting of the American Surgical Association*; 2008 Sep;248(3):438–46.
49. Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Sann N, Schirren R, et al. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017 Apr;55:96–106.
50. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. *Massachusetts Medical Society*; 2012 May 31;366(22):2074–84.
51. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. *Massachusetts Medical Society*; 2006 Jul 6;355(1):11–20.

52. Dragomir M, Eftimie MA. Is Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy the Solution? A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Chirurgia (Bucur)*. 2017 Nov;112(6):653–63.
53. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg*. 2001 Apr;136(4):391–8.
54. Schoenberg MH, Schlosser W, Rück W, Beger HG. Distal Pancreatectomy in Chronic Pancreatitis. *Dig Surg*. 1999 Jul 1;16(2):130–6.
55. Pannegeon V, Pessaux P, Sauvanet A, Vullierme MP, Kianmanesh R, Belghiti J. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: predictive risk factors and value of conservative treatment. *Arch Surg*. American Medical Association; 2006 Nov;141(11):1071–6–discussion1076.
56. Schnelldorfer T, Mauldin PD, Lewin DN, Adams DB. Distal pancreatectomy for chronic pancreatitis: risk factors for postoperative pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg*. Springer-Verlag; 2007 Aug;11(8):991–7.
57. Sledzianowski JF, Duffas JP, Muscari F, Suc B, Fourtanier F. Risk factors for mortality and intra-abdominal morbidity after distal pancreatectomy. *Surgery*. 2005 Feb;137(2):180–5.
58. House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, Sharma R, Winston CB, Protic M, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg*. Springer-Verlag; 2008 Feb;12(2):270–8.
59. Ramsey AM, Martin RC. Body mass index and outcomes from pancreatic resection: a review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. Springer-Verlag; 2011 Sep;15(9):1633–42.
60. Sahakyan MA, Røsok BI, Kazaryan AM, Barkhatov L, Lai X, Kleive D, et al. Impact of obesity on surgical outcomes of laparoscopic distal pancreatectomy: A Norwegian single-center study. *Surgery*. 2016 Nov;160(5):1271–8.
61. Balentine CJ, Enriquez J, Cruz G, Hodges S, Bansal V, Jo E, et al. Obesity does not increase complications following pancreatic surgery. *J Surg Res*. 2011 Oct;170(2):220–5.
62. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, Fritz S, Hackert T, Roth C, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul;20(7):2188–96.
63. Aldakkak M, Christians KK, Krepline AN, George B, Ritch PS, Erickson BA, et al. Pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2015 Oct;17(10):942–52.
64. Boone BA, Steve J, Zenati MS, Hogg ME, Singhi AD, Bartlett DL, et al. Serum CA 19-9 response to neoadjuvant therapy is associated with outcome in pancreatic

- adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. Springer US; 2014 Dec;21(13):4351–8.
65. Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Hiwatashi K, et al. Prognostication by inflammation-based score in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy. *Pancreatology*. 2015 Nov;15(6):688–93.
 66. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007 Feb;204(2):244–9.
 67. Park HJ, Do You D, Choi DW, Heo JS, Choi SH. Role of Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy for Adenocarcinoma of the Body and Tail of the Pancreas. *World Journal of Surgery*. 2013 Oct 29;38(1):186–93.
 68. Park HJ, You DD, Choi DW, Heo JS, Choi SH. Role of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *World Journal of Surgery*. Springer US; 2014 Jan;38(1):186–93.
 69. Kim EY, You YK, Kim DG, Hong TH. Initial experience with radical antegrade modular pancreatosplenectomy in a single institution. *Ann Surg Treat Res*. 2016 Jul;91(1):29–36.
 70. Shorr AF, Duh M-S, Kelly KM, Kollef MH, CRIT Study Group. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):666–74.
 71. Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogeneic blood transfusion-associated postoperative infection. *Transfusion Medicine Reviews*. 2002 Apr;16(2):144–60.
 72. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009 May;208(5):931–7–937.e1–2–discussion938–9.
 73. Sun RC, Button AM, Smith BJ, Leblond RF, Howe JR, Mezhir JJ. A comprehensive assessment of transfusion in elective pancreatectomy: risk factors and complications. *J Gastrointest Surg*. Springer-Verlag; 2013 Apr;17(4):627–35.
 74. Tsiouris A, Cogan CM, Velanovich V. Distal pancreatectomy with or without splenectomy: comparison of postoperative outcomes and surrogates of splenic function. *HPB (Oxford)*. 2011 Oct;13(10):738–44.
 75. Wellner UF, Kayser G, Lapshyn H, Sick O, Makowiec F, Höppner J, et al. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HPB (Oxford)*. 2010 Dec;12(10):696–702.
 76. Moriura S, Kimura A, Ikeda S, Iwatsuka Y, Ikezawa T, Naiki K. Closure of the distal pancreatic stump with a seromuscular flap. *Surgery Today*. 1995;25(11):992–4.

77. Suzuki Y, Kuroda Y, Morita A, Fujino Y, Tanioka Y, Kawamura T, et al. Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy. *Arch Surg.* 1995 Sep;130(9):952–5.
78. Thaker RI, Matthews BD, Linehan DC, Strasberg SM, Eagon JC, Hawkins WG. Absorbable mesh reinforcement of a stapled pancreatic transection line reduces the leak rate with distal pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2007 Jan;11(1):59–65.
79. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, et al. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet.* 2011 Apr 30;377(9776):1514–22.
80. Eguchi H, Nagano H, Tanemura M, Takeda Y, Marubashi S, Kobayashi S, et al. A thick pancreas is a risk factor for pancreatic fistula after a distal pancreatectomy: selection of the closure technique according to the thickness. *Dig Surg.* 2011;28(1):50–6.
81. Klein F, Glanemann M, Faber W, Gül S, Neuhaus P, Bahra M. Pancreatoenteral anastomosis or direct closure of the pancreatic remnant after a distal pancreatectomy: a single-centre experience. *HPB (Oxford).* 2012 Dec;14(12):798–804.
82. Lee H, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Extended versus peripancreatic lymph node dissection for the treatment of left-sided pancreatic cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2017 Jun;92(6):411–8.
83. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal Pancreatectomy: Indications and Outcomes in 235 Patients. *Ann Surg.* 1999 May;229(5):693.
84. Fujino Y, Sendo H, Oshikiri T, Sugimoto T, Tominaga M. A novel surgical technique to prevent pancreatic fistula in distal pancreatectomy using a patch of the falciform ligament. *Surgery Today.* Springer Japan; 2014 Jun 10;45(1):44–9.
85. Fujino Y. Perioperative management of distal pancreatectomy. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 21;21(11):3166–9.
86. Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg.* Lippincott, Williams, and Wilkins; 2001 Oct;234(4):487–93–discussion493–4.
87. Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 2014 May 22;370(21):2014–22.
88. Ramos-De la Medina A, Sarr MG. Somatostatin analogues in the prevention of pancreas-related complications after pancreatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* Springer-Verlag; 2006;13(3):190–3.
89. Sarr MG. The potent somatostatin analogue vapreotide does not decrease pancreas-specific complications after elective pancreatectomy: a prospective, multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American College*

of Surgeons. 2003 Apr;196(4):556–64.

90. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, et al. Does Prophylactic Octreotide Decrease the Rates of Pancreatic Fistula and Other Complications After Pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg*. 2000 Sep;232(3):419–29.
91. Braga M. Prophylactic perioperative octreotide does not reduce pancreatic fistula or other complications of pancreaticoduodenectomy. *Evidence-based Oncology*. 2001 Mar;2(1):29–31.
92. Suc B, Msika S, Piccinini M, Fourtanier G, Hay J-M, Flamant Y, et al. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Arch Surg. American Medical Association*; 2004 Mar;139(3):288–94–discussion295.
93. Koti RS, Gurusamy KS, Fusai G, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review. *HPB (Oxford)*. 2010 Apr;12(3):155–65.
94. Kawai M, Tani M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Nishioka R, et al. Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg*. 2006 Jul;244(1):1–7.
95. Balzano G, Zerbi A, Cristallo M, Di Carlo V. The unsolved problem of fistula after left pancreatectomy: the benefit of cautious drain management. *J Gastrointest Surg*. 2005 Jul;9(6):837–42.
96. Kim EY, Hong TH. Initial experience with laparoscopic radical antegrade modular pancreateosplenectomy for left-sided pancreatic cancer in a single institution: technical aspects and oncological outcomes. *BMC Surg. BioMed Central*; 2017 Jan 7;17(1):1.
97. Park HJ, You DD, Choi DW, Heo JS, Choi SH. Role of radical antegrade modular pancreateosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *World Journal of Surgery. Springer US*; 2014 Jan;38(1):186–93.
98. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr. Clinical and Economic Validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) Classification Scheme. *Ann Surg*. 2007 Mar;245(3):443–51.

7. LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

1) **Is Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy the Solution? A Systematic Literature Review and Meta-Analysis**

Mihnea Dragomir, **Mihai Adrian Eftimie**

Original article and meta-analysis - Chirurgia (2017) 112: 653-663 No. 6, November - December Copyright© Celsius

<http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.112.6.653>

2) **Surgical Treatment of Splenic Artery Pseudoaneurysm with Digestive Tract Communication – Presentation of Two Cases**

Mihai Adrian Eftimie, Oana Maria Stanciulea, Leonard David, Vasile Lungu, Simona Dima, Iulian Mosteanu, Luiza Tirca, Irinel Popescu

Case Report - Chirurgia (2017) 112: 157-164 No. 2, March - April Copyright© Celsius

<http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.112.2.157>

3) **Emergency Pancreatico-Duodenectomy with Superior Mesenteric and Portal Vein Resection and Reconstruction Using a Gore-Tex® Vascular Graft**

Mihai Adrian Eftimie, Vasile Lungu, Marian Tudoroiu, Genady Vatachki, Severina Batca, Leonard David

Case report - Chirurgia (2017) 112: 50-57 No. 1, January - February Copyright© Celsius

<http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.112.1.50>

4) **Pancreatic metastases originating from uterine leiomyosarcoma: a case report**

Simona Olimpia Dima, Nicolae Bacalbasa, **Mihai Adrian Eftimie** and Irinel Popescu

Case report - World Journal of Surgical Oncology 2014, 12:405

<http://www.wjso.com/content/12/1/405>

5) **Central pancreatectomy - a suitable candidate for robotic surgery**

Oana Stanciulea, Simona Dima, **Mihai Eftimie**, Iulian Mosteanu, Irinel Popescu

Case Report - J. Transl. Med. Res 2015;1(20):32-37 Article DOI: 10.21614/jtmr-20-1-28

<https://www.sgo-iasgo.com/pdfs/2015-1-32.pdf>

6) S100A4 and ERBB2 as Co-Factors in Pancreatic Cancer

Anca Nastase¹, Simona Dima¹, Valeria Tica¹, Raluca Florea^{1,2}, Andrei Sorop^{1,2}, Veronica Ilie^{1,2}, **Mihai Eftimie**¹, Liliana Paslaru¹, Vlad Herlea^{3,4}, Nicolae Bacalbasa⁵, Luminita Ivan⁶, Elena Uyy⁶, Viorel Iulian Suica⁶, Felicia Antohe⁶, Iulia V Iancu⁷, Adriana Plesa⁷, Anca Botezatu⁷, Dan G Duda⁸, Carmen C Diaconu⁷

Original article - J. Transl. Med. Res 2016;21(4):259-266

DOI: 10.21614/jtmr-21-4-100 <https://www.sgo-iasgo.com/pdfs/2016-4-259.pdf>