

Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila București
România
Facultatea de Medicină

COMPLICAȚII POSTOPERATORII DUPĂ REZECȚII CEFALOPANCREATICE

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

Conducător științific :
Prof. Dr. Mircea Beuran

Doctorand :
Asist. Univ. Dr. Sebastian Vâlcea

București, 2017

CUPRINS :

1. Introducere	2
2. Motivarea alegerii temei de cercetare	3
3. Material și metodă	4
3.1. Materiale	4
Criterii de includere	4
Criterii de excludere	4
Materiale folosite	4
3.2. Metodă	5
3.2.1. Duodenopancreatectomia cefalică – cum o facem ?.....	6
3.2.2. Algoritm de management postoperator	7
4. Rezultate	9
4.1. Rezultate si analiza statistică a datelor.....	9
Date demografice	9
Variabile preoperatorii	10
Indicațiile pentru duodenopancreatectomie	13
Structura morbidității și mortalității	15
Clasificarea complicațiilor pe scara de severitate Clavien-Dindo	16
Date intraoperatorii	16
Fistula pancreatică	19
Hemoragia postpancreatectomie	20
Sindromul de evacuare gastrică întârziată	24
Diagnostic histopatologic	25
Stadializare	26
Linfadenectomia extinsă vs. standard	27
Nutriția și reluarea alimentației postoperatorii	29
Analiza costurilor	30
4.2. Opt decese postoperatorii	32
5. Discuții	32
6. Concluzii	41

1. INTRODUCERE.

Cancerul de pancreas reprezintă a cincea cauză de decese în Statele Unite ale Americii(1) și unul din principalele tipuri de cancer ca număr noi de cazuri pe an în România. Numărul total de decese având ca și cauză principală neoplazia în țara noastră a fost de 41.400 în 2013, comparativ cu 34.000 în 1990, ceea ce reprezintă o creștere absolută de 21,73 % (2). În urmă cu aproximativ 35 de ani, teoretic, nu existau supraviețuitori pe termen lung ai acestui tip de neoplazie, fiind la momentul diagnosticului într-un stadiu inoperabil sau cu metastaze. Dintre cei puțini rămași într-un stadiu operabil, marea majoritate era reprezentată de un grup de pacienți la care intraoperator se constata nerezecabilitatea. Rezecabilitatea, adică posibilitatea efectuării unei duodenopancreatectomii cefalice, era întâlnită într-un număr foarte mic de cazuri, iar dintre acestea 25 % decedau datorită intervenției chirurgicale. Numărul infim de pacienți care supraviețuiau, de regulă, aveau parte de o perioadă plină de suferință și o moarte extrem de neplăcută în primele 6 luni postoperator.

În ultimele trei decenii au fost aduse îmbunătățiri substanțiale. Astăzi se pot utiliza o multitudine de investigații și teste ce pot diagnostica și stadializa cancerul pancreatic. Progresele tehnice, terapeutice și abordarea pluridisciplinară au făcut ca duodenopancreatectomia cefalică la cazurile atent selecționate să fie realizată cu o mortalitate joasă. Terapia neoadjuvantă și-a dovedit eficacitatea, crescând astfel supraviețuirea pe termen lung la un număr din ce în ce mai mare de pacienți. Mai mult decât atât, cancerul pancreatic a devenit unul dintre cele mai studiate tipuri de neoplazie din punct de vedere al evenimentelor moleculare bine cunoscute acum ce însoțesc modificările epiteliului ductal de la normal la hiperplazie, displazie, neoplazie in situ sau invazie (1).

Rezecția pancreatică este singura opțiune de tratament care poate duce la o supraviețuire prelungită semnificativ în cancerul pancreatic și, în unele cazuri, poate oferi potențial pentru vindecare. Chirurgia pancreatică este un domeniu de excelență, practicându-se, în țara noastră, în puține centre, datorită costurilor ridicate ale spitalizării, precum și ale morbidității și mortalității postoperatorii crescute a pacienților cu cancer pancreatic. Datorită adresării tardive și evoluției rapide a maladiei, majoritatea pacienților au tumori nerezecabile la momentul diagnosticării, ceea ce reduce esențial indicele de supraviețuire. Intervențiile chirurgicale pentru cancerul pancreatic pot afecta profund calitatea vieții pacienților, iar acuratețea actului chirurgical cu viză radicală, ar trebui să se reflecte pozitiv în reintegrarea pacientului într-un regim de viață normal, fără deficiențe sau infirmități. Colaborarea interdisciplinară, esențială în chirurgia malignă pancreatică, permite creșterea performanței și eficienței actului medico-chirurgical, precum și realizarea unei discuții asupra costurilor și raportului cost-eficiență, lămurind aspectele economice, foarte importante în susținerea dezvoltării acestui domeniu de excelență în ansamblul sistemului de sănătate din România.

În ciuda riscurilor, intervențiile chirurgicale pancreatice continuă să fie o provocare viabilă. Eforturile sunt îndreptate acum către strategii de reducere a ratelelor de morbiditate, complicațiile postoperatorii contribuind la mortalitatea generală (3). Complicații medicale evocate ca o consecință a chirurgiei pancreatice includ probleme cardiace, accidente cerebrovasculare, detresă respiratorie, insuficiență renală, pneumonie, embolie pulmonară, insuficiență hepatică și disfuncție metabolică. Datorită terapiei intensive perioperatorii mult îmbunătățită, rata complicațiilor medicale, și anume cardiace, pulmonare și tromboembolice a scăzut semnificativ. În consecință, eforturile de a reduce ratele de morbiditate sunt acum axate pe prevenția și diagnosticul celor mai frecvente complicații postoperatorii ce pot apărea după chirurgia oncologică pancreatică, și anume fistula pancreatică, evacuarea gastrică întârziată, hemoragia intraperitoneală sau de tub digestiv, abcesele intraabdominale și complicații septic.

În acest sens, cercetarea își propune realizarea unui studiu retrospectiv pe o perioadă de 5 ani, în cadrul Clinicii Chirurgie III a Spitalului Clinic de Urgență București, privind evaluarea și managementul complicațiilor postoperatorii la pacienți cu rezecții cefalo-pancreatice efectuate de aceeași echipă pluridisciplinară chirurgicală (operator principal și operator ajutor) și anestezică.

2. MOTIVAREA ALEGERII TEMEI DE CERCETARE.

Duodenopancreatectomia cefalică , considerată o operație formidabilă (4), este o intervenție chirurgicală solicitantă din punct de vedere tehnic, ce presupune numeroase decizii de luat în ceea ce privește managementul perioperator (5). Curba de învățare pentru duodenopancreatectomie este reprezentată de 60 operații efectuate ca operator principal, număr minim raportat ca fiind echivoc pentru scăderea ulterioară a necesarului transfuzional intraoperator, durată de spitalizare, timp operator sau a procentului de piese operatorii cu margini de rezecție negative (6). Impactul volumului anual vis-a-vis de curba de învățare și complicațiile postoperatorii a fost raportat și de Schimdtîn 2010 ce arată în studiul său scăderea timpului operator, a pierderilor sangvine intraoperatorii, a morbidității și mortalității postoperatorii, precum și a numărului de ganglioni excizați, pentru chirurgii de volum operator mare, adică cei ce efectuează peste 15 - 20 duodenopancreatectomii pe an (7) .

Chiurgul se confruntă cu o serie de probleme demne de luat în considerare și de evaluat pentru fiecare pacient în parte, precum tipul de reconstrucție după duodenopancreatectomie, drenajul de rutină post-duodenopancreatectomie și durata menținerii acestuia, utilizarea profilactică de rutină a somatostatinei sau analogilor săi, utilizarea de rutină sau nu a stenturilor transanastomotice sau a agenților de etanșizare biologică folosiți pentru securizarea anastomozelor în cazul reconstrucției după duodenopancreatectomie, multe dintre aceste practici fiind dezbătute în numeroase studii clinice randomizate , unele dintre ele constituind dovezi de nivel 1 în literatura chirurgicală contemporană (5, 8-10).

Grupul Internațional de Studiu pentru Chirurgia Pancreatică (ISGPS), cu scopul îmbunătățirii managementului postoperator, dar și cel al cercetării comparative, după un riguros proces a stabilit un consens pentru definiția standard a principalelor complicații postoperatorii secundare chirurgiei pancreatice și anume hemoragia, fistula pancreatică și sindromul de evacuare gastrică întârziată (11-13). Aceste definiții servesc ca fundație pentru nenumăratele studii clinice publicate sau articole cu privire la complicațiile apărute după chirurgia pancreatică, cât și pentru lucrarea de față.

Rezecția cefalo-pancreatică este extrem de solicitantă atât pentru chirurg cât și pentru pacient, necesitând un important substrat logistic și management pluridisciplinar, cu efecte considerabile asupra aspectelor financiare ale sistemului de sănătate, în special în cazul apariției complicațiilor. Studii timpurii, datând de la începutul anilor 1960 raportează rate de morbiditate de aproximativ 60 % și de mortalitate de peste 25 % (14), ulterior, de-a lungul anilor până în 1987 aceste rate au scăzut până la valori de sub 11 % pentru mortalitate și 41 % pentru morbiditate (15). Studii mult mai recente raportează o rată a mortalității după duodenopancreatectomie de sub 5 % în centrele terțiare (16-18).

Cameron, poate chirurgul cu cea mai mare experiență la nivel mondial în ceea ce privește operația Whipple, la 2000 de operații Whipple efectuate ca prim operator pe o perioadă de 43 de ani, între 1962 și 2015, raportează rate de mortalitate intraspitalicească de 1,7 % , de mortalitate la 30 zile de 1,4 %, precum și de morbiditate de peste 30 % (care nu au scăzut față de raportările precedente), cu o creștere a supraviețuirii la 5 ani de la 19 la 24 % pentru pacienții diagnosticați cu adenocarcinom pancreatic și de până la 39 % în cazul celor cu rezecție R0 și fără metastaze ganglionare (19).

Ratele morbidității, în detrimentul progreselor tehnologice făcute și , a standardizării timpilor operatori și managementului perioperator, în majoritatea centrelor unde se efectuează chirurgie pancreatică, rămân la valori ridicate de 30 – 60 % (4, 14, 17, 19, 20) . Pentru pacienții cu cancer pancreatic sau periampular începerea tratamentului oncologic adjuvant este extrem de importantă. De aceea, cu toate că majoritatea complicațiilor postoperatorii după duodenopancreatectomie sunt raportate ca nefiind cu potențial vital, apariția lor poate întârzia începerea terapiei neoadjuvante, crește durata spitalizării și a costurilor (4) .

În ciuda riscurilor, chirurgia pancreatică continuă să reprezinte alternativa viabilă cu potențial de vindecare pentru pacienții cu tumori pancreatice sau periampulare. Cu procente ale mortalității postoperatorii raportate în literatură de sub 5 %, strategiile actuale sunt orientate către scăderea ratelor morbidității ce contribuie la creșterea mortalității, în consecință fiind îndreptate către cele mai frecvente patru complicații postoperatorii ce țin de rezecția cefalo-pancreatică și anume : hemoragia, sindromul de evacuare gastrică întârziată, abcesul peritoneal și fistula pancreatică (4) .

3. MATERIAL ȘI METODĂ.

Studiul s-a desfășurat în cadrul Clinicii Chirurgice Generale III a Spitalului Clinic de Urgență București, în perioada 01.01.2012 – 01.02. 2017.

3.1. Materiale.

În această perioadă au fost incluși în studiu 84 de pacienți a căror indicație operatorie a fost reprezentată de tumori la nivel cefalo-pancreatic, periampular sau ale viscerelor de vecinătate cu invazie în complexul duodeno-pancreatic.

Criterii de includere :

- pacienți cu tumori cefalo-pancreatice
- pacienți cu tumori la nivelul ampulei lui Vater
- pacienți cu tumori de cale biliară distală
- pacienți cu invazie a complexului duodeno-pancreatic de către tumori ale viscerelor adiacente
- evaluare clinică și paraclinică pre și postoperator
- intervenție chirurgicală efectuată : duodenopancreatectomia cefalică / totală cu reconstrucție de tip Whipple sau Traverso-Longmire, cu sau fără rezecție multiviscerală asociată

Criterii de excludere :

- pacienți cu metastaze
- pacienți cu tumori cefalo-pancreatice în stadiul T4
- pacienți cu aspect ecoendoscopic și biopsic de pancreatită cronică
- lipsa controlului clinic și paraclinic postoperator
- pacienți cu contraindicații majore date de anestezia generală

În urma aplicării criteriilor de includere și excludere, lotul studiat a fost format din 84 de pacienți supuși unei duodenopancreatectomii cefalice, cu sau fără rezecție multiviscerală asociată, efectuată de aceeași echipă chirurgicală și anestezică. Datele au fost introduse într-o bază de date menținută prospectiv începând cu 2012 cu acordul Comisiei de Etică, în care informațiile au fost memorate în tabele cu ajutorul programului Microsoft Excel, ulterior fiind necesară și o analiză retrospectivă a foilor de observație clinică în vederea identificării tuturor variabilelor urmărite în lotul studiat. Analiza statistică și prelucrarea datelor a fost efectuată utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel și IBM SPSS Statistics versiunea 19.

S-au utilizat următoarele aparate și instrumente medicale (Figura 24) :

- aparatură și instrumentar specifice sălilor de operație
- trusă de operații mare specifică chirurgiei pancreatice
- depărtător autostatic tip Ulrich la toate intervențiile chirurgicale
- pensă hemostatică tip LigaSure Atlas de 10 mm la toate intervențiile chirurgicale
- instrumente de sutură mecanică (staplere liniare tip GIA)
- sonde nazo-jejunale de alimentație, nazo-gastrice, urinare și tuburi de dren
- catetere pentru abordul venos central pe vena subclavie
- fire monofilament neresorbabile și lent resorbabile pentru realizarea anastomozelor
- fire neresorbabile pentru hemostază și ligaturi vasculare
- ansă din material lent resorbabil, grosime 1, pentru închiderea peretelui abdominal
- laptop pentru introducerea datelor și menținerea bazei de date
- trolu de laparoscopie Olympus utilizat pentru fillmarea intervențiilor chirurgicale
- aparat foto Nikon D610 cu obiectiv Nikkor de 24 / 85 mm
- fotografii și filme din colecția personală a autorului tezei de doctorat

3.2. Metodă.

Toți pacienții au fost operați utilizându-se ca tehnică chirurgicală duodenopancreatectomia cefalică, cu reconstrucție tip Whipple în 76 de cazuri și Traverso-Longmire în 5 cazuri. Trei cazuri au necesitat efectuarea unei pancreatectomii totale datorită localizării multicentrice și a tranșelor repetate de secțiune pancreatică la terminarea timpului de rezecție cu infiltrate neoplazice la examenul extemporaneu (Figura 1).

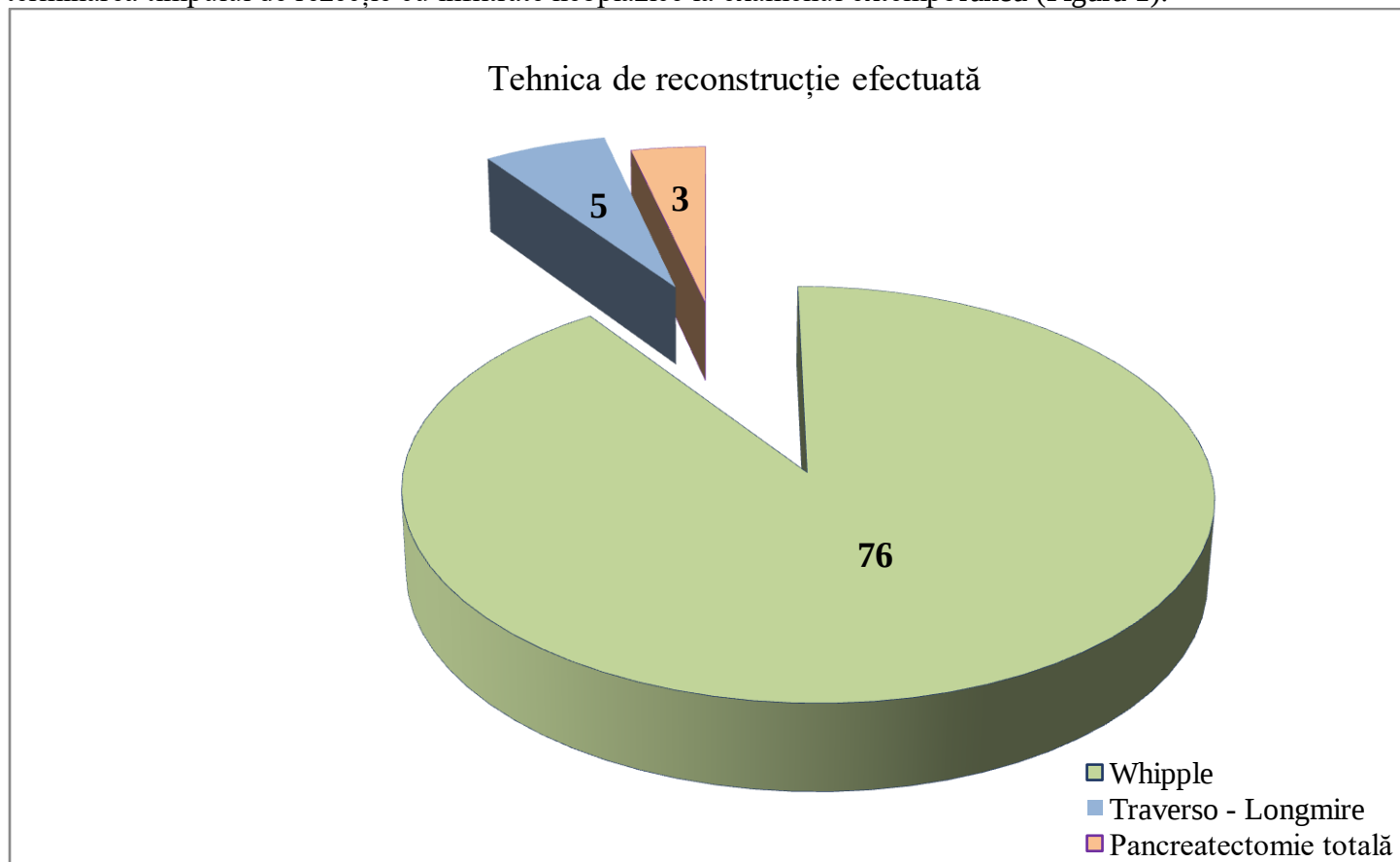


Figura 1 – Tipul de procedură efectuat în cele 84 de cazuri .

În algoritmul terapeutic al pacienților supuși unei duodenopancreatectomii evaluarea preoperatorie este o parte esențială. La pacienții incluși în studiu am efectuat o analiză preoperatorie a mai multor factori :

- vârstă
- sexul
- greutatea, înălțimea și valoarea BMI-ului
- comorbiditățile asociate – cardiovasculare, pulmonare, renale, metabolice, digestive, neurologice sau ale aparatului genital
- efectuarea în altă unitate spitalicească sau în alt serviciu al SCUB de investigații diagnostice invazive precum ERCP cu stentare de cale biliară în prezența icterului obstructiv sau biopsie și ecoendoscopia cu biopsie, pentru identificarea pacienților cu risc crescut prin prezența de angiocolite fie datorită prezenței stentului biliar, fie prin bacteriemia evidențiată prin culturi pozitive din bilă

Diagnosis pozitiv, indicația operatorie și evaluarea criteriilor de rezecabilitate au avut ca elemente de susținere o serie de investigații clinice și paraclinice :

- consult preoperator clinic
- ecografie abdominală la toți pacienții cu evaluarea dimensiunilor tumorii și prezența sau nu a dilatațiilor de căi biliare extrahepatice
- CT abdominal cu dublă substanță de contrast, efectuat la 77 de pacienți (91,7 %)
- RMN abdominal efectuat la 48 de pacienți (58,1 %)
- dozarea markerilor tumorali : CA 19.9 la toți pacienții și CEA la 22 pacienți (27,2 %)
- ERCP diagnostic / terapeutic cu sau fără stentarea de cale biliară
- colonoscopia diagnostică a fost folosită într-un singur caz, la un pacient cu tumoră gigantă de unghi hepatic colonic cu invazie în duoden și pancreas, cu fenomene de ocluzie intestinală înaltă

- analize de laborator uzuale cu evaluarea valorilor leucocitelor, a hemoglobinei, a bilirubinei totale și a celei directe preoperator sau după stentarea căii biliare, valoarea albuminei, a trombocitelor și a INR-ului la toți cei 84 de pacienți

- ecoendoscopie cu biopsie.

Complicațiile postoperatorii și anume hemoragia postpancreatectomie, fistula pancreatică și sindromul de evacuare gastrică întârziată au fost clasificate conform consensurilor stabilite de Grupul Internațional de Studiu pentru Chirurgia Pancreatică .

3.2.1. Duodenopancreatectomia cefalică – cum o facem ?

Instrumentarul folosit este o trusă pentru operații mari specială pentru chirurgia pancreatică . Incizia aleasă la toți cei 84 de pacienți a fost cea mediana xifo-subombilicală, cu izolarea plăgii și montarea după pătrunderea în cavitatea abdominală a depărtătorului autostatic tip Ulrich

Începem cu disecția trigonului Calot, ligatura arterei cistice și izolarea ductului cistic, pas urmat de disecția căii biliare principale și excizia stațiilor ganglionare 12a, 12b și 12c, cu izolarea CBP sub un laț elastic, cu disecția și evidențierea crosei arterei hepatice comune și a emergentei arterei gastroduodenale și pilorice, cu ligaturarea acestora . Uneori efectuăm și manevra Cattel-Brasch pentru o mai bună vizualizare și abord, în special la pacienții obezi.

Pătrundem în bursa omentală după decolare colo-epiploică cu excizia foiței superioare a mezocolonului transvers, cu disecția eventualelor aderențe între fața posterioară gastrică și foița anterioară a pancreasului. După practicarea decolării colo-epiploice secționăm marele epiploon până la nivelul mării curburi gastrice și al micului epiploon la nivelul micii curburi, limite ce reprezintă reperele tranșei de secțiune gastrică în cazul procedurii Whipple.

Următorul pas este reprezentat de manevra Kocher, cu atenție la mobilizarea complexului duodeno-pancreatic de planul posterior și la prezența trunchului Henle pe care îl ligaturăm. Secționăm peritoneul parietal posterior caudal de marginea inferioară a pancreasului pentru identificarea venei mezenterice inferioare, vena colică medie cu excizia stației ganglionare 14v și izolarea ulterioară a venei mezenterice superioare infrapancreatic. Cu un tampon montat pe o pensă Overhold efectuăm disecție boantă retropancreatică în vederea tunelizării.

Secționăm stomacul la nivelul zonelor de reper anterior descrise cu un stapler liniar GIA 80 cartus verde cu adâncime a capselor de 4,8 mm, cu hemostază ulterioară a tranșei de sutură. Efectuăm disecție suprapancreatică cu excizia stației ganglionare 8a în vederea tunelizării complete și a montării de fire de reper pe marginile superioară și inferioară a pancreasului , ce au și scop hemostatic.

Secționăm pancreasul cu bisturiul la nivelul zonei de proiecție a venei porte , cu trimiterea la examenul extemporaneu a unei tranșe de țesut pancreatic și hemostaza bontului pancreatic restant. Detașarea tumorii de pe vena portă este făcută cu foarfeca, cu identificarea și ligaturarea venelor pancreatico-duodenale sau a colateralelor portale.

Pasul următor este reprezentat de colecistectomie și secționarea canalului hepatic comun cranial de vărsarea cisticului, cu recolatrea de bilă pentru bacteriologie. Izolăm vena portă în pentru a avea un acces mai facil în cursul disecției finale al mezopancreasului, a evidării stațiilor ganglionare 14a și 14 b și detașării tumorii de pe AMS. Disecăm unghiul Treitz și secționăm prima ansă jejunală prin staplare mecanică cu TA 45 cartuș albastru sau verde, pas urmat de telescoparea primei anse jejunale posterior de vasele mezenterice .

Disecăm piesa razant cu AMS cu evidare ganglionară de stații 14a și 14b și hemostază cu fire sprijinite în “x”, cu excizia la terminarea timpului de rezecție și a stației 12p. În cazurile selecționate efectuăm și limfadenectomie extinsă cu excizia stației 16. Închidem breșa mezenterică cu fir neresorbabil 3.0 sutură surjet și mobilizăm corpul de pancreas de pe planul posterior pe o distanță de 2 -3 cm în vederea efectuării pancreatico-jejunostomiei .

După trecerea ansei jejunale transmezocolic efectuăm pancreatico-jejuno anastomoza în manieră *duct-to-mucosa* termino-laterală în două planuri : planurile anterior și posterior prin sutură seromusculară – glandă cu fir monofilament 4.0 neresorbabil sutură surjet, iar anastomoza duct-to-mucosa cu 4 sau mai multe fire separate monofilament 5.0 neresorbabil, funcție de mărimea ductului Wirsung, cu sau fără stentarea acestuia .

La aproximativ 10 cm în aval de pancreaticojejunostomie efectuăm anastomoza hepatico-jejunală în manieră termino-laterală prin sutură surjet sau fire separate monofilament neresorbabil 4.0. În caz de diametru

al căii biliare de sub 5-6 mm, realizăm spatularea canalului hepatic comun cu scopul facilitării anastomozei din punct de vedere tehnic. După terminarea anastomozei fixăm ansa jejunală la breșa mezenterică.

La 45-50 cm de anastomoza biliară efectuăm gastro-jejuno anstomoza în manieră latero-laterală mecanică cu stapler liniar GIA 60 / 80 cartuş verde , după trecerea ansei jejunale precolic. Se montează sondă nazo-jejunală de alimentație și nazo-gastrică de decompresiune. Inchiderea breșei gastrice se face cu fir surjet monofilament 3.0 neresorbabil.

Intervenția se încheie cu reinspecția cavității abdominale și cu drenajul (întotdeauna) cavității abdominale cu două tuburi de dren de silicon 20 sau 22 Ch, plasate pelvin și subhepatic trecut prin orificiul Winslow până în bursa omentală în vecinătatea anastomozei pancreato-enterice. Închiderea peretelui abdominal o facem cu ansa monofilament lent resorbabilă grosime 1. Pielea se agrafează cu stapler. La final se montează cateter venos central prin abordul venei subclavie dreaptă și se cos sondele nazo-gastrică și nazo-jejunală la nas.

3.2.2. Algoritm de management postoperator.

Evaluarea și managementul postoperator cuprinde urmărirea următoarelor elemente :

- toaleta plăgii zilnice și urmărirea drenajelor abdominale .
- analize de sânge zilnice în primele 72 de ore, iar apoi la fiecare 48-72 ore până la externare cu vizarea în principal a valorilor leucitelor, trombocitelor, hemoglobinei, ureei, creatininei, sodiu, potasiu, albumină .
- recoltarea de amilază și lipază din ser și tuburile de dren o efectuăm de rutină în ziua 3 postoperator, iar ulterior funcție de aspectul drenajului .
- glicemia este monitorizată la interval de 8 ore (14 - 22 - 06) cu ajutorul unui glicotest, cu administrarea de 10 UI insulină subcutanat la valori ale glicemiei de peste 180 mg/dl iar în caz de valori ridicate ale glicemiei refractarea la terapia cu insulină subcutan, aceasta se administrează în perfuzie continuă pe injectomat în doză de 20 UI insulină diluată în 20 ml ser fiziologic și cu ajustarea terapiei funcție de valorile ulterioare ale glicemiei .
- nutriția enterală începe în seara intervenției chirurgicale prin administrarea de Gesol pe sonda jejunală pe pompă cu 21 ml / oră, ulterior în prima zi postoperator se administrează produși de nutriție enterală de tip Diben , Suportan sau Fresubin pe pompă cu 21-30 ml / oră .
- nutriția parenterală cu Kabiven central / periferic este începută în ziua 1 postoperator .
- sonda urinară este suprimată de regulă în ziua 3 postoperator .
- sonda nazo-gastrică o menținem până la efectuarea controlului radiologic al anastomozei gastro-enterice .
- antibioterapia aleasă este de obicei o cefalosporină de generația II sau III administrată la inducție și ulterior înca 48 ore
- la pacienții stentați cu colangită și culturi pozitive din bila recoltată intraoperator ajustăm antibioterapia conform antibiogramelor, cu administrarea antibioticului minim 5 zile postoperator .
- administram de rutină în primele 72 - 96 ore atropină subcutanat 1 mg și octreotid 0,1 mg la fiecare 8 ore în caz de disponibilitate farmaceutică .
- în caz de de infecții urinare, infecții de plagă sau culturi pozitive ale secreției de pe tubul de dren ajustăm antibioterapia conform antibiogramelor .
- medicația antialgică este reprezentată în primele 48 de ore de morfină pe care o administram în perfuzie continuă pe injectomat (60 mg morfină diluată în 60 ml ser fiziologic, administrată în doză de 1-1,5 ml / oră, funcție de pragul durerii al pacientului), ulterior administram medicație antialgică uzuală (tramadol, paracetamol, nefopam, metamizol) .
- evităm pe cât posibil administrarea de antiinflamatorii nonsteroidiene și derivate (ketoprofen, ketonal, ketorol, neodol passe, aspirină) .
- inhibitorii de pompă de protoni în administram în primele 5 zile în doze de 80 mg pe zi, ulterior 40 mg pe 24 ore .
- profilaxia antitrombotică o efectuăm cu heparină cu greutate moleculară mică de tip Clexane, Fraxiparine, Fragmin, administrată în doză unică sau dublă pe 24 de ore, funcție de particularitate cazului, până la 30 de zile postoperator .
- în caz de prezență a scaunelor diareice recoltăm coproculturi întotdeauna pentru Clostridium difficile iar în caz de pozitivare terapia administrată este Vancomicina în doză de 1 g diluat în 20 ml ser fiziologic pe 24 ore cu administarea de 5 ml la fiecare 6 ore per os și Metronidazol în doză de 500 mg la fiecare 12 ore .

- la 5 - 7 zile postoperator , funcție de starea clinică a pacientului , efectuăm controlul radiologic cu substanță de contrast al anastomozei gastrojejunală .
- alimentația per os este reluată după controlul radiologic, dar cu pensarea și menținerea pe loc a sondei nazo-gastrice și reducerea nutriției enterale pentru 24 – 48 ore, în vederea evaluării toleranței digesve postoperatorii .
- la reluarea alimentației per os adiminstrăm enzime pancreatice în doze de 25000 UI pe 24 ore, terapie pe care împreună cu inhibitor de pompă de protoni în doză de 40 mg pacientul o va menține până la 3 luni postoperator.

Urmărim complicațiile pe termen scurt ce pot apare și anume :

1. Hemoragia intra sau extralumenală :

- hemoragia santinelă , definită ca sângerarea minoră pe sonda-nazogastrică sau pe tuburile de dren, precedată de un interval liber asimptomatic și urmată de o hemoragie masivă, de multe ori catastrofală, este un semn clinic extrem de important .
- în caz de hemoragie intralumenală cu prezența de semne clinice de sângerare activă efectuăm de rutină endoscopie digestivă superioară cu scop terapeutic pentru evidențierea și tratarea leziunilor hemoragice .
- hemoragia intraperitoneală exteriorizată pe tuburile de dren este tratată prin adiminstrarea de sânge și derivate, oprirea anticoagulantului și administrarea de hemostatice (vitamina K, etamsilat, calciu gluconic, acid tranexamic) .
- valorile hemoglobinei sunt evaluate în dinamică .
- reechilibrarea hidro-electrolitică este realizată cu cristaloizi și coloizi .
- angiografia este efectuată în cazurile de stabilitate hemodinamică .
- relaparotomia este luată în considerare în caz de insucces terapeutic al tratamentului nonchirurgical, în situații cu potențial vital și instabilitate hemodinamică marcată sau ca decizie la pat fără efectuarea tratamentului conservator în caz de situație amenințătoare de viață .

2. Fistula pancreatică :

- recoltăm de rutină amilaza și lipaza din tubul de dren subhepatic în ziua 3 postoperator, cu corelarea valorilor cu cele din ser pentru evidențierea prezenței fistulei pancreatice .
- tratamentul este reprezentat de regulă de menținerea pe loc a tubului de dren pentru asigurarea drenajului corespunzător și antibioterapie cu spectru larg conform culturilor și antibiogrammei din secreția recoltată din tubul de dren .
- examenul CT cu substanță de contrast îl efectuăm de rutină pentru evidențierea eventualelor colecții intraperitoneale .
- sunt evaluate zilnic curba febrilă, valorile leucocitelor, hemoglobinei și prezența ileusului .
- în caz de abces peritoneal, sepsis sau hemoragie secundară fistulei prin erodarea vaselor de sânge adiacente reintervenim chirurgical în caz de insucces al managementului conservator .

3. Abcesul intraperitoneal :

- suspiciat de regulă în prezența fistulei pancreatice, hepatico-jejunală sau gastro-jejunală .
- CT abdominal cu substanță de contrast efectuat de rutină .
- urmărirea curbei febrile, a leucocitelor, starea clinică, prezența sau nu a sepsisului .
- drenaj percutan ghidat ecografic în cazuri selecționate .
- reintervenție în caz de insucces al tratamentului antibiotic și conservator .

4. Sindromul de evacuare gastrică întârziată :

- menținem sonda nazo-gastrică de decompresie și cea jejunală pentru continuarea alimentației enterale .
- farmacoterapie cu Eritromcină 200 mg per os la 6 ore timp de minim 7 – 10 zile și administrarea concomitentă de prokinetice (metoclopramid, cisaprid, neostigmină) .
- evaluarea tranzitului intestinal prin adiminstrarea ulterioară de substanță de contrast cu efectuarea unui tranzit eso-gastro-jejunal și a probei Pansdorf .

5. Fistulele anastomotice hepatico-jejunală și gastro-jejunală sunt evaluate funcție de drenaj și toleranța clinică, cu necesitatea relaparotomiei în caz de fistule cu debit mare și în caz de prezență a sepsisului. Efectuăm CT abdominal cu substanță de contrast în toate cazurile de toleranță clinică bună și stabilitate hemodinamică .

6. Complicațiile de ordin medical – pneumonii, infarcte miocardice, embolie pulmonară, aritmii cardiace, patologii neurologice, neuropsihiatrice, endocrine – sunt tratate prin abord pluridisciplinar și eventual, management specific terapiei intensive.

4.1. REZULTATE ȘI ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR.

Toate determinările valorilor studiate s-au realizat folosind tehnici de lucru similare. Datele statistice au fost sistematizate sub forma de tabele sinoptice, prezentarea acestora realizându-se prin reprezentări grafice de diverse tipuri (grafice de tip sectorial, coloane, tabele). Pentru prelucrarea și sistematizarea datelor s-au utilizat programul Excel al suitei Microsoft Office, versiunea 2016. Statistica analitică a fost efectuată utilizând același program alături de câteva “add-on”-uri (WinStat, XLstat), programul IBM SPSS Statistics versiunea 19 precum și suportul on-line (free of charge) oferit de Vassar College Poughkeepsie, NY USA (www.vassarstats.net).

S-au realizat corelații statistice de tip Pearson, distribuția grupului analizat fiind una de tip normal. Semnificația statistică a rezultatelor este interpretată în funcție de valoarea coeficientului p astfel : dacă valoarea lui p este mai mare decât 0.05 rezultatele nu sunt semnificative statistic; valorile lui p cuprinse între 0.05 și 0.001 sunt considerate înalt semnificative statistic, în timp ce valorile mai mici decât 0.001 sunt considerate foarte înalt semnificative statistic.

În cadrul lotului studiat repartitia pe ani a cazurilor a fost după cum urmează (Figura 2) :

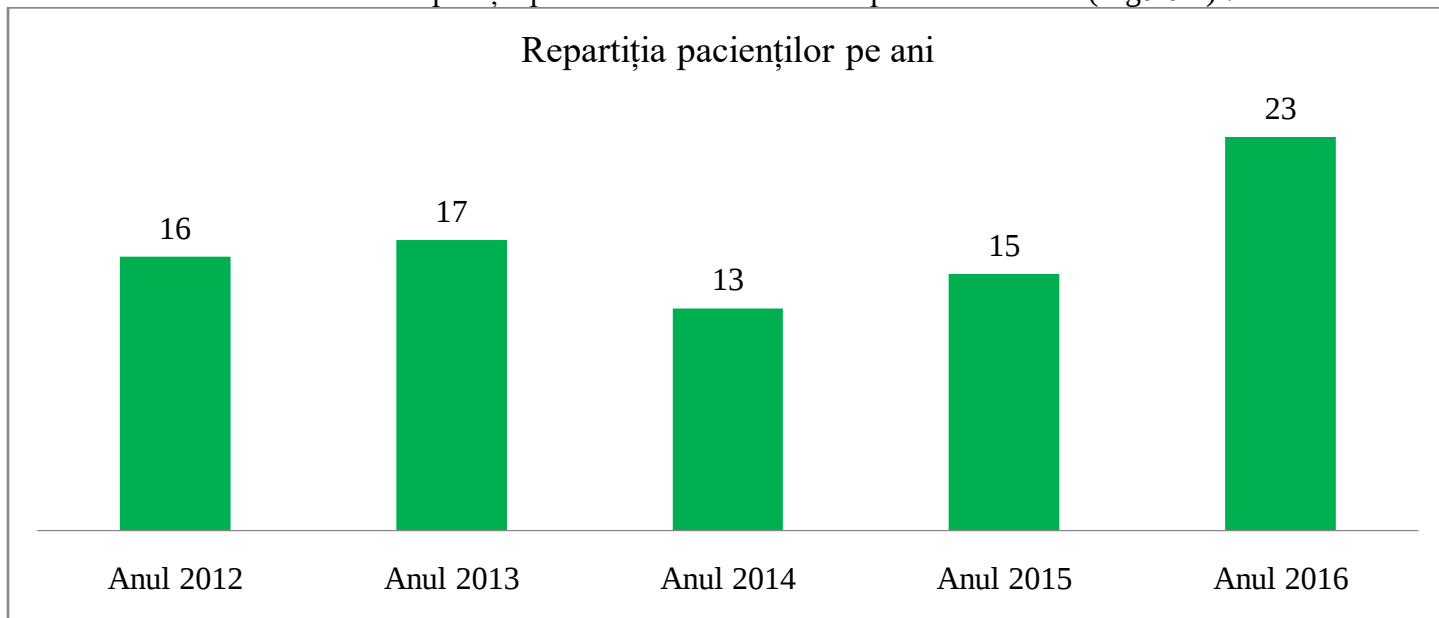


Figura 2 – Distribuția în funcție de numărul de intervenții chirurgicale pe fiecare an .

Lotul studiat a fost de 84 de pacienți, internați în Clinica Chirurgie III a SCUB în perioada 01.01.2012 și 01.02.2017 , cu patologie tumorală cefalo-pancreatică sau periampulară, dintre care 46 % ($n = 39$) au fost femei și 54 % de bărbați ($n = 45$) (Figura 3) .

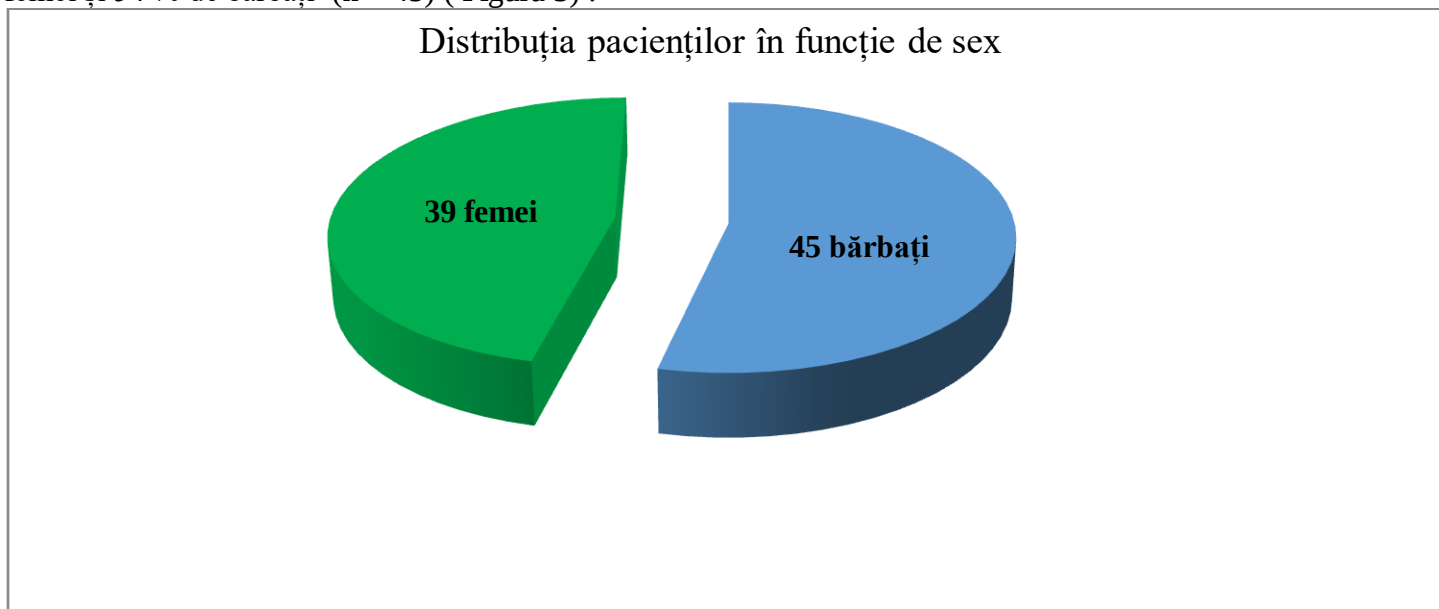


Figura 3 – Repartitia pacienților în funcție de sex.

Calea biliară principală a fost evaluată ecografic la dimensiuni cuprinse între 3 și 27 mm, cu valoare medie de 15,6 mm și o deviație standard de 4,7 mm. Întrucât dimensiunea maximă a căii biliare extrahepatice la adult este de până la 6 mm (21), din analiza lotului studiat a rezultat că 94 % (n = 79) dintre pacienți au prezentat dilatații de căi biliare din punct de vedere ecografic. Stratificând dilatațiile de coledoc în subgrupe , a rezultat un maxim de incidență al valorilor cuprinse între 11 și 15 mm, dar și identificarea unui număr de 20 de pacienți (23,8 %) ce au prezentat dilatații minime de căi biliare (Figura 4) .

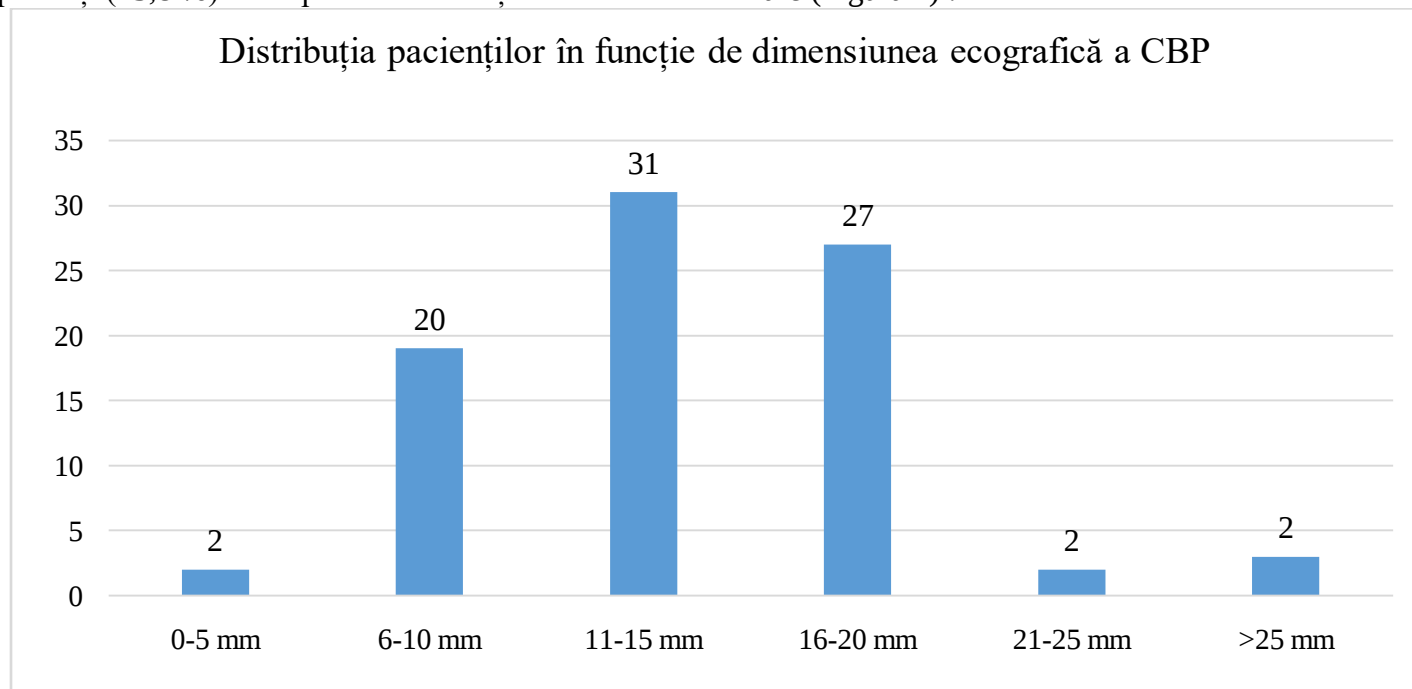


Figura 4 – Repartiția în funcție de valorile ecografice ale CBP (mm) .

Pentru evaluarea criteriilor de rezecabilitate, a dimensiunii tumorii, localizării și a relațiilor de vecinătate, au fost utilizate ca investigații imagistice tomografia computerizată și RMN (Tabel 1) .

Tabel 1 – Valorile CBP la investigațiile imagistice .

Investigația	Număr pacienți	Valori CBP (mm) la examenul CT / RMN		
CT	77 (91, 7 %)	Valoare minimă	Valoare maximă	Valoare medie
RMN	48 (57,1 %)	3 mm	35 mm	16,08 mm ± 5,56

Aplicând testul de corelație Pearson am observat o corelație puternică între dimensiunea CBP măsurată ecografic și cea măsurată prin CT sau RMN, cu $p = 0,0008$ și $r = 0,3585$, concluzionând astfel că măsurarea căii biliare extrahepatice la CT sau RMN este la fel de precisă ca și măsurarea ecografică a acesteia (Tabel 2).

Tabel 2 – Corelația între măsurarea ecografică și cea prin CT / RMN a căii biliare principale.

Variabilă	Coefficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)
Dimensiune CBP ecografic vs. CT/RMN	0.3585	0.0008

Localizarea tumorii a fost în 57 % (n = 48) din cazuri la nivel cefalo-pancreatic . Alte localizări în ordinea frecvenței au fost la nivel ampular (21,4 %, n = 18), CBP distal (10,7 %, n = 9), proces uncinat (6 %, n = 5). În două cazuri localizarea a fost multicentrică, un caz fost reprezentat de o tumoră de unghi hepatic colonic cu invazie duodeno-pancreatică și un caz de tumoră duodenală primară asociată cu prezența unui chist hidatic activ situat la nivelul segemntelor II-III hepatice

În cadrul lotului studiat 12 pacienți au efectuat ecoendoscopie, 37 colangiopancreatografie endoscopică retrogradă cu 29 de cazuri de stentare de cale biliară principală pentru valori ale bilirubinei de peste 10 mg/dl. Menționez că până în 2016 în SCUB nu a existat posibilitatea efectuării de ecoendoscopie ± biopsie. 6 pacienți au fost supuși atât ecoendoscopiei, cât și colangiopancreatografiei endoscopice retrograde, rezultând un număr total de 43 de pacienți ce au fost supuși investigațiilor complementare radiologice (Tabel 3).

Tabel 3 – Investigații complementare imagistice efectuate.

Ecoendoscopie		ERCP		ERCP + Ecoendoscopie	
Nr. pacienți	Biopsie	Nr. Pacienți	Stent biliar	Biopsie	Nr. Pacienți
12 (14,3 %)	9 (10, 7 %)	37 (44 %)	29 (34,5 %)	14 (16, 7 %)	6 (7,14 %)

Aplicând testul de corelație Pearson am observat în lotul studiat corelații semnificative statistic negative, între stentare și hemoragia intralumenală, respectiv hemoperitoneu, concluzionând că apariția lor este mai rară decât la cei nestentați. Între celelalte complicații și aplicarea de stent nu se găsesc corelații semnificative statistic ($r = -0.0332$, $p=0.76$) (Tabel 4).

Tabel 4 – Corelații între stentare și apariția de complicații postoperatorii.

Complicații postoperatorii	Coefficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)
Hemoragie intralumenală	-0.2189	0.04
Hemoperitoneu	-0.2248	0.03
Fistula pancreatică	0.0354	0.74
Fistula gastro-jejunală	0.1903	0.08
Fistula hepatico-jejunală	0.0289	0.79
Infecție plagă	0.1011	0.35
Deces	-0.1531	0.16

Cincisprezece pacienți ($n = 15$) au prezentat manifestări clinice și valori ale leucocitelor specifice pentru dezvoltarea de conașită postintervențională, cu prezența de culturi pozitive din bilă recoltate intraoperator la 8 pacienți (Tabel 5).

Tabel 5 – Analiza pacienților cu colangită postintervențională.

Pacient nr.	Leucocite (mm ³)	Febră (Da / Nu)	Durere	Germene izolat
1	12190	Da	Da	Klebsiella
2	15870	Nu	Da	Klebsiella
3	15300	Da	Nu	Escherichia coli
4	12900	Nu	Da	Klebsiella
5	16700	Da	Nu	Escherichia coli
6	14900	Da	Da	Proteus
7	14700	Nu	Da	Klebsiella
8	17400	Nu	Da	Klebsiella

În cadrul lotului studiat un singur pacient ($n = 1$), transferat din altă unitate spitalicească în care s-a și practicat ERCP, a dezvoltat pancreatită acută postintervențională (Figura 5).

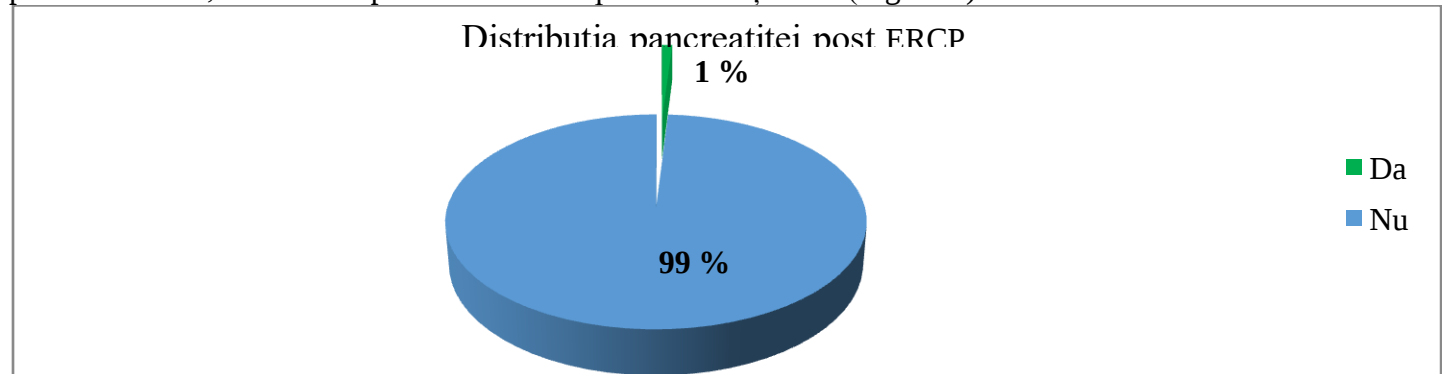


Figura 5 – Repartiția în funcție de apariția pancreatitei post ERCP.

În cadrul lotului studiat 75 % dintre pacienți (n = 63) au fost icterici (bilirubina > 2 mg / dl) iar 50 (59,5 %) au prezentat valori ale bilirubinei de peste 10 mg/dl la internare (Figura 6).

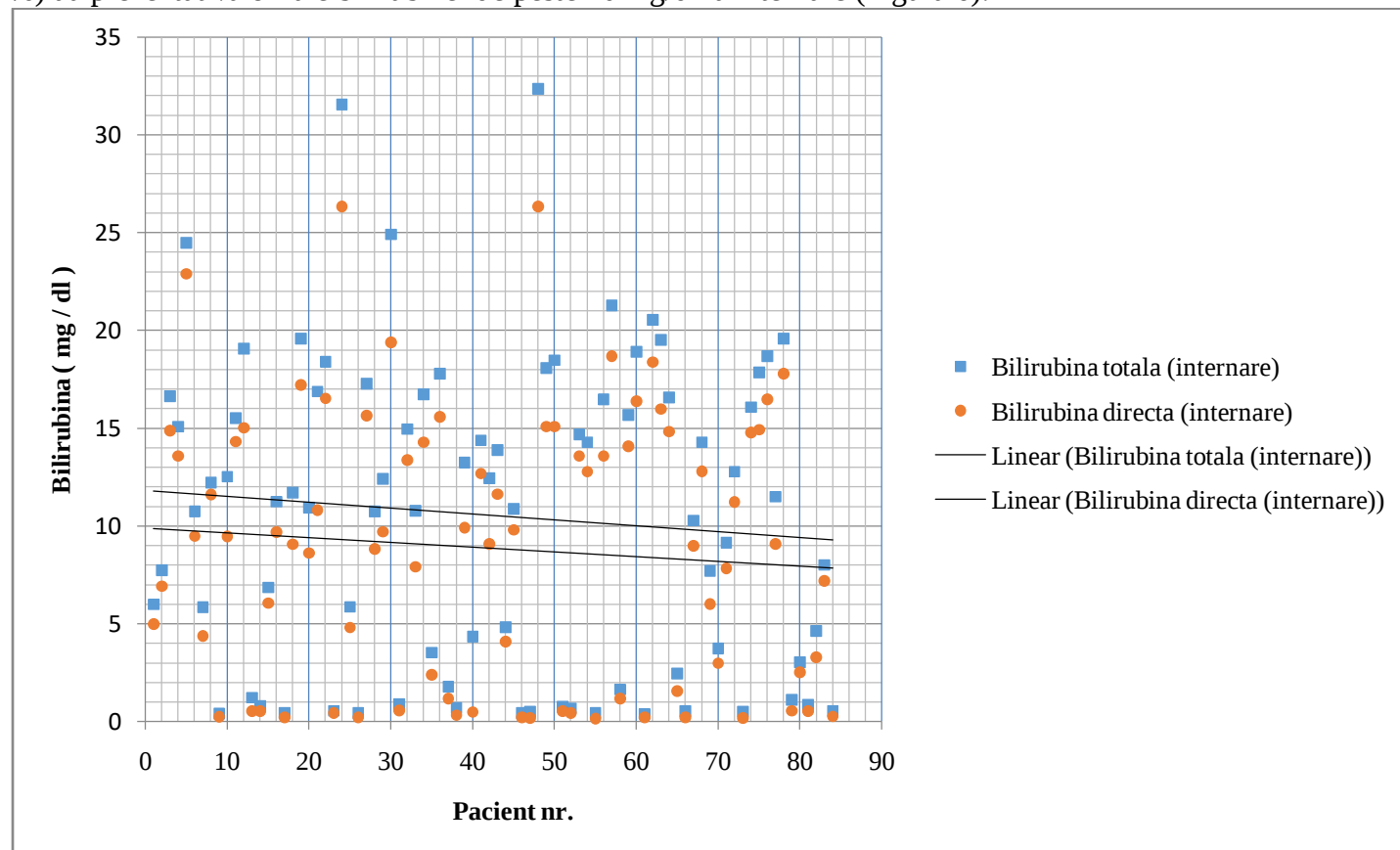


Figura 6– Distribuția valorilor bilirubinei totale și directe .

În loul studiat 35,7 % din pacienți (n = 30) au prezentat la internare valori ale albuminei $\leq 3,5$ g / dl, dar fără a se evidenția o corelație statistică între valoarea albuminei și apariția fistulelor anastomotice postoperatorii (Tabel 6). Nu am înregistrat în cadrul lotului studiat nici un caz cu valori albuminei peste limita superioară a laboratorului SCUB (5,5 g / dl).

Tabel 6 – Corelație între valoarea albuminei și complicațiilor postoperatorii .

Albumină (g / dl)		Complicații postoperatorii	Coeficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)
Minim	1,9	Fistulă pancreatică	-0.0877	0.42
Maxim	4,97	Fistulă gastro-jejunală	0.1423	0.19
Medie	3,72	Fistulă hepatico-jejunală	0.1220	0.26
Deviație standard	0,63			

În lotul studiat 31 % (n = 26) dintre pacienți au fost anemici (Hb < 12 g / dl la femei și la bărbați < 13,5 g / dl) , observându-se o corelație pozitiv semnificativ statistică în bolile non-neoplazice și fără semnificație statistică în caz de neoplazie (Tabel 7) . Nu am evidențiat nici o corelație statistică între valoarea Hb serice și adenocarcinomul ampular sau alte tipuri de neoplazii și carcinoame ce au impus duodenopancreatctomia .

Tabel 7 – Corelație între valoarea Hb serice preoperator și tipurile histopatologice .

Variabilă		Tip histopatologic	Coeficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)
Hb serică (g / dl)		ADK pancreatic ductal	-0.0863	0.43
Minim	5,8	ADK ampular	-0.0708	0.51
Maxim	17,3	ADK căbiliareextrahepatice de tip biliar	0.0009	0.99
Medie	12,72	Altecarcinoame	-0.0084	0.93
Deviație standard	1,69	Boli non-neoplazice	0.2197	0.04

Dimensiunea medie a formațiunilor tumorale a fost de 31 mm, cu valori ale CA 19.9 ridicate în 84,6 % din cazuri (n = 71). CEA a fost efectuat doar în 25 de cazuri (29,7 %) (Tabel 8).

Tabel 8 – Dimensiuni în mm ale tumorii și valorile markerilor tumorali CEA și CA 19.9 .

Dimensiune tumoră (mm)		CA 19.9		CEA	
Minim	5	Minim	1,4	Minim	0,75
Maxim	150	Maxim	18217	Maxim	11,54
Medie	31	Medie	572	Medie	2,71
Deviație standard	22,50	Deviație standard	2118,1	Deviație standard	2,42

Procedeul de reconstrucție preferat a fost Whipple standar în 76 cazuri (90 %). Pancreatectomia totală a fost efectuată în 3 cazuri iar în 5 cazuri am optat pentru o reconstrucție cu preservare de pilor de tip Traverso – Longmire (Figurile 7 și 8) .

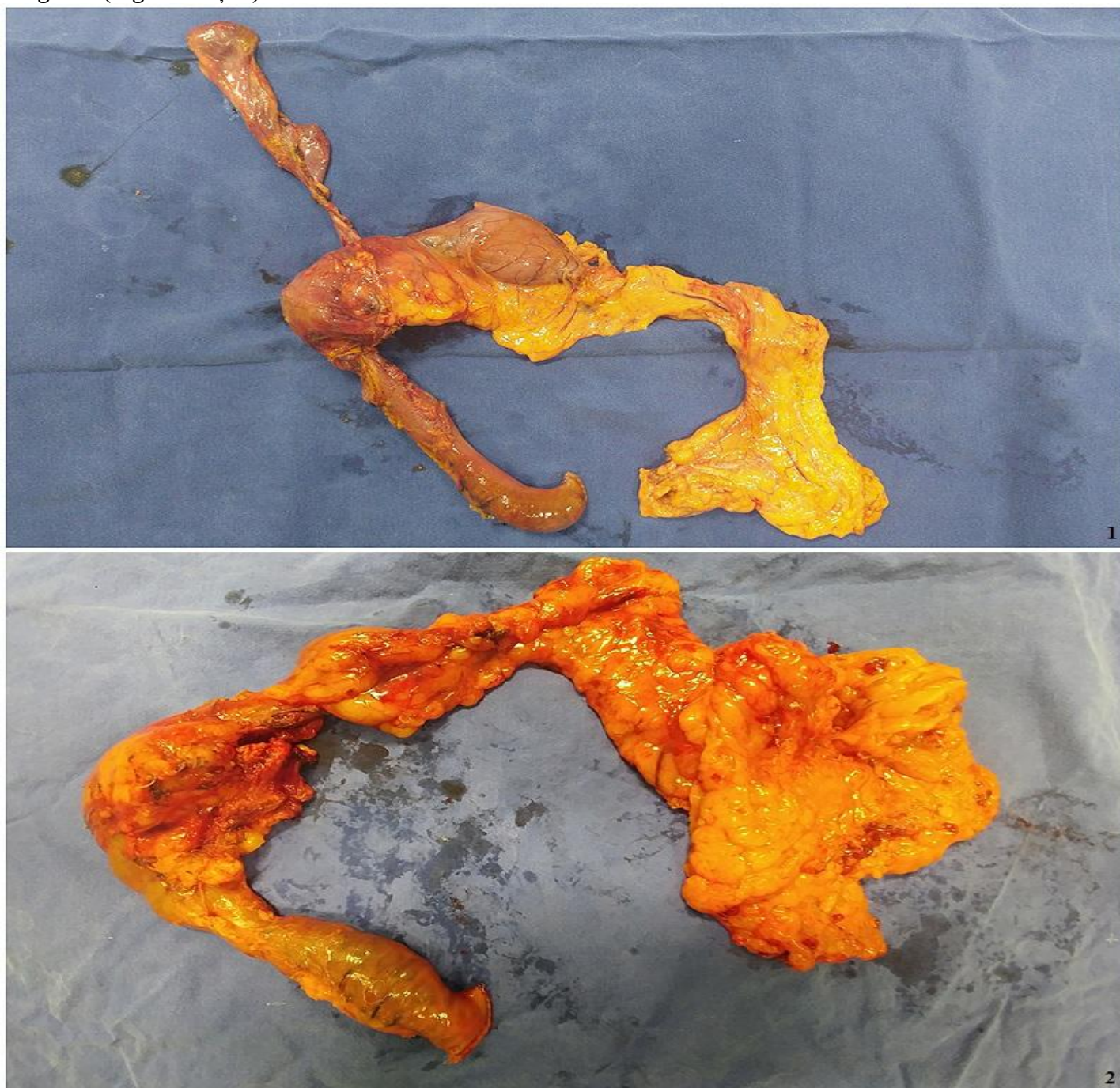


Figura 7 – Piese de rezecție Whipple standar (1) și Traverso – Longmire (2)

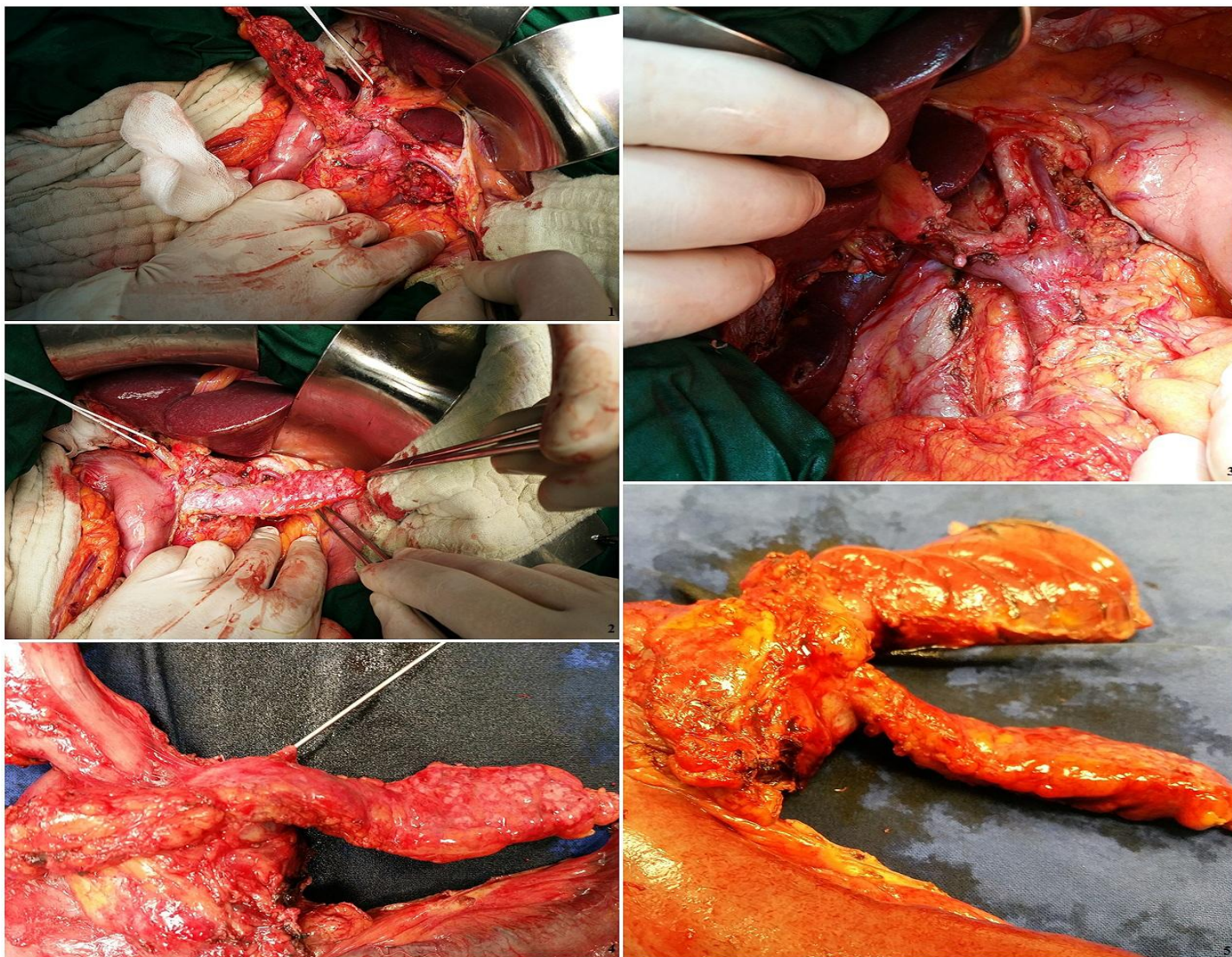


Figura 8 – Duodenopancreatectomie totală cu preservare de splină și limfadenectomie extinsă.

Indicațiile pentru duodenopancreatectomie au fost reprezentate de (Tabel 9) :

Tabel 9 -Indicațiile pentru duodenopancreatectomie

	Nr.	Procent
Cancer periampular	68	80,9 %
Pancreatic	45	53,6 %
Ampular	18	21,4 %
Cale biliară distală	4	4,7 %
Duoden	1	1,2 %
Pancreatită cronică	4	4,7 %
Neoplazie intraepitelială pancreatică	2	2,4 %
Pseudochist pancreatic	2	2,4 %
Chistadenom seros pancreatic	2	2,4 %
Displazie severă duodenală	1	1,2 %
Carcinom papilar CBP distal	1	1,2 %
Carcinom papilar mucinos intraductal	1	1,2 %
Adenom ampular cu grad de displazie înalt	1	1,2 %
Adenom tubulo-papilar de coledoc distal	1	1,2 %
Adenocarcinom colonic cu invazie pancreatico-duodenală	1	1,2 %
Total	84	100 %

Complicațiile postoperatorii întâlnite pe parcursul studiului au fost (Tabel 10):

Tabel 10 - 84 duodenopancreatectomii consecutive

	Nr.	Procent
Mortalitate	8	9,5 %
Morbiditate	44	52,4 %
Infecție plagă necomplicată	17	20,2 %
Fistulă pancreatică	13	15,5 %
Hemoragie extralumenală	13	15,5 %
Infecție urinară simpotmatică	11	13 %
Sindrom de evacuare gastrică întârziată	8	9,5 %
Hemoragie intralumenală	7	8,3 %
Fistulă hepatico-jejunală	5	5,9 %
Pneumonie	5	5,9 %
Fibrilația atrială	5	5,9 %
Sindrom diareic cu Clostridium difficile	5	5,9 %
Fistulă gastro-jejunală	4	4,7 %
Infecție de plagă complicată	4	4,7 %
Tromboembolism pulmonar	3	3,5 %
Insuficiență hepatică	3	3,5 %
Eviscerație	3	3,5 %
Tromboză venă portă	1	1,2 %
Tromboză arteră hepatică	1	1,2 %
Pancreatită acută	1	1,2 %
Fistulă limfatică	1	1,2 %
Infarct miocardic	1	1,2 %

Notă : 27 de pacienți au prezentat cel puțin 2 complicații

	Nr.	Procent
Relaparotomie		
Hemoragie extralumenală grad B și C	9	10,7 %
Fistulă pancreatică grad C cu abces peritoneal și sepsis	4	4,7 %
Fistulă hepatico-jejunală	4	4,7 %
Fistulă gastro-jejunală	3	3,5 %
Hemoragie intralumenală severă grad B	2	2,4 %
Eviscerație	1	1,2 %
Fistulă limfatică cu colecție suprainfectată	1	1,2 %
Total	24	28,5 %

Notă - 4 pacienții au necesitat două reintervenții chirurgicale astfel :

Pacient 1 – fistulă hepatico-jejunală (1) și hemoperitoneu grad C prin eroziune arteră hepatică (2)

Pacient 2 – hemoperitoneu grad C prin eroziune bont arteră gastroduodenală ligaturată secundar unei fistule pancreatice grad C (1) și fistulă gastro-jejunală (2)

Pacient 3 – hemoperitoneu grad B prin derapare ligatură venă colaterală porței (1) și fistulă pancreatică grad C cu abces peritoneal și sepsis (2)

Pacient 4 – fistulă pancreatică grad C cu abces peritoneal (1) și hemoperitoneu grad C prin eroziune venă splenică (2)

Tabel 11

Complicații totale și cele mai frecvente conform încadrării în scala de severitate Clavien - Dindo

Morbiditate generală			Complicație				
Grad	n	%	Infecții*	Hemoragie	Fistulă pancreatică	DGE	Cardio-pulmonare
I	7	8,4	17	1	0	0	0
II	11	13,1	15	1	7	8	9
IIIa	5	5,9	0	5	0	0	0
IIIb	12	14,3	1	1	0	0	0
IVa	1	1,2	0	0	0	0	1
IVb	0	-	0	0	0	0	0
V	8	9,5	4	10	6	0	5
Total (% din 84 de pacienți)	44	52,4	37(44%)	18(21,4%)	13(15,4%)	8(9,5%)	15(17,8%)

* indică infecțiile urinare, de plagă sau colecțiile intra-abdominale suprainfectate

Patruzeci de pacienți (n=40) nu au prezentat nici un fel de complicație, rezultând o morbiditate generală de 52,4 %, cu rate similare cu cele raportate în centrele terțiare. Douăzeci și șapte (n=27) de pacienți au prezentat minim 2 complicații postoperatorii. Asimetria gradelor de severitate cu mai multe incidente postoperatorii încadrate în clasa IIIb față de IIIa poate fi explicată prin lipsa practicării de rutină până în 2015 în centrul nostru de intervenții radiologice de tip drenaj percutanat în momentul depistării complicațiilor abdominale cu potențial septic , evitându-se astfel și leziunile hemoragice severe cu potențial vital ce pot apare datorită proceselor septice, precum și eșecului terapeutic al angiografiei datorită severității lezionale.

Timpul operator a fost în medie de 196 min $\pm$ 28,77 min (cu limite situate între 150 min și 310 min), scăzând pe parcursul studiului datorită omogenității echipei chirurgicale, dar fără semnificație statistică (p = 0.08) (Figura 9) .

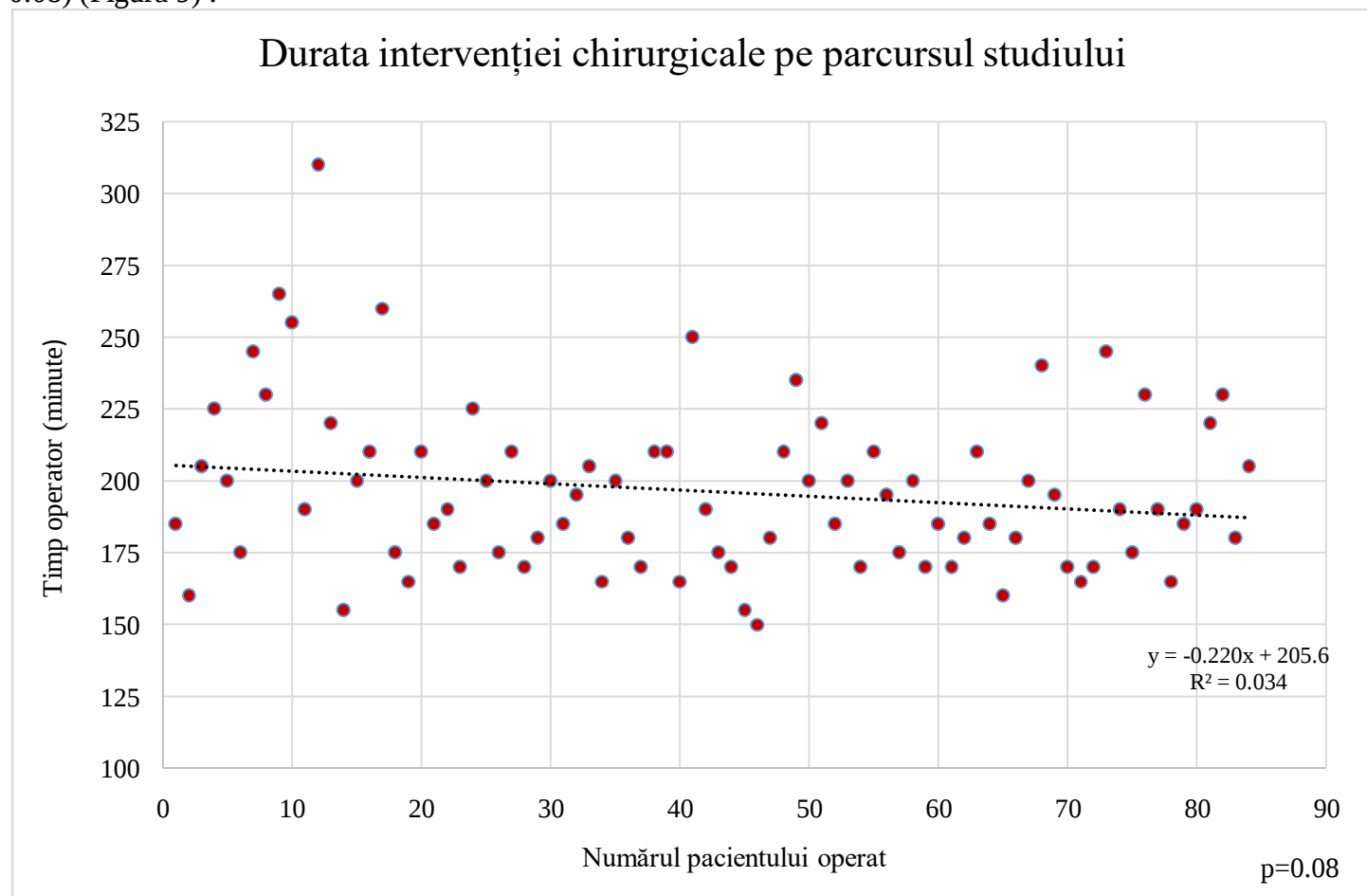


Figura 9 – Durata intervențiilor chirurgicale .

În mod similar, am observat că pierderile sangvine intraoperatorii au scăzut pe parcursul studiului datorită omogenității echipei chirurgicale, dar fără semnificație statistică ($p = 0.37$), cu limite cuprinse între 50 ml și 1200 ml sânge, cu o medie de 197 ml sânge /operație (Figura 10) .

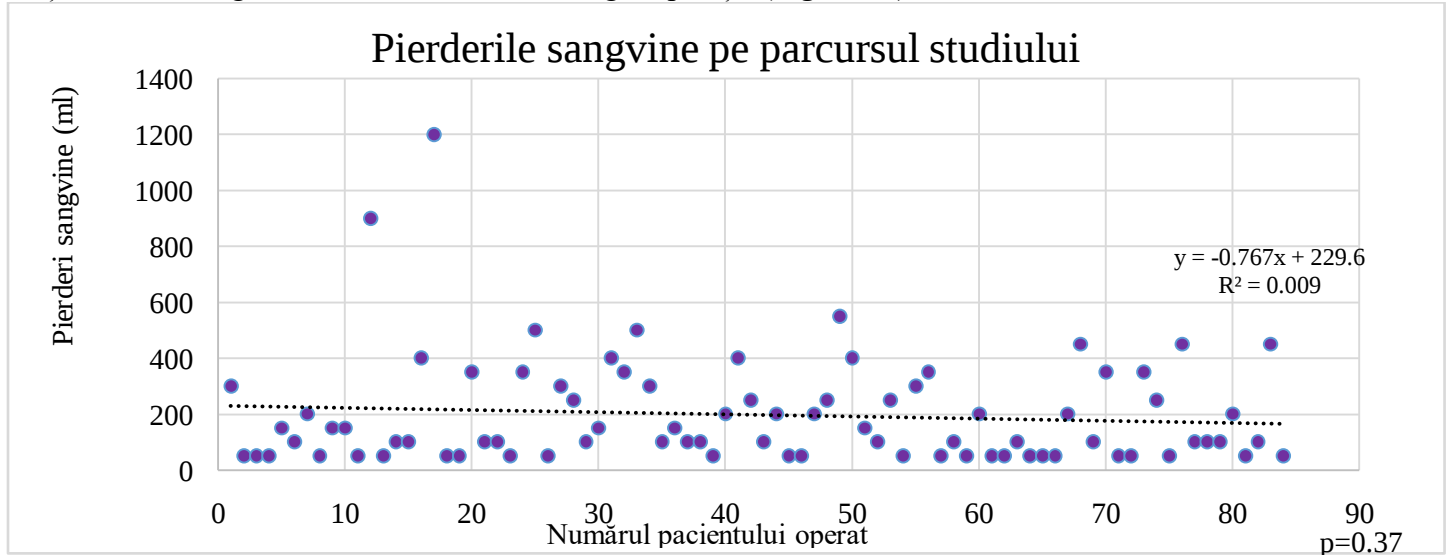


Figura 10 – Pierderile sangvine intraoperatorii .

Rezecțiile multiviscerale au fost practicate în 6 % din cazuri ($n = 5$) (Figura 11) :

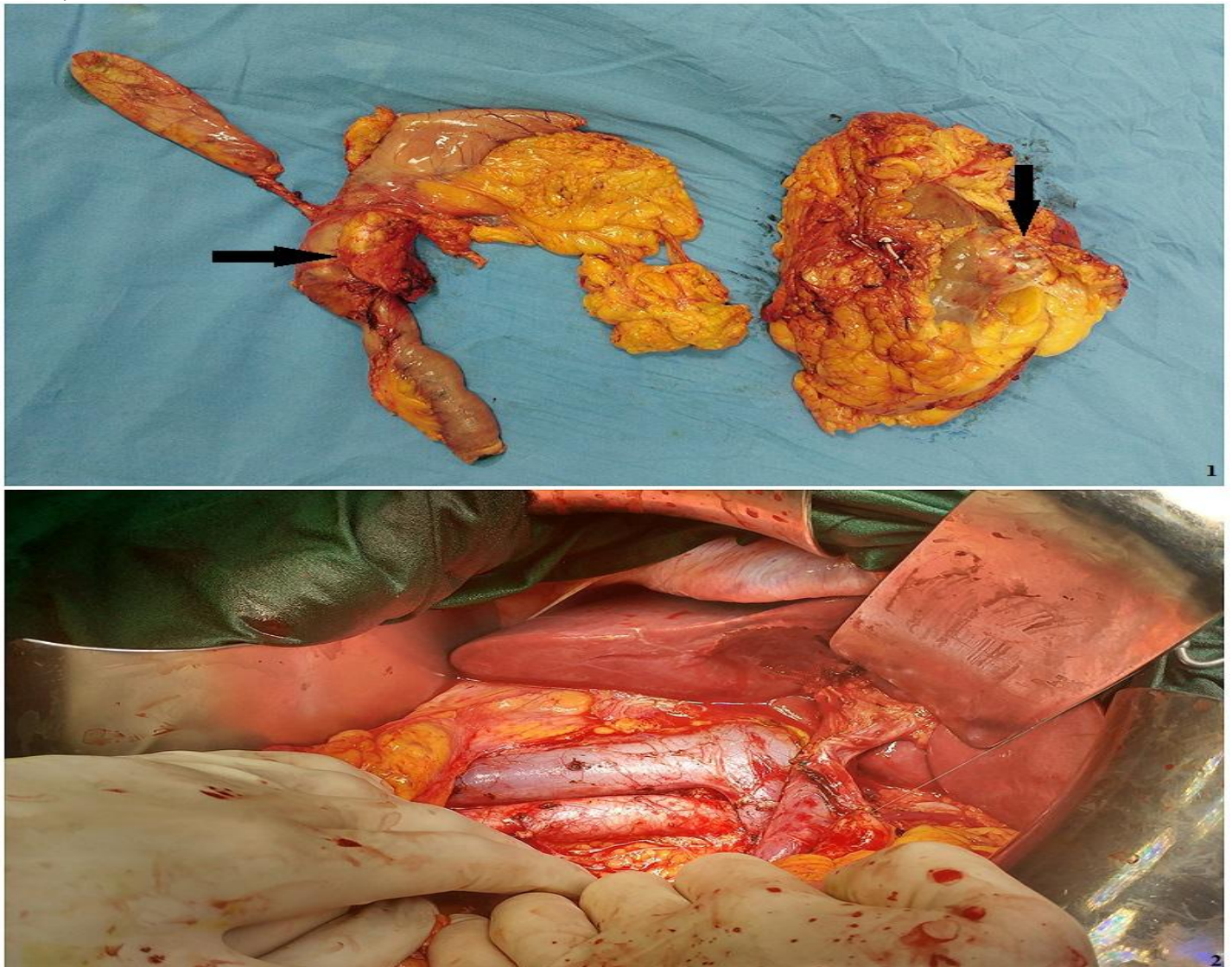


Figura 11 – Rezecție Whipple cu nefrectomie stângă și limfadenectomie extinsă .

Zece pacienți (n = 10 , 12 %) au necesitat rafie de venă portă iar în 9,5 % (n = 8) din cazuri ne-am confruntat cu accidente hemoragice intraoperatorii, după cum urmează (Tabel 12) :

Tabel 12 – Accidente hemoragice intraoperatorii și atitudine terapeutică .

Pacient	Leziune	Atitudine terapeutică
1	Venă cavă inferioară	Rafie cu monofilament 5.0
2	Arteră hepatică comună	Rafie cu monofilament 5.0
3	Arteră renală dreaptă	Rafie cu monofilament 5.0
4	Leziune portă	Rafie cu monofilament 5.0
5	Leziune venă mezenterică superioară	Rafie cu monofilament 5.0
6	Leziune venă mezenterică superioară și portă	Protezare cu Dacron
7	Arteră hepatică proprie	Anastomoză T-T cu monofilament 6.0
8	Venă renală stângă	Rafie cu monofilament 5.0

Rezecția și anastomoza venei porte a fost realizată în următoarele situații (Tabel 13) :

Tabel 13– Analiza pacienților cu rezecție de venă portă .

Pacient	Leziune	Atitudine	Complicații	Evoluție
1	Tumora cap pancreas cu invazie de venă portă	Anastomoză monofilament 6.0	Eviscerație	Favorabilă
2	Tumora colon cu invazie duodeno-pancreatică și portă	Anastomoză monofilament 6.0	CID. Hemoragie extralumenală grad B	Favorabilă
3	Ampulom Vaterian. Leziune intraoperatorie VMS și portă	Protezare Dacron	Ischemie hepatică reversibilă	Favorabilă

Metoda noastră standard de reconstrucție după o rezecție tip Whipple constă în realizarea unei anastomoze pancreatico-jejunală în dublu plan a bontului pancreatic restant de tip “duct-to-mucosa”, apoi la 6-10 cm distanță de anastomoza pancreatico-enterică realizăm anastomoza hepatico-jejunală, cu ansa jejunală trecută și fixată transmezocolic. Ulterior, la 45-50 cm de anastomoza biliară, realizăm anastomoza gastro-jejunală antecolică mecanică cu ajutorul staplerului liniar tip GIA, cu sutura tip surjet împiedicat a breșei anterioare anastomotice cu fir monofilament neresorbabil 3.0. Sondele nazo-jejunală de alimentație și nazo-gastrică sunt ghidate intraoperator și ulterior cusute la septul nazal .

În toate cele 84 de cazuri am ligaturat la origine artera gastro-duodenală.

Toți cei 84 de pacienți incluși în studiu au primit preoperator doză profilactică de antibiotic (cefalosporină de generația II sau III), heparină cu greutate moleculară mică și au fost supuși pregătirii mecanice a colonului cu Fortrans.

Anastomoza hepatico-jejunală a fost realizată în manieră termino-laterală, cu fire separate sau surjet, fără a fi evidențiată o corelație statistică între tipul suturii și apariția fistulei anastomotice ($r = 0.029$, $p = 0.79$) (Tabel 14).

Tabel 14 – Detalii anastomoză hepatico-jejunală .

Detalii anastomoză	Nr.	Frecvență	Fistule
Fire separate monofilament neresorbabil 4.0 *	18	21,4 %	
Fire separate monofilament neresorbabil 4.0 pe tutore hepatico-jejunal	1	1,2 %	
Fire separate monofilament neresorbabil 3.0 (indisponibilitate fir 4.0)	2	2,4 %	
Surjet monofilaent neresorbabil 4.0 cu 2 ace	63	75 %	
Total	84	100 %	5

* efectuată la pacienți cu diametrul CBP < 0,8 - 1 cm cu imposibilitatea tehnică a anastomozei surjet sau în caz de colangită cu fibroză pe stent biliar

Anastomoza pancreatico-enterică a fost realizată în dublu plan , termino-lateral, de tip "duct-to-mucosa" la toți cei 81 pacienți incluși în studiu (3 cazuri de pancreatctomie totală), cu dimensiune medie a Wirsung-ului de 5 mm și cu o consistență moale a pancreasului corelată semnificativ statistic cu apariția fistulei pancreatice postoperatorii (Tabel 15) .

Tabel 15 – Detalii anastomoză pancreatico – enterică .

Detalii anastomoză		Nr.	Textură pancreas	Nr.
Plan anterior și posterior	Monofilament neresorbabil 4.0 surjet	81 (100 %)		
Duct-to-mucosa	Monofilament neresorbabil 5.0 4 fire	61 (75,3 %)	Normală	52 (61,9 %)
	Monofilament neresorbabil 5.0 6 fire	17 (21 %)	Moale	18 (21,4 %)
	Monofilament neresorbabil 4.0 4 fire	2 (2,5 %)	Dură	11 (13,1 %)
	Monofilament neresorbabil 5.0 8 fire	1 (1,2 %)	Friabilă	3 (3,6 %)
Stent pancreatic	Branulă plastic *	11 (13,5 %)	Total	84 (100 %)

* decizie luată intraoperator, pentru Wirsung sub 2-3 mm sau consistență moale / friabilă a glandei

Corelație între dimensiunea Wirsung-ului, consistența pancreasului și fistula pancreatică

Wirsung (mm)		Dimensiune Wirsung / consistența pancreasului	Coefficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)
Minim	1	Wirsung ≤ 3 mm	-0.1615	0.13
Maxim	10	Textură dură	-0.1661	0.12
Medie	5	Textură normală	-0.0710	0.51
Deviație	1,63	Textură moale	0.2578	0.01

În subgrupul pacienților cu fistulă pancreatică am identificat 13 cazuri, cu apariția fistulei în medie în ziua 7 postoperator și închidere în medie în ziua 26 postoperator. Șase pacienți (n = 6) au necesitat relaparotomie pentru complicații septice sau hemoragice secundare fistulei, rezultând o mortalitate asociată fistulei pancreatice de 23,1 % (n=3) (Tabel 16 și 17).

Tabel 16– Caracteristici pacienți cu fistulă pancreatică .

Zi diagnostic		Zi închidere		Amilază dren (UI)		Leucocite (mm ³)		CT		Sandostatin	
Minim	3	Minim	11	Minim	519	Minim	4960	Da	Nu	Da	Nu
Maxim	15	Maxim	62	Maxim	72000	Maxim	20000	11	2	13	0
Medie	7	Medie	26	Medie	15294	Medie	14040	Grad fistulă			
Deviație standard	3,3	Deviație standard	16,9	Deviație standard	18341	Deviație standard	4434,5	B – 8 cazuri		C – 5 cazuri	

Tabel 17 – Relaparotomii pentru complicații secundare fistulei pancreatice .

Pacient	Ziua / grad	Zi reintervenție	Leziune asociată	Evoluție
1	6 / C	1) 8 2) 13	1) Erodare arteră gastroduodenală 2) Fistulă gasto-jejunală și pancreatică	Deces (z 25)
2	15 / C	29	Dehiscență tranșă anterioară anastomoză	Favorabilă
3	5 / B	9	Erodare arteră hepatică comună	Favorabilă
4	8 / B	10	Erodare arteră gastroduodenală	Deces (z 14)
5	3 / C	4	Abces interhepato-gastric	Favorabilă
6	6 / C	1) 35 2) 41	1) Abces peritoneal 2) Erodare venă splenică	Deces (z 127)

Am observat o corelație negativă semnificativă statistic ($p = 0.006$) între dimensiunea tumorii și apariția fistulei pancreatice, adică tumorile mai mici de 1 cm sunt cele care „produc” fistule pancreatice (Tabel 18) .

Tabel 18 – Factori care au influențat apariția fistulei pancreatice .

Constante pacient	Coeфициent de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)
Dimensiune tumoră < 15mm	-0.2918	0.006
Bilirubina totală la internare	0.0708	0.51
Bilirubina directă la internare	0.0545	0.62
Albumina la internare	-0.0877	0.42
Dimensiune Wirsung	-0.1615	0.13

Anastomoza gastro-jejunală a fost efectuată în 94 % ($n = 79$) din cazuri cu stapler liniar tip GIA cu dimensiuni de 45, 60 și 80 mm și cu cartuș cu agrafe de 3,8 mm sau 4, 8 mm . În cele 5 cazuri la care reconstrucția a fost de tip Traverso – Longmire, anastomoza a fost realizată prin sutură surjet cu fir monofilament neresorbabil 3.0 (Tabel 19) .

Tabel 19 – Tipul de stapler și cartuș folosit pentru anastomoza gastro-jejunală .

Stapler	Frecvență	Procent (%)	Cartuș	Frecvență	Procent
GIA 45	9	10,7 %	Albastru (3,8mm)	7	8,3 %
GIA 60	54	64,3 %	Verde (4, 8 mm)	72	85,7 %
GIA 80	16	6 %			

Hemoperitoneul postoperator a fost întâlnit în 15,4 % din cazuri ($n = 13$) , cu o medie de apariție a hemoragiei santinelă și ulterior a hemoragiei severe în ziua 9 postoperator (Figura 12) .

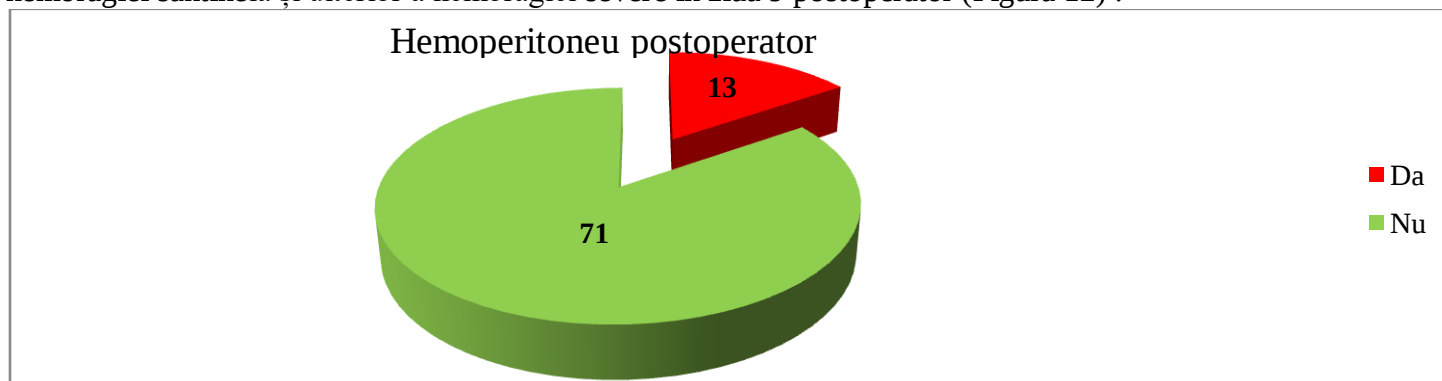


Figura 12– Repartiția pacienților în funcție de prezența hemoragiei extralumenale .

Hemoragia extraluminală severă per primam (scădere a hemoglobinei de peste 3 g /dl) a fost prezentă la 8 pacienți, în timp ce 38,4 % din cazuri (5 pacienți) au fost reprezentate de hemoragia moderată (scădere a hemoglobinei de mai puțin de 3 g / dl), cu reducere de sub 1 g / dl într-un singur caz (Figura 13).

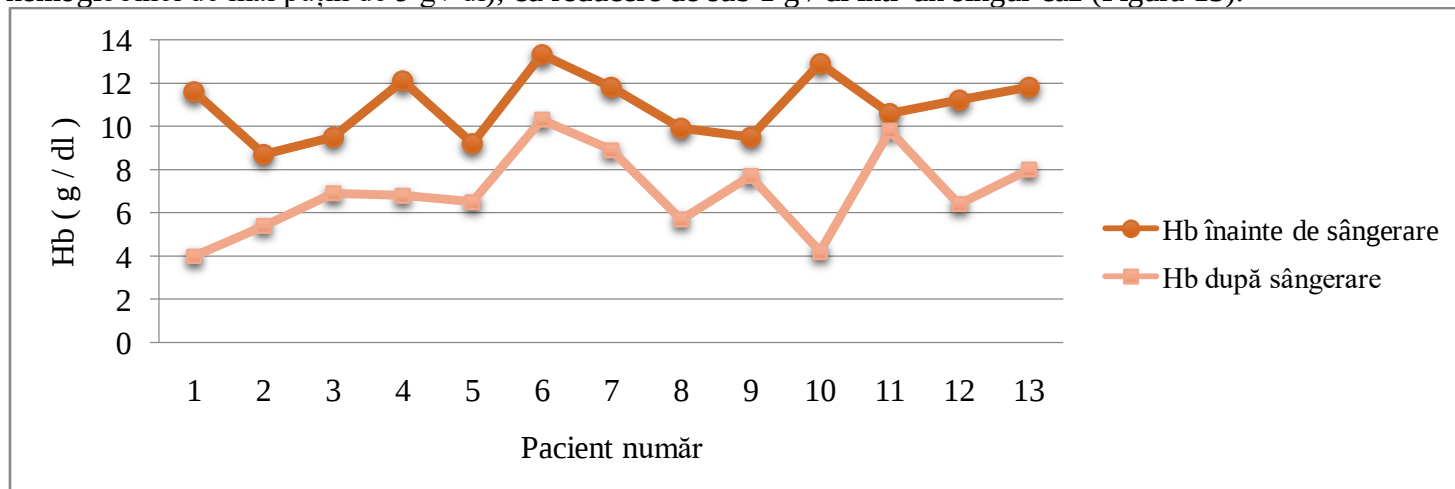


Figura 13 – Nivelurile Hb serice înainte și după hemoragia extraluminală .

Mortalitatea ajustată asociată cu hemoragia extralumenală a fost de 23,07 % (n = 3), cu succes terapeutic pentru 10 pacienți (76,9 %). În cadrul subgrupului studiat s-au înregistrat 3 decesedatoare șocului hemoragic a căror leziune concomitentă a fost reprezentată de fistula pancreatică grad C în procent de 75 % (3 din cele 4 decese) și de fistula biliară în 25 % din cazuri (n=1)(Tabel 20) .Angiografia a fost folosită în 5 cazuri din totalul de 13 din subgrupul cu hemoragie extralumenală , cu documentarea sângerării dar cu eșec terapeutic prin lipsa disponibilității de microsfele în vederea embolizării surselor arteriale cu debit mare ce au cauzat sângerarea. Sângerarea a peristat după folosirea mijloacelor convenționale de embolizare.

Tabel 20 – Cauze deces pacienți subgrup hemoragie extralumenală .

Pacient	Grad hemoragie	Relaparotomie (Da (sursă) / Nu)	Complicații asociate	Evoluție
1	C	Da Gastroduodenală	Fistulă pancreatică grad C	Deces
2	C	Da Ram drept hepatică proprie	1) Hemoragie intralumenală 2) Fistulă hepatico-jejunală	MSOF Deces
3	C	Da Gastroduodenală	Fistulă pancreatică grad C	Deces
4	B	Nu Probabil colaterală venoasă	1) Hemoragie intralumenală 2) Sindrom Mendelson cu bronhopneumonie severă	Sepsis. ARDS Deces
5	C	Da Vena splenică	Fistulă pancreatică grad C	Deces

Notă : pacientul 4, cu hemoragie extralumenală grad B,a decedat datorită complicațiilor asociate hemoragiei intralumenale iar pacientul 5 datorită unei bronhopneumonii în ziua 127 postoperator

77 % din cazuri (n = 10) au necesitat relaparotomie datorită hemoragiei severe precoce sau tardivă, cu deteriorare clinică și a statusului hemodinamic . Rata relaparotomiei pentru sângerarea corelată cu prezența fistulei pancreatice a fost de 40 % (n = 4) (Tabel 21) .

Tabel 21 – Caracteristici pacienți cu hemoragie extralumenală .

Hemoragia santinelă		Debut			Grad hemoragie		Fistulă pancreatică	
Minim	0	Precoce*	Intermediar*	Tardiv*	B	C	Da / Grad	Nu
Maxim	41	1	4	8	7	6	4 / C	9
Medie	9	*Precoce = sub 24 ore. Tardiv = peste 5 zile . Intermediar = între 24 de ore și 5 zile .					Relaparotomie	
Deviație standard	10,9						4 pacienți	

Leziunile descoperite intraoperator au avut în 80 % din cazuri (n = 8) sursă arterială , cu preponderența erodării bontului arterei gastroduodenale ligaturate (Figura 14).

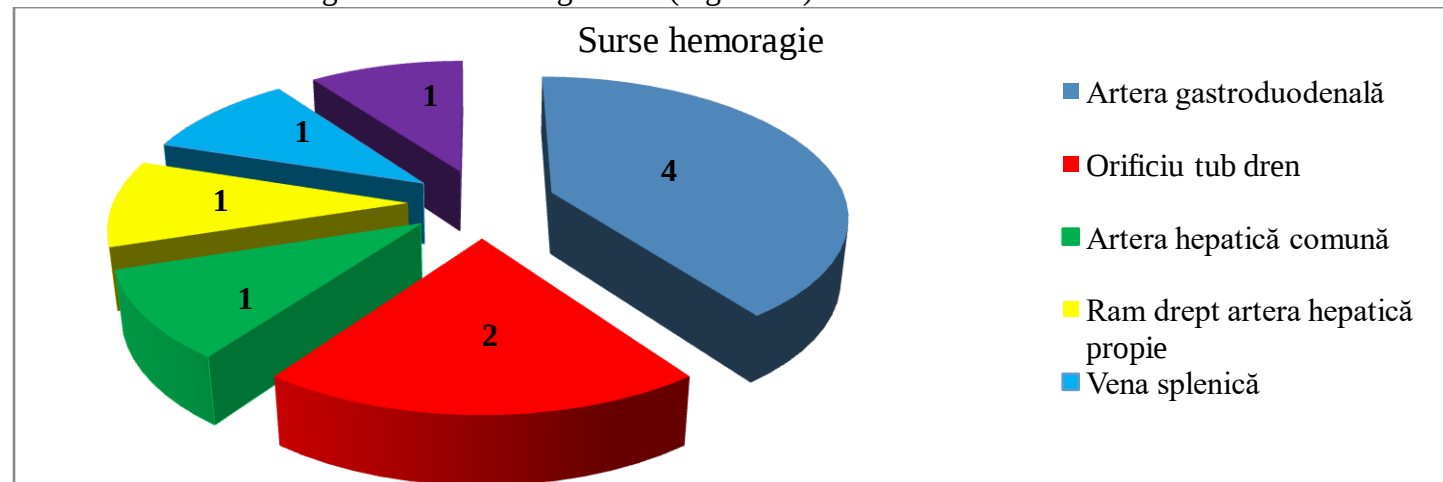


Figura 14 – Distribuția surselor de hemoragie extralumenală .

La pacienții cu hemoperitoneu s-au administrat mai multe unități MER , cu corelație înalt semnificativă statistic (limite între 1 și 15 unități de masă eritocitară) ($r=0.3771$, $p=0.0004$).

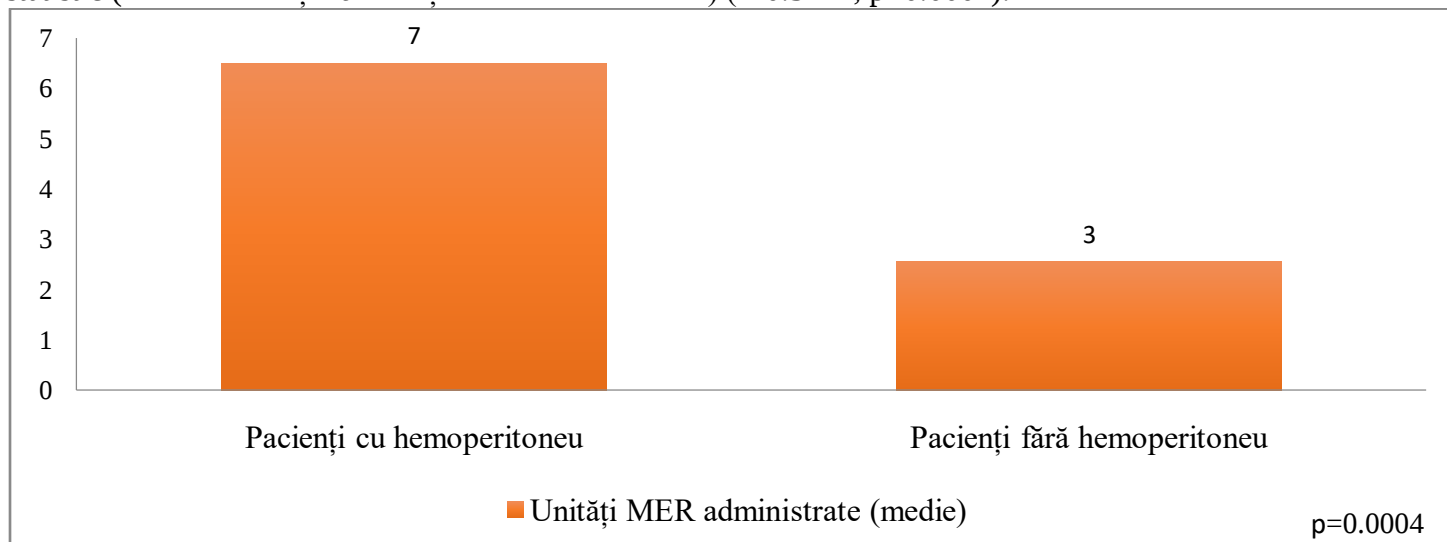


Figura 15 - Sânge administrat la cei cu hemoragie vs. fără hemoragie .

Prevalența globală a hemoragiei postpancreatectomie în cadrul întregului grup de studiu a fost de 21,42 % ($n = 18$), doi pacienți prezentând atât hemoragie intra cât și extralumenală. Hemoragia extralumenală, prezentă datorită erodării ramului drept al arterei hepatice în ziua 16 postoperator secundară unei fistule hepatico-jejunale într-un caz și prin sângerare difuză venoasă retroperitoneală în cel de-al doilea caz, nu a apărut concomitent cu sângerarea gastrointestinală. Hemoragia intralumenală a fost prezentă în 8,33 % din cazuri ($n = 7$), neînregistrându-se cazuri de sângerare de la nivelul anastomozelor biliară sau pancreatică, în consecință hemoragia precoce sau tardivă de la nivelul anastomozei gastro-jejunale reprezentând singura cauză. Nu ne-am întâlnit cu sângerări intraoperatorii ale anastomozei, dar toate cele șapte cazuri au prezentat sângerare arterială în perioada postoperatorie imediată sau tardivă (Figura 16) .

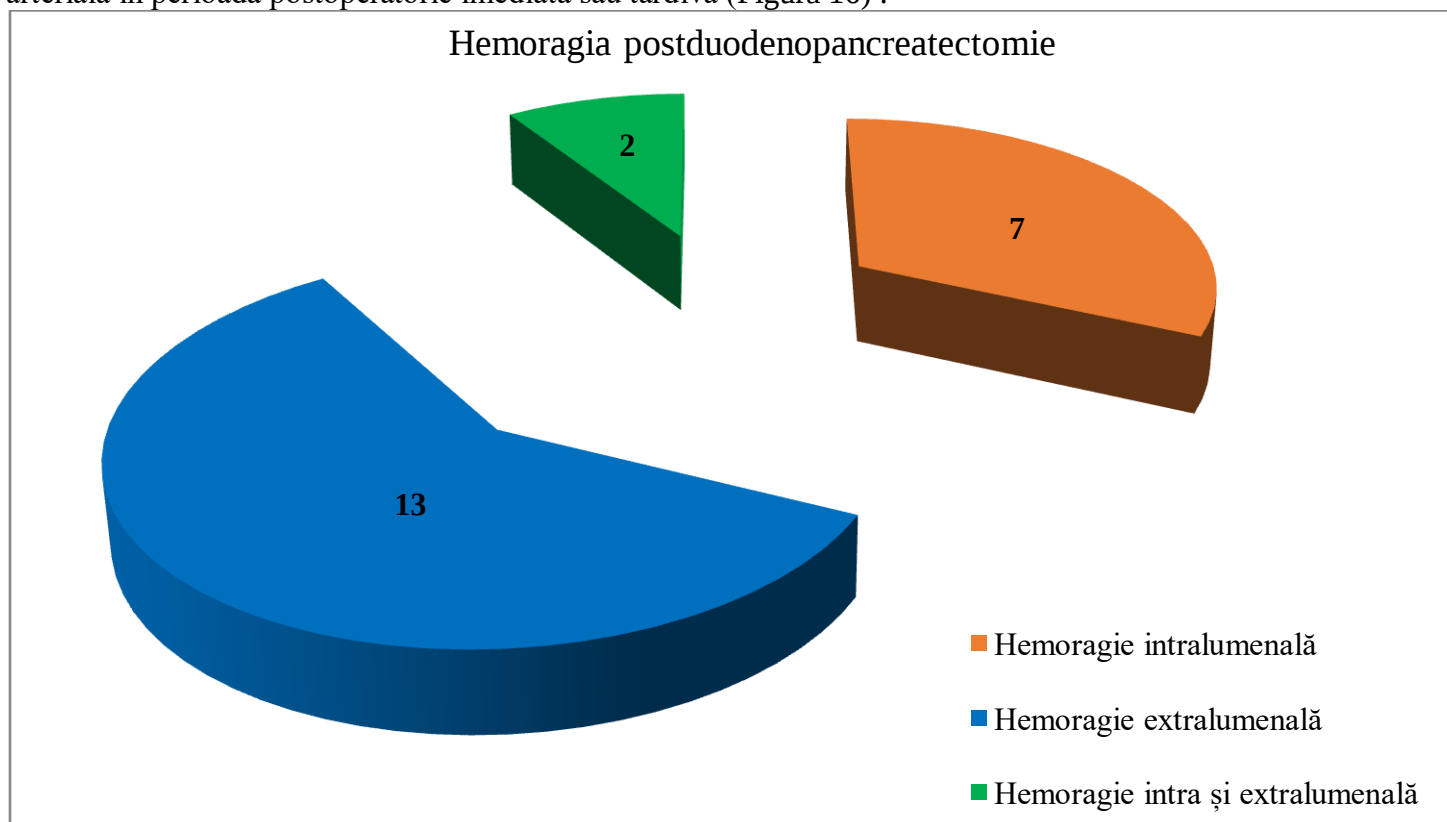


Figura 16 – Repartiția cazurilor de hemoragie postduodenopancreatectomie .

Hemoragia intralumenală severă per primam (scădere a hemoglobinei de peste 3 g /dl) a fost prezentă la 2 pacienți, în timp ce 71,5 % din cazuri (5 pacienți) au fost reprezentate de hemoragia moderată (scădere a hemoglobinei de mai puțin de 3 g / dl), cu reducere de sub 1,5 g / dl în două cazuri (Figura 17).

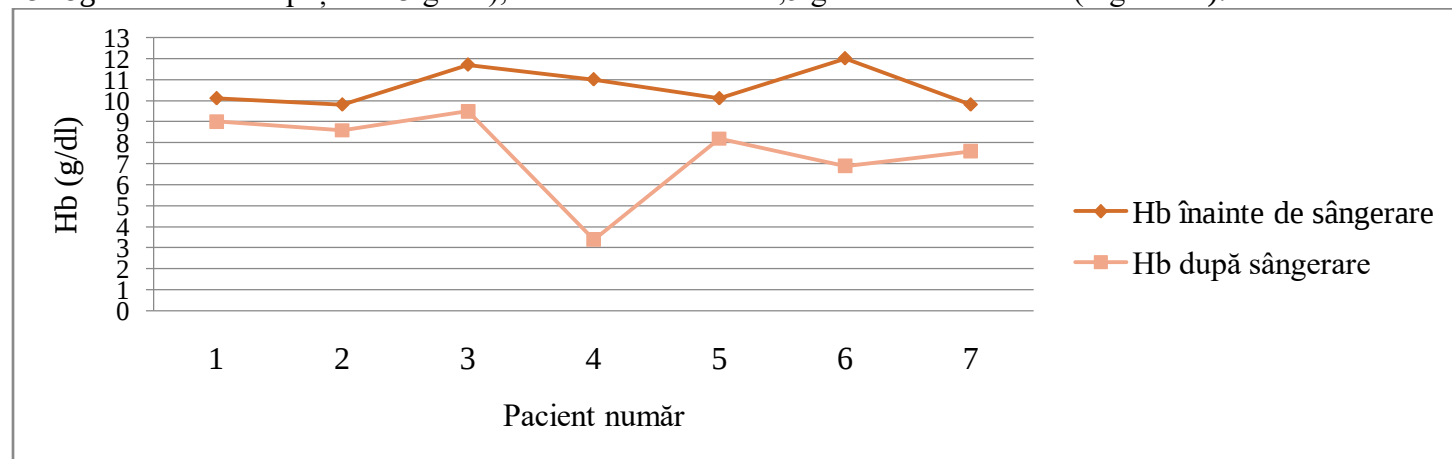


Figura 17 - Valorile Hb serice înainte și după debutul hemoragiei pe fiecare caz .

Șase pacienți (n = 6) au necesitat management intervențional endoscopic iar 2 reintervenție chirurgicală prin laparotomie de urgență , cu eșec al tratamentului conservator și hemoragie activă arterială a mucoasei jejunale dintre capsule de staplare mecanică (Tabel 22) .

Tabel 22 – Caracteristicile pacienților cu hemoragie intralumenală (22)

Pacient	ZPO	Severitate	Grad (ISGPS)	IPP	Endoscopie	Hemoragie santinelă	Relaparotomie
1	8	Moderată	B	200 mg	Nu	Nu	Nu
2	1	Moderată	B	200 mg	Adrenalină – eșec	Nu	Da*
3	2	Moderată	B	200 mg	Adrenalină	Nu	Nu
4**	6	Severă	C	200 mg	Adrenalină, Hemoclipuri	Nu	Nu
5**	4	Moderată	B	200 mg	Adrenalină, Hemoclipuri	Nu	Nu
6	0	Severă	B	200 mg	Adrenalină, Hemoclipuri – eșec	Da	Da
7**	6	Moderată	B	200 mg	Adrenalină, Hemoclipuri	Da	Nu

* Relaparotomie decisă la patul pacientului, datorită hipotensiunii severe și resângerei post endoscopie cu viză terapeutică și injectare de adrenalină

** Hemoragie oprită după repetarea endoscopiei terapeutice

ZPO = zi postoperatorie de diagnostic, IPP = doză de inhibitori de pompă de protoni pe 24 de ore

ISGPS = Grupul Internațional de Studiu pentru Chirurgia Pancreatică

Mortalitatea ajustată asociată cu hemoragia gastrointestinală a fost de 14,3 % (1 din 7), cu succes terapeutic pentru 6 pacienți (85,7 %). În cadrul subgrupului studiat s-au înregistrat 2 decese, doar unul corelat direct cu sângerea intralumenală (Tabel 23) .

Tabel 23 – Cauzele decesului în subgrupul cu hemoragie intralumenală .

Pacient	Grad hemoragie	Complicații	Cauză deces
1	B	Sindrom Mendelson (bilă și sânge) (ziua 7 PO)	Bronhopneumonie severă. Sepsis. ARDS
2	C	Fistulă hepatico - jejunală	Șoc hemoragic - ram drept arteră hepatică proprie

Am observat o corelație semnificativă statistic între valoarea bilirubinei directe preoperator și apariția hemoragiei intralumenale ($p=0.001$), concluzionând că pacienții cu o bilirubină directă mai mare preoperator au tendința de a prezenta episoade de HDS postoperator. Toți pacienții au fost icterici, cu niveluri ale bilirubinei totale de peste 10 mg / dl în 71,4 % din cazuri ($n = 5$), și cu valori între 6,07 mg și 19,42 mg și o valoare medie de 10,1 mg a bilirubinei directe preoperator (Tabel 24)

Tabel 24 – Corelații factori de risc pentru hemoragia intralumenală .

Constante biologice	Coefficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)	Bilirubină directă preoperator (mg / dl)	
Bilirubina totală la internare	0.0883	0.42	Minim	6,07
Bilirubina directă la internare	0.0550	0.61	Maxim	19,42
Hemoglobina la internare	-0.0644	0.55	Medie	10,1
Bilirubina directă preoperator	0.3384	0.001	Deviație standard	4,29

Necesarul transfuzional la pacienții din subgrupul cu hemoragie postpancreatectomie a fost de 8 unități de masă eritrocitară (limite între 1 și 22 unități) și 6 de plasmă proaspăt congelată (cu variații între 0 și 19 unități) (Figura 18) .

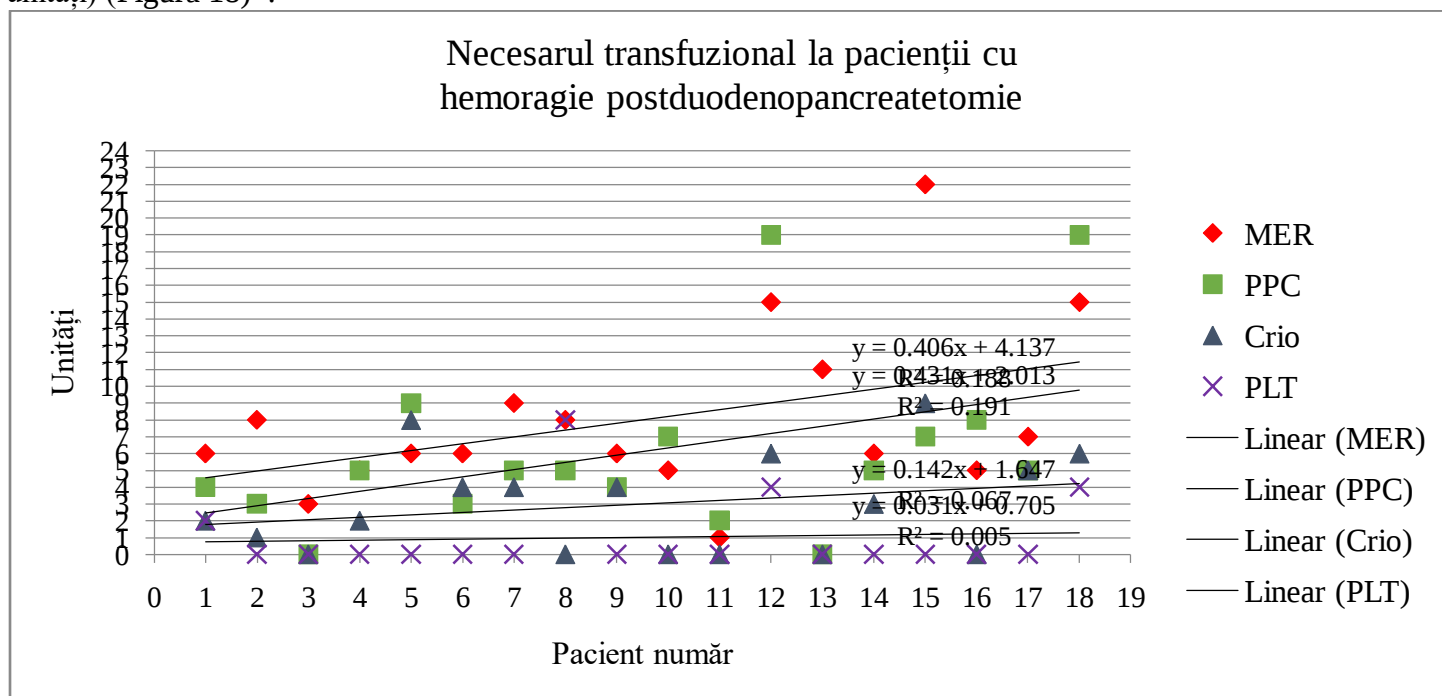


Figura 18 – Necesarul transfuzional la subgrupul cu hemoragie post pancreatectomie.

Sindromul de evacuare gastrică întârziată a fost întâlnit în 10 % din cazuri ($n = 8$), 5 pacienți prezentând gradul B (Figura 19) .

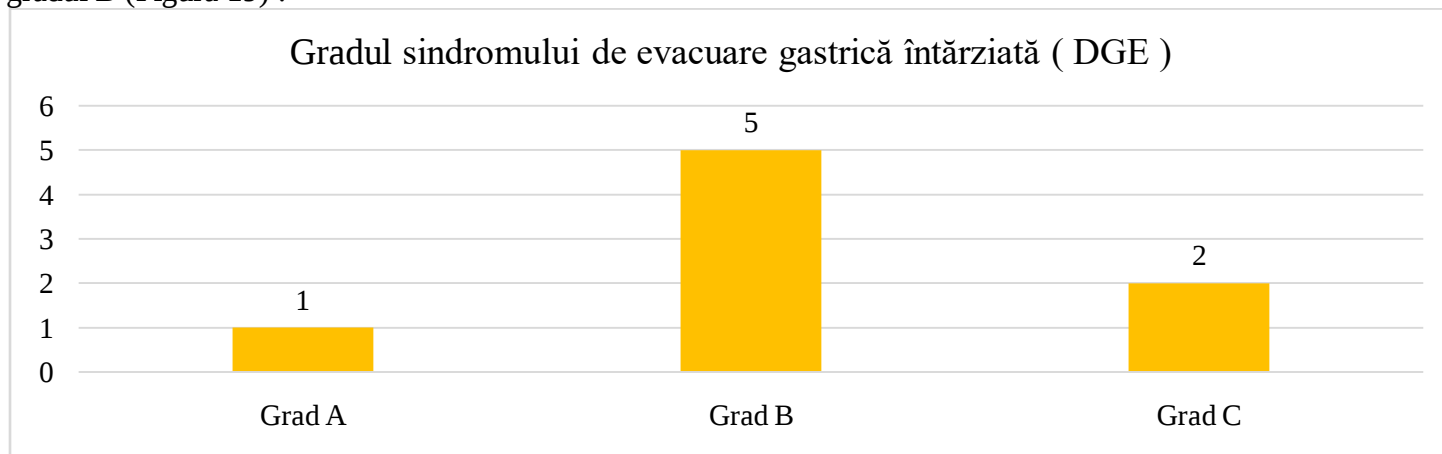


Figura 19 – Distribuția pacienților în funcție de gradul DGE .

Pacienții au necesitat în medie 12 zile de tratament farmacologic, trei dintre pacienții din subgrupul cu sindrom de evacuare gastrică întârziată fiind diagnosticați inițial cu fistulă pancreatică. Un pacient din acest subgrup a decedat în ziua 127 postoperator datorită complicațiilor legate de fistula pancreatică grad C .

Tabel 25 – Detalii subgrup pacienți cu DGE .

Sindrom de evacuare gastrică întârziată				Farmacoterapie		Fistulă pancreatică	
Zi diagnostic		Zile tratament		Medicament	Doză	Da / Grad	Nu
Minim	5	Minim	10	Eritromicină	200 mg/ 6 ore	2 / B	5
Maxim	12	Maxim	14	Metoclopramid	10 mg / 8 ore	1 / C	
Medie	7	Medie	12	IPP*	40 mg / 24 ore		
Deviație standard	2,23	Deviație standard	1,56	*IPP = inhibitori de pompă de protoni			

Adenocarcinomul pancreatic ductal a fost evidențiat în 53, 6 % din cazuri (n = 45). Restul tipurilor histopatologice sunt evidențiate în Figura 20.

Diagnostic histopatologic

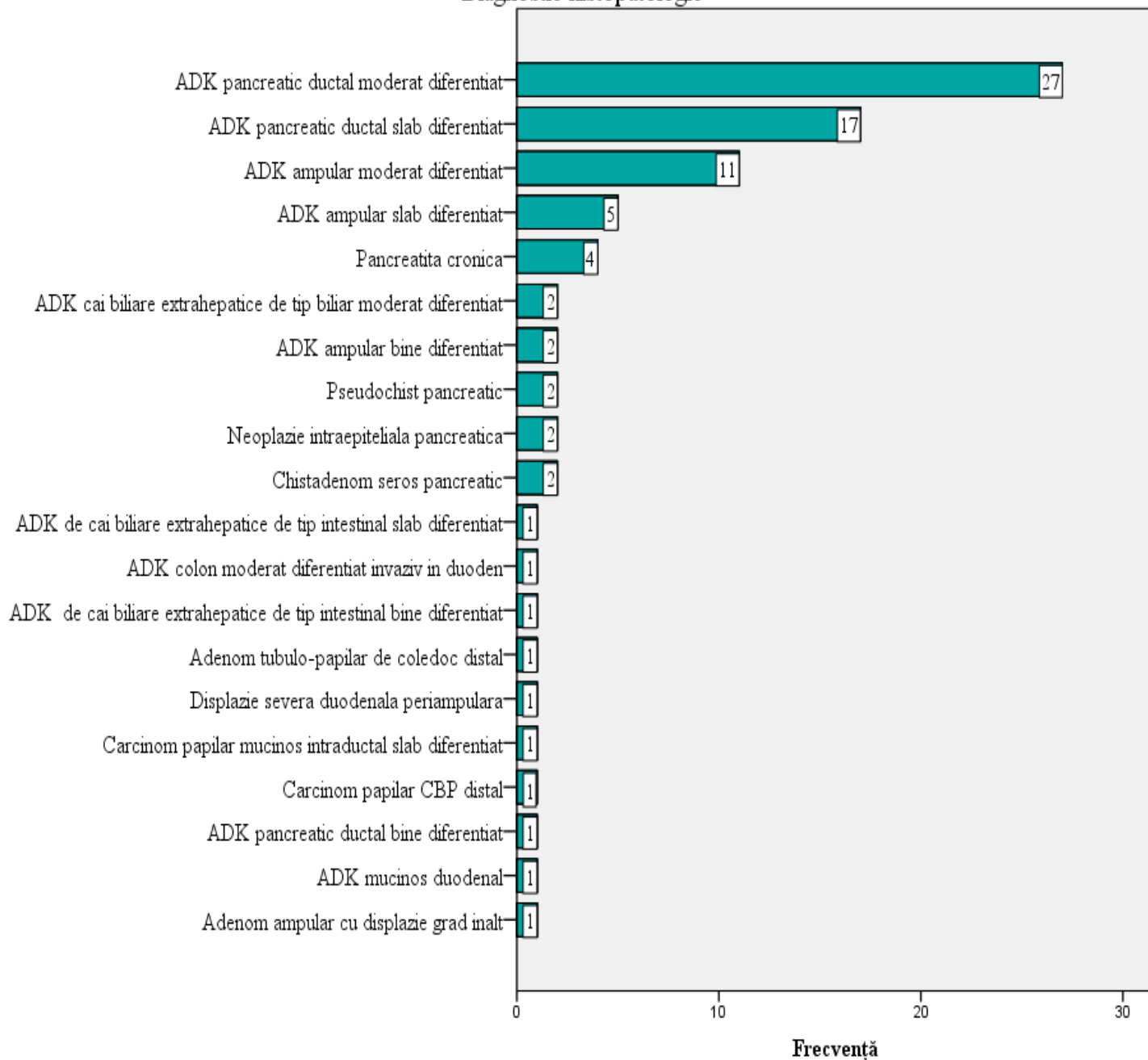


Figura 20 – Diagnostice postoperatorii histopatologice .

Tabel 26– Stadializarea pTNM a pacienților .

Distribuția pacienților în funcție de stadiul pTNM (cu substadii)					Pancreatită cronică
Stadiu	Substadiu	Număr pacienți	Procent	Total	4
I	I A	2	1,4 %	7 (9,1 %)	Chistadenom seros pancreatic
	I B	5	6,9 %		2
II	II A	21	25 %	60 (71,4 %)	Pseudochist pancreatic
	II B	39	55,6 %		2
III	III	7	9,7 %	7 (9,7 %)	Total
IV	IV	2	2,8 %	2 (2,8 %)	84

Am observat corelații semnificative statistic între stadiul IIB și apariția complicațiilor fistuloase și între stadiul III și apariția fistulei, astfel: corelație negativă între stadiul IIB și fistulă ($r=-0.2400$, $p=0.02$), concluzionând că pacienții în stadiul IIB dezvoltă mai rar fistule și corelație pozitivă între stadiul III și apariția fistulei ($r=0.2673$, $p=0.01$), ceea ce înseamnă că pacienții în stadiul III fac mai frecvent fistulă (Tabel 27) .

Tabel 27 – Corelații statistice stadiul pTNM – complicații fistuloase .

Stadiul	Coefficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)
Stadiul II B	-0.2400	0.02
Stadiul III	0.2673	0.01

Adenocarcinomul (ADK) pancreatic ductal moderat diferențiat s-a corelat pozitiv cu fistula pancreatică, concluzionând că pacienții cu acest tip de cancer fac mai frecvent fistulă pancreatică, dar și adenocarcinomul ampular slab diferențiat s-a corelat pozitiv cu fistula pancreatică, concluzionând că pacienții cu acest tip de neoplazie sunt mai predispuși la apariția fistulei pancreatice (Tabel 28 și Figura 21).

Tabel 28 – Corelații între tipul histopatologic și apariția fistulei pancreatice .

Tipul histopatologic	Coefficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)
ADK pancreatic ductal moderat diferențiat	0.2240	0.03
ADK ampular moderat diferențiat	0.1266	0.24
ADK căi biliare extrahepatice de tip biliar rmoderat diferențiat, invaziv	-0.0668	0.54
ADK pancreatic ductal slab diferențiat	0.0439	0.68
ADK ampular slab diferențiat	0.4488	<0.0001

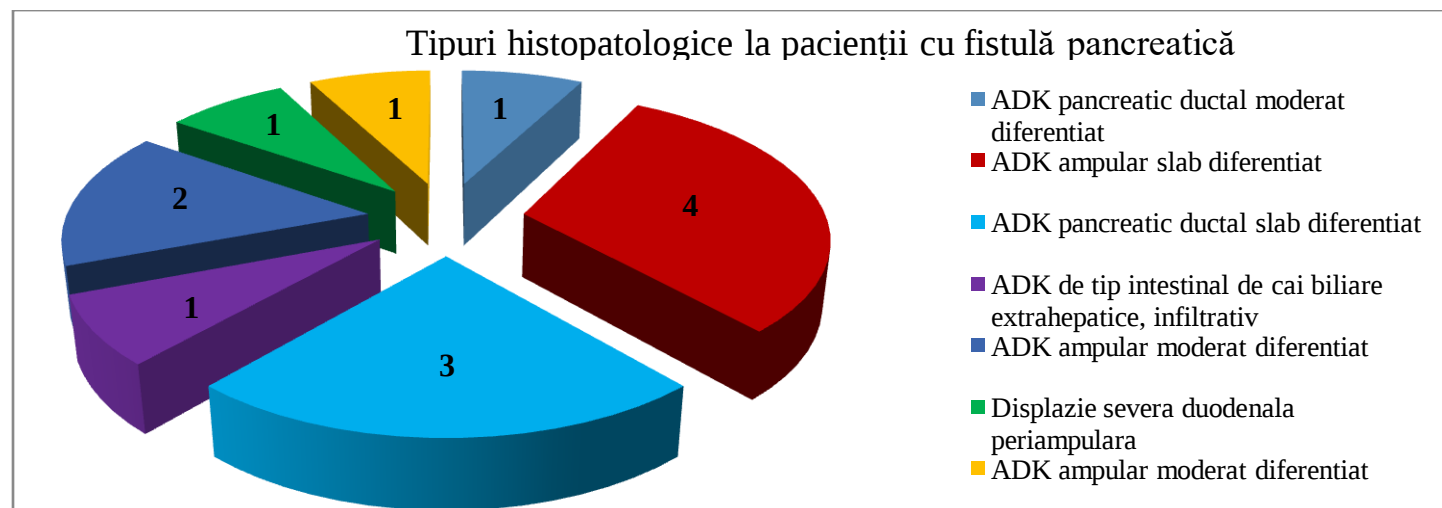


Figura 21 - Tipurile histopatologice identificate la pacienții cu fistulă pancreatică .

Numărul mediu de ganglioni excizați și metastazați a fost de 18, respectiv 2 (Tabel 51) .
Tabel 51 – Detalii ganglioni excizați / cu metastază .

Variabilă	Număr ganglioni excizați	Variabilă	Număr ganglioni cu metastază
Minim	6	Minim	0
Maxim	41	Maxim	32
Medie	18	Medie	2
Deviație standard	7,54	Deviație standard	3,93

Numărul ganglionilor excizați a crescut semnificativ statistic pe parcursul studiului ($p=0.003$), dar creșterea numărului ganglionilor excizați cu metastaze nu este semnificativă statistic ($p=0.55$) (Figura 22).

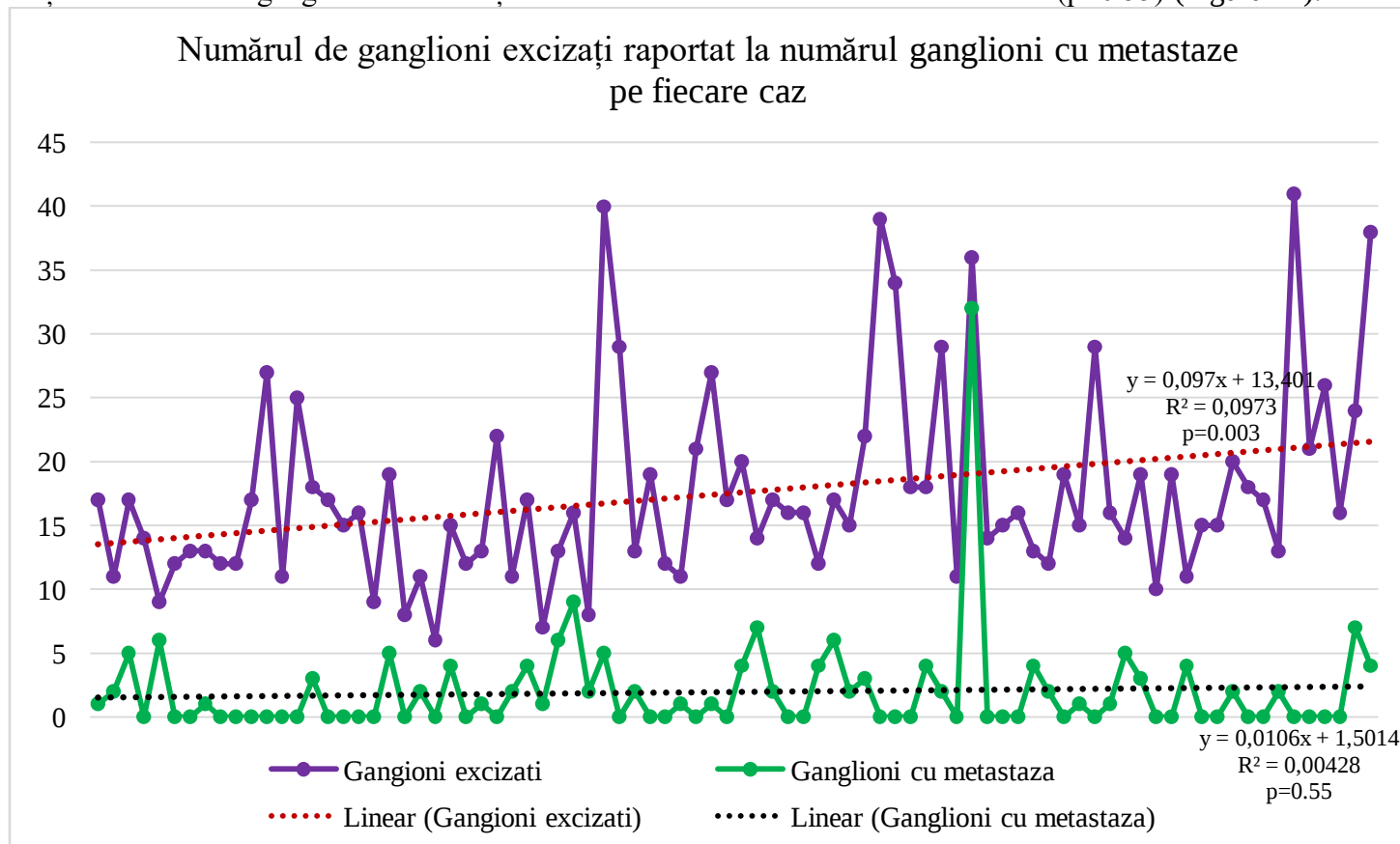


Figura 22 – Detalii ganglioni excizați / cu metastază .

Linfadenectomia extinsă a fost realizată în 37 % din cazuri ($n = 31$), 27 cazuri fiind realizate în 2015 și 2016 (Figurile 23 și 24) .

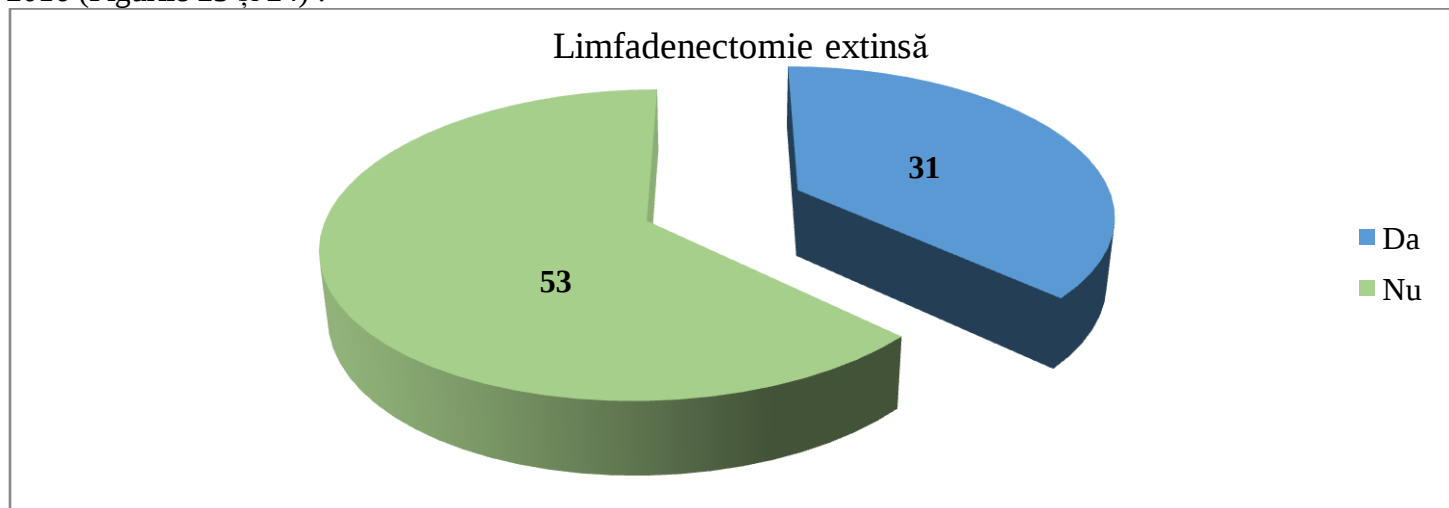


Figura 23 – Repartiția pacienților funcție de efectuarea limfadenectomiei extinse .

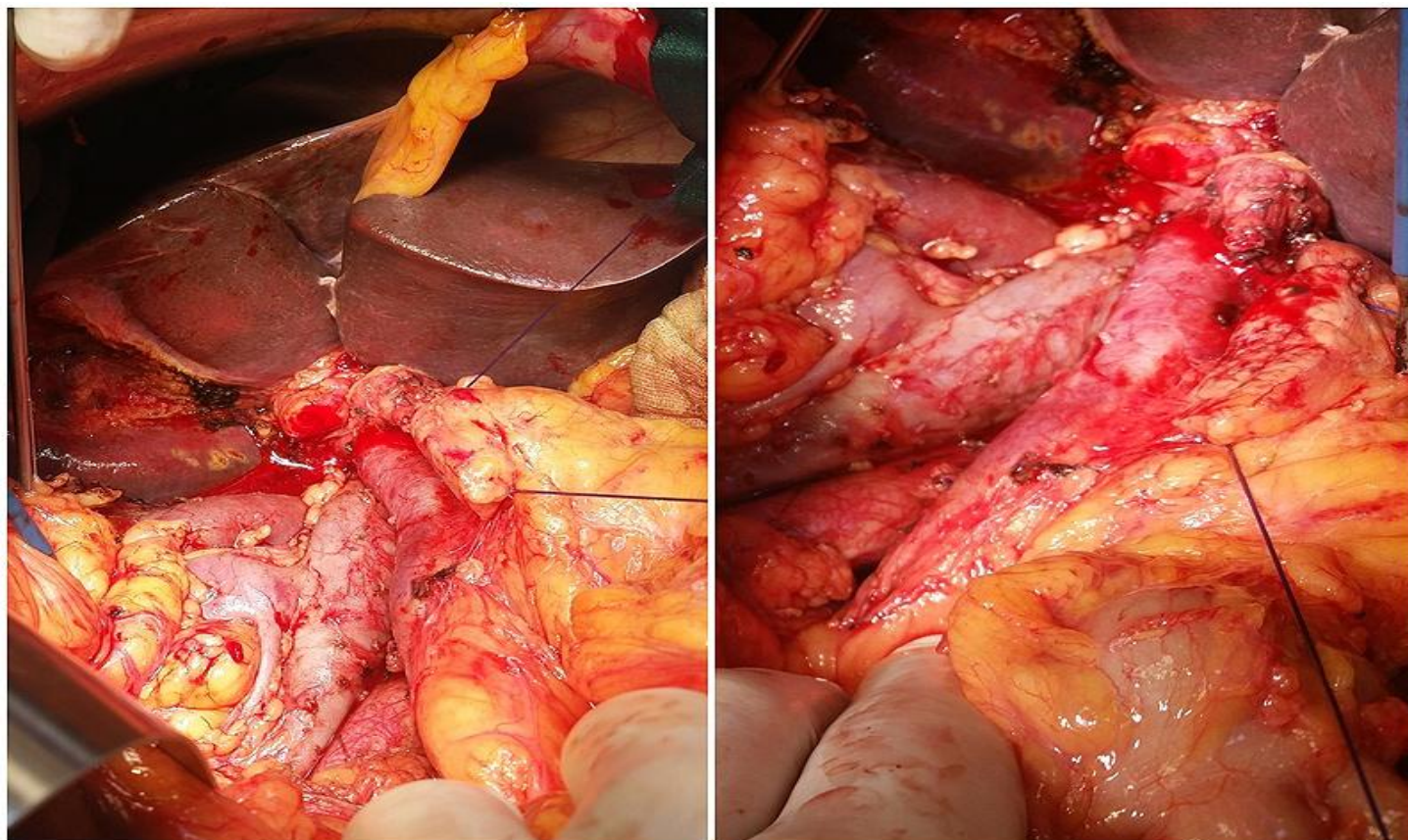


Figura 24 – Aspect intraoperator cu realizarea limfadenectomiei extinse .

Din cei 84 de pacienți doar 2 nu au beneficiat de nutriție enterală pe sonda nazo-jejunală datorită suprimării de către aceștia a sondelor în prima zi postoperator secundar unor tulburări cognitive și de sevraj la alcool, restul fiind alimentați în medie 11 zile postoperator (Tabel 29) .

Tabel 29 – Detalii tip nutriție postoperatorie

Variabilă	Zile hrană enterală	Tipul nutriției	
Minim	1	Enterală	Parenterală
Maxim	40	82	84
Medie	11		
Deviație standard	5,96		

Sonda urinară (SU) a fost suprimată în medie în ziua 6 postoperator, înregistrând 11 cazuri de infecție urinară simptomatică, toate în grupul pacienților cu relaparotomie și spitalizare prelungită (Tabele 30)

Tabel 30 – Caracteristici pacienți cu infecții urinare simptomatice.

Pacient	Germene izolat	Farmacoterapie
1	Enterococ	Vancomicină
2	Proteus, Escherichia coli	Cefoperazonă / sulbactam, Colistin
3	Escherichia coli	Amikacină
4	Escherichia coli	Cefoperazonă / sulbactam
5	Escherichia coli	Piperacilină / tazobactam
6	Klebsiella	Cefoperazonă / sulbactam
7	Escherichia coli	Cefoperazonă / sulbactam
8	Escherichia coli	Trimetoprim / sulfametoxazol
9	Acinetobacter baumannii	Amikacină, Colistin
10	Candida, Acinetobacter baumannii	Meropenem, Anidulafungin
11	Klebsiella	Imipenem / cilastatin

Sondele nazo-gastrică (SNG) și nazo-jejunală (SNJ) au fost suprimate în medie în zilele 10, respectiv 11 postoperator față de zilele 8, respectiv 9 în subgrupul pacienților fără nici o complicație postoperatorie (Tabel 31)

Tabel 31 – Detalii suprimare sonde nazo-gastrică și nazo-jejunală .

Variabilă	Suprimare SNG	Vriabilă	Suprimare SNJ	Suprimare SNG și SNJ la subgrupul fără complicații	
Minim	1	Minim	1	SNG	SNJ
Maxim	28	Maxim	43	8	9
Medie	10	Medie	11	Control radiologic	
Deviație standard	4,59	Deviație standard	5,70	Da - 74	Nu - 10

Alimentația per os a fost reluată în medie în ziua 8 postoperator (cu limite între 6 și 19 zile , deviație standard 1,85 zile) (Figura 25) .

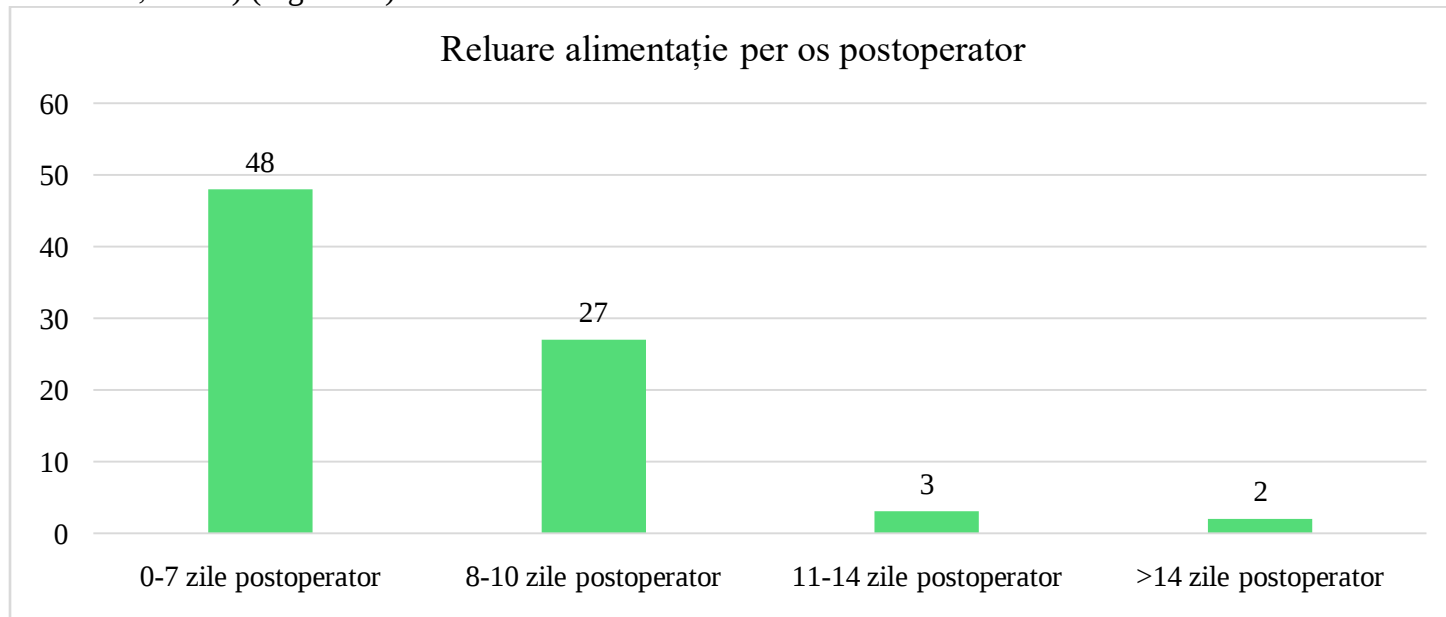


Figura 25 – Momentul reluării alimentației per os .

Tuburile de dren s-au suprimat în medie în ziua 15 postoperator. Suprimarea tubului de dren mai târziu de ziua 8 postoperator nu s-a corelat cu apariția culturilor pozitive pe tub, dar suprimarea mai târziu de ziua 10 postoperator s-a corelat înalt semnificativ statistic cu apariția culturilor pozitive pe tubul de dren ($p=0.0002$) (Tabel 32) .

Tabel 32 – Detalii suprimare drenaj peritoneal.

Momentul suprimării tubului de dren	Coefficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)	Suprimare tub dren (zi postoperator)	
Mai târziu de z8 p.o.	0.1974	0.07	Minim	4
Mai târziu de z10 p.o.	0.3987	0.0002	Maxim	69
			Medie	15
			Deviație standard	12,47

Apariția complicațiilor a crescut semnificativ statistic atât durata spitalizării, cât și costurile pe pacient față de subgrupul fără nici o complicație (Tabel 33).

Tabel 33 – Corelații costuri / zile spitalizare grup cu complicații postoperatorii .

Variabilă	Coefficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)
Zile spitalizare	0.3540	0.0009
Costuri pe pacient	0.3816	0.0003

Numărul de zile de spitalizare postoperatorie a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu complicații postoperatorii față de subgrupul fără nici o complicație ($p = 0.04$) (Tabel 34) . Costurile sunt exprimate în RON.

Tabel 34– Situația zile de spitalizare postoperator grup complicații vs. fără complicații .

Situația zilelor de spitalizare și a costurilor la pacienții cu complicații postoperatorii			Situația zilelor de spitalizare și a costurilor la pacienții fără complicații postoperatorii		
Variabilă	Număr zile spitalizare postoperator la pacienții cu complicații	Costuri spitalizare la pacienții cu complicații	Variabilă	Număr zile spitalizare postoperator la pacienții fără complicații	Costuri spitalizare la pacienții fără complicații
Minim	12	4692	Minim	11	7735
Maxim	72	101925	Maxim	18	35689
Medie	22	20648,7	Medie	13	12928,04
Deviație standard	12,4	17416,9	Deviație standard	1,8	6474,5

Pacienții din subgrupul cu hemoragie digestivă superioară (intralumenală, HDS) au avut în medie cu 4 zile de spitalizare mai mult față de cei din grupul fără HDS și costuri ce au fost cu 49, 5 % (8899 RON) mai mari față de grupul fără hemoragie intralumenală . Costurile pacienților cu hemoperitoneu au fost mai mari în medie cu 40 % (5183 RON) față de subgrupul fără nici o complicație, nesemnificativ statistic (dar cu valoarea $p = 0.06$ – undeva la limită) (Tabel 35) .

Tabel 35– Situația zilelor de spitalizare și a costurilor grup cu hemoragie postpancreatectomie.

Situația zilelor de spitalizare și a costurilor la pacienții cu HDS postoperator			Situația zilelor de spitalizare și a costurilor la pacienții fără HDS postoperator		
Variabilă	Zi externare	Costuri (RON)	Variabilă	Zi externare	Costuri (RON)
Minim	15	8725	Minim	8	4692
Maxim	46	67991	Maxim	129	101925
Medie	29	26876	Medie	25	17977
Deviație standard	10,86	18021,86	Deviație standard	17,03	15205,55
Situația zilelor de spitalizare și costuri la subgrupul cu hemoperitoneu			Situația zilelor de spitalizare și a costurilor la cei fără complicații		
Variabilă	Zi externare	Costuri (RON)	Variabilă	Zi externare	Costuri (RON)
Minim	13	4691,8	Minim	11	7735
Maxim	26	101925	Maxim	18	35689
Medie	18	18111,3	Medie	13	12928,04
Deviație standard	5,9	15704,4	Deviație standard	1,8	6474,5

* 5 pacienți din sugrupul hemoragie postpancreatectomie au decedat

Costurile la pacienții cu fistulă pancreatică au fost înalt semnificativ statistic mai mari decât pentru pacienții fără fistulă pancreatică ($r=0.3976$, $p=0.0002$) (Tabel 36) .

Tabel 36– Detalii costuri pacienți subgrup cu fistulă pancreatică.

Situația cheltuielilor pe pacienții cu / fără fistulă pancreatică			Zile spitalizare postoperatorie pacienți cu fistulă pancreatică	
Variabilă	Cheltuieli pacienți fără fistulă pancreatică	Cheltuieli pacienți cu fistulă pancreatică	Variabilă	Zi externare
Minim	4692	12419	Minim	18
Maxim	70410	101925	Maxim	72
Medie	16055	33267	Medie	34
Deviație standard	12319,8	22452,11	Deviație standard	17,6

* mortalitatea ajustată grupului cu fistulă pancreatică a fost de 23,1 % ($n = 3$)

Numărul total al zilelor de spitalizare al pacienților din subgrupul cu fistulă pancreatică au fost înalt semnificativ statistic mai mari decât al pacienților fără fistulă pancreatică ($r=0.4187$, $p<0.0001$) (Tabel 37) .

Tabel 37 – Detalii zile totale de spitalizare pacienți cu fistulă pancreatică .

Variabilă	Zile spitalizare grup cu complicații dar fără fistulă pancreatică	Zile spitalizare pacienți cu fistulă pancreatică
Minim	8	18
Maxim	68	129
Medie	23	42
Deviație standard	10,58	29,37

Pacienții cu fistulă pancreatică au necesitat mai frecvent IOT post intervenție chirurgicală, corelație pozitivă înalt semnificativă statistic ($r=0.5178$, $p<0.0001$). Plaga infectată a întârziat externarea, corelație semnificativă statistic ($r=0.2298$, $p=0.03$). Culturile pozitive au întârziat externarea, corelație înalt semnificativă statistic ($r=0.4189$, $p<0.0001$). Infecția de plagă crește și costurile spitalizării semnificativ statistic ($r=0.3832$, $p=0.0003$), dar și culturile pozitive cresc semnificativ costurile de spitalizare ($r=0.4039$, $p<0.0001$) (Tabel 38) .

Tabel 38– Corelații semnificative statistic .

Corelație	Coefficient de corelație Pearson	Semnificație statistică
IOT – fistulă pancreatică	$r = 0.5178$	$p < 0.0001$
Infecție plagă – zi externare	$r = 0.2298$	$p = 0.03$
Culturi pozitive dren – zi externare	$r = 0.4189$	$p < 0.0001$
Infecție plagă – costuri spitalizare	$r = 0.3832$	$p = 0.0003$
Culturi pozitive dren – costuri spitalizare	$r = 0.4039$	$p < 0.0001$

Factorii care au influențat semnificativ statistic și au crescut mortalitatea au fost reprezentați de hemoperitoneu, fistula pancreatică, peritonita asociată fistulelor, sepsisul, fistula gastro-jejunală, fistula hepatico-jejunală, pneumonia, fibrilația atrială și tromboembolismul pulmonar (Tabel 39) .

Factor	Coefficient de corelație Pearson (r)	Semnificație statistică (p)
Hemoragia extralumenală	0.4298	<0.0001
Fistula pancreatică	0.2407	0.02
Peritonita	0.4472	<0.0001
Sepsis	0.6201	<0.0001
Fistula gastro-jejunală	0.2799	0.009
Fistula hepatico-jejunală	0.2247	0.03
Pneumonia	0.2247	0.03
Fibrilația atrială	0.3450	0.001
Tromboembolism pulmonar	0.2799	0.009

4.2. OPT DECESE POSTOPERATORII.

Au fost înregistrate opt decese postoperatorii intraspitalicești, ceea ce reprezintă o mortalitate de 9,5 %. Cauzele decesului au fost reprezentate de sepsis asociat fistulei biliare într-un caz, hemoragia severă cu șoc hemoragic în două cazuri, două cazuri de bronhopneumonie severă cu sepsis, un caz de infarct miocardic și două cazuri de tromboembolism pulmonar cu insuficiență respiratorie secundară severă .

Din cele 84 de duodenopancreatectomii raportate în această lucrare, cele opt decese reprezintă oarecum un grup de risc mai înalt față de întregul lot studiat. Vârsta medie a fost de 72,7 ani, față de 63,9 ani în întregul grup. Patru pacienți au avut vârsta peste 75 de ani, unul peste 70 de ani, doi peste 65 de ani și unul peste 60 ani.

Trei (n=3) pacienți prezentau diabet zaharat insulino-independent, unul (n=1) etilism cronic, șapte (n=7) pacienți hipertensiune arterială stadiul II sau III grup de risc înalt, unul (n=1) bloc major de ramură stângă nou diagnosticat, unul (n=1) hepatită cronică virală C, 3 dintre pacienții de sex masculin adenom de prostată, doi pacienți cu cașexie neoplazică, 1 pacient cu stenoză aortică strânsă fiind și cu by-pass aorto-coronarian și insuficiență cardiacă clasa II NYHA. Patru (n=4) pacienți au fost diagnosticați cu obezitate grad II sau III. Unul dintre pacienți a prezentat la momentul prezentării trombocitopenie severă ($37000/\text{mm}^3$) secundară chimioterapiei preoperatorii, primind preoperator 6 unități de masă trombocitară cu scopul creșterii valorilor acestora peste $80000/\text{mm}^3$. 1 pacient se afla sub tratament cu imunomodulatorare pentru poliartrită reumatoidă, iar indicația pentru 1 pacient cu clasa de risc IV ASA datorită insuficienței aortice strânse a fost dată o tumoră rezecabilă cefalo-pancreatică ce asocia obstrucție digestivă înaltă.

Nu a existat nici un pacient fără comorbidități asociate în acest grup.

5. DISCUȚII.

Singurul tratament cu potențial curativ pentru tumorile pancreato-biliare este reprezentat de către cel chirurgical, dar care, de multe ori este realizat pe un fond de malnutriție al pacientului. Studii adecvate cu privire la diferite abordări ale managementului perioperator raportate la scara de risc nutrițional și influența sa asupra scăderii ratelor de morbiditate și mortalitate rămân a fi efectuate. Pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pancreatice ar trebuie supuși unui screening nutrițional preoperator iar echipa de chirurgi, anesteziști și oncologi ar trebui să includă nutriționiști profesioniști în gestionarea acestor pacienți în perioada postoperatorie (23) .

MALNUTRIȚIA

Malnutriția a fost identificată ca factor de risc independent pentru morbiditate și mortalitate la pacienții ce sunt supuși unei intervenții chirurgicale majore (24, 25), ceea ce duce la un cerc vicios întrucât complicațiile sunt în detrimentul stării nutriționale a pacientului . În consecință, identificarea pacienților cu risc preoperator poate reprezenta un element critic în îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii (25, 26) . Un grad moderat până la sever de malnutriție a fost identificat la 52 – 88 % din pacienții ce au fost supuși unei rezecții pancreatice pentru neoplasm și evidențierea ca factori de risc pentru creșterea complicațiilor postoperatorii a albuminei ($\leq 4 \text{ g / dl}$) și indexului nutrițional de prognostic Onodera scăzute, ce au fost corelate cu fistula pancreatică și complicațiile infecțioase (26, 27) . În lotul studiat nu am identificat nici un pacient cu valori ale albuminei de peste $5,5 \text{ g / dl}$, 30 pacienți fiind la internare hipoalbuminemi (valori sub $3,5 \text{ g / dl}$), dar fără a fi identificată albumina ca factor de risc pentru fistula pancreatică ($p = 0,4$) sau pentru celelalte două tipuri de anastomoze . Cu toate acestea 6 din cei 13 pacienți cu fistulă pancreatică (46,1 %) au prezentat valori ale albuminei de sub $3,5 \text{ g / dl}$, cu limita maximă a valorii albuminei preoperator de $4,34 \text{ mg / dl}$, ceea ce , coroborat cu prezența fistulei a determinat o accentuarea a statutului nutrițional și un prognostic mai prost pentru acest subgrup de pacienți .

STENTAREA BILIARĂ

Beneficiile drenajului biliar prin stentare, introdus ca modalitate de îmbunătățire a rezultatelor postoperatorii la pacienții cu icter obstructiv secundar unei tumori pancreatice – biliare , sunt încă dezbătute. În unele centre a fost introdus ca parte a algoritmului de tratament chirurgical la pacienții cu neoplazii obstructive pancreatice sau biliare (28). Pe de o parte, actul chirurgical la pacientul icteric este susceptibil la apariția cu o frecvență mai crescută a complicațiilor postoperatorii , dar, cu prezența de studii experimentale sau clinice încă

din 1993 ce au identificat rate mai scăzute ale morbidității și mortalității postpancreatectomie în cazul pacienților stentați(29, 30) . Mai recent, două meta-analize de trialuri randomizate au arătat că rata complicațiilor la cei cu drenaj biliar preoperator efectuat de rutină este mai ridicată decât la cei pentru care s-a optat la intervenție chirurgicală precoce, fără a avea un efect benefic asupra evoluției chirurgicale și a prognosticului (31-33) . Durata optimă a menținerii drenajului biliar înainte de operație nu a fost stabilită , dar studiile clinice și experimentale au sugerat o perioadă de 4 până la 6 săptămâni necesară pentru restaurarea funcțiilor de sinteză și clearance ale ficatului, dar și a funcției de barieră a mucoase intestinale , cu restaurarea astfel a întregului ciclu entero – hepatic (32) .În întregul grup studiat am identificat 37 pacienți la care s-a efectuat ERCP, dintre care 29 (78,3 %) au fost supuși stentării biliare cu stenturi de plastic pentru valori ale bilirubinei de peste 10 mg / dl , dar cu corelație negativă cu apariția de complicații hemoragice postduodenopancreatectomie (coeficient de corelație Pearson negativ, $p = 0.04$). Colangita datorită infectării căii biliare a fost prezentă în 15 cazuri cu prezența în 62,5 % din cazuri de culturi pozitive cu Klebsiella, dar fără a fi relevantă statistic ca factor de risc independent pentru creșterea comorbidității . Un singur caz de pancreatită acută post ERCP a fost întâlnit pe parcursul studiului, la un pacient obez, unde colnagiopancreatografia retrogradă cu tentativă de stentare și canulări repetate ale CBP a fost efectuată în altă unitate spitalicească . Pacientul a fost supus unei pancreatectomii totale datorită prezenței unui adenocarcinom ductal moderat diferențiat multicentric și externat în ziua 12 postoperator, fără nici o complicație de ordin medical sau chirurgical . Ceea ce am constatat intraoperator la toți pacienții stentați a fost inflamația pereților canalului coledoc și un intens proces de fibroză pericoledociană , ce a necesitat disecție minuțioasă în vederea rezecției. În contrast cu studiile randomizate mai recente, analiza de față nu a identificat stentarea ca factor ce poate crește complicațiile, dar a prelungit durata medie de spitalizare la grupul cu pacienți stentați cu 4 zile față de grupul fără stent .

WHIPPLE STANDARD VS PREZERVARE DE PILOR

Am descris în partea de metodă ca modalitate de reconstrucție preferată tehnica Whipple folosită în 76 de cazuri din cele 84, ce reprezintă și procedura de elecție pentru un număr important de chirurgi bilio-pancreatici (34) . Procedeu Traverso – Longmire, propus inițial cu scopul de a reduce refluxul biliar și sindromul de dumping considerate mai comune după reconstrucția tip Whipple, cu toate că a prezentat rezultate preliminare încurajatoare din acest punct de vedere, în trialurile control randomizate nu a fost evidențiat ca superior procedurii Whipple (35-37). Într-un review sistematic al literaturii din 2016 al grupului de la Heidelberg nu a fost evidențiată nici o diferență semnificativă în ceea ce privește mortalitatea, morbiditatea sau supraviețuirea între cele două tipuri de procedee, cu excepția sindromului de evacuare gastrică întârziată ce a fost semnificativ mai crescut în grupul cu reconstrucție clasică tip Whipple (OR 3.03, 95% CI 1.05 to 8.70; $P = 0.04$) (38) . Mai mult decât atât, timpul operator (MD -45.22 minute, 95% CI -74.67 to -15.78; $P = 0.003$), pierderile sangvine intraoperatorii (MD -0.32 L, 95% CI -0.62 to -0.03; $P = 0.03$) și necesarul transfuzional (MD -0.47 unități, 95% CI -0.86 to -0.07; $P = 0.02$) au fost semnificativ mai reduse în cazul procedurii cu preservare de pilor . Având în vedere numărul mic de cazuri la care a fost practică duodenopancreatectomia cu preservare de pilor ($n=5$) nu am putut realiza o analiză statistică comparativă între cele două subgrupuri (Whipple vs. Traverso). Cu toate acestea, pierderile sangvine (MD 100 ml vs MD 197,37 ml), timpul operator (MD 192 min vs. MD 195,26 min) și necesarul transfuzional (MD 1 unitate vs MD 3,26 unități) au fost mai scăzute la pacienții din subgrupul cu preservare de pilor, rezultate ce confirmă datele publicate de către centrul de la Heidelberg . Sindromul de evacuare gastrică întârziată a fost întâlnit în toate cele 8 situații în cazul pacienților cu rezecție Whipple standard fără preservarea pilorului. Efectuăm ca standard rezecția Whipple fără preservare de pilor din următoarele motive : 1) preferința echipei chirurgicale și a operatorului principal pentru acest procedeu pe care îl efectuează constant cu o medie de peste 15 operații pe an începând cu anul 2000; 2) prezența de limfonoduli pozitivi în stațiile ganglionare 5 și 6 la examenul extemporaneu; 3) imposibilitatea efectuării examenului extemporaneu intraoperator datorită indisponibilității unui medic anatomo-patolog la momentul efectuării operației. Cele 5 cazuri de rezecție cu preservare de pilor au fost efectuate la 3 pacienți cu ampulom vaterian cu dimensiune medie a tumorii de 11 mm și cu valori normale ale CA 19.9 (limite între 4,9 și 36,8 UI) și în 2 cazuri de tumoră cefalo-pancreatică cu invazie coledociană și dimensiune medie a tumorii de 27 mm, dar fără invazie duodenală și cu limfonoduli ai stațiilor ganglionare 5,6 și 8a de aspect reactiv . Este demn de notat faptul că nu am înregistrat nici un fel de complicații postoperatorii în subgrupul pacienților cu preservare de pilor.

FISTULA GASTRICĂ ȘI BILIARĂ

Fistulele de anastomoză gastrojejunală și hepaticojejunală au fost întâlnite în 4 (4,76 %), respectiv 5 cazuri (5,95%), fiind prezente concomitent la 2 pacienți, cu o mortalitate asociată acestui subgrup de 14,3 % (1 din 7 cazuri). Fistula biliară a fost responsabilă de decesul unui pacient ce a prezentat eroziune secundară fistulei de ram drept al arterei hepatice proprii cu șoc hemoragic consecutiv. Doi pacienți (n=2) prezentau și fistulă pancreatică grad C diagnosticată în ziua 6 postoperator în ambele cazuri și care a fost corelată direct cu decesul datorită complicațiilor survenite secundare fistulei pancreatice. Într-un singur caz fistula gastrică a fost tratată endoscopic prin aplicarea de hemoclipuri la nivelul tranșei anastomotice, restul cazurilor necesitând relaparotomie. Doi (n=2) dintre pacienții cu fistulă hepatico-jejunală erau stentați și au prezentat culturi pozitive din bilă recoltată intraoperator iar șase (n=6) din subgrupul cu fistulă biliară și gastrică au prezentat infecții de plagă. Microorganismele izolate din bilă au fost predictive pentru cele din culturile peritoneale recoltate în cursul relaparotomiei (100 %). Într-un studiu efectuat pe 1033 de pacienți, de Castro evidențiat rate ale fistulei biliare de 2,3 %, dar fără mortalitate și identificând ca factori de risc independenți indexul de masă corporală peste 35 kg/m² (p=0.012), drenajul endoscopic preoperator (p=0.044) și anastomoza realizată cu ramuri segmentare biliare (p<0.001) (39). Nu am efectuat în lotul studiat nici un drenaj percutan transhepatic pentru fistula biliară, utilizat în 69 % din cazurile descrise în studiul lui de Castro. Similaritatea microorganismelor izolate din bilă și culturile peritoneale a fost în analiza de față conformă cu rezultate din literatură, ce identifică prezența acelorași tipuri bacteriene în bilă și peritoneu, dar și în cultrile de plagă (40).

FISTULA PANCREATICĂ

Fistula pancreatică reprezintă o complicație importantă după chirurgia pancreatică cu o frecvență raportată sub 3 % în centrele cu peste 100 de rezecții pancreatice pe an și de până la 28 % (41) în alte unități spitalicești, cu o medie de 12,9 % după rezecțiile cefalice, anastomoza pancreato-enterică fiind încă considerată "câlcâiul lui Ahile" al duodenopancreatomectomiei cefalice (42, 43). Factorii de risc independenți asociați cu fistula pancreatică precum sexul bărbătesc, vârsta peste 70 de ani, perioadă prelungită de icter preoperator, montarea de stenturi, pierderile sangvine intraoperatorii, textura moale a pancreasului restant, tipul histopatologic precum carcinoamele ampulare sau duodenale, colangiocarcinoamele dar și leziunile benigne, hipersecreția de suc pancreatic, vascularizația precară a bontului pancreatic restant, dimensiunea ductului Wirsung sub 3 mm sunt unanim evidențiați de multiple studii (42, 44-50). Mai multe studii și meta-analize au comparat pancreaticojejunostomia cu pancreaticogastrostomia cu privire la incidența fistulei pancreatice. O meta analiză a 3 trialuri de control randomizate nu a identificat nici o diferență între cele două tipuri de anastomoză în ceea ce privește fistula pancreatică, abcesele intraabdominale, complicațiile postoperatorii sau mortalitatea. Pe de altă parte o analiză a 13 studii observaționale clinice nerandomizate a arătat rezultate favorabile pancreato-gastro anastomozei comparativ cu cea jejunală în ceea ce privește fistula pancreatică și mortalitatea (42, 51). Un trial dublu instituțional realizat pe 197 pacienți a relevat diferențe semnificativ statistice (p<0.05) cu privire la apariția mai frecventă a fistulei după anastomoza tip "duct-to-mucosa" decât după anastomoza prin invaginație, cu o rată totală a fistulei de 17,8 % în întreaga cohortă studiată (52). Pe de altă parte, grupul de la Heidelberg raportează rate ale fistulei pancreatice de sub 3 % utilizând tehnica "duct-to-mucosa" iar cei de la Johns Hopkins Hospital de 16 % la 2000 de operații Whipple folosind aceeași tehnică anastomotică și cu rate de mortalitate de sub 5 % (19, 43). Utilizarea analogilor de somatostatină, precum octreotid sau pasireotid pentru o perioadă de până la 7 zile postoperator, rămâne controversată, existând totuși studii ce certifică utilitatea lor în prevenirea și reducerea incidenței fistulei pancreatice, a complicațiilor legate de aceasta și a mortalității (42, 53, 54).

Am obținut rezultate similare cu literatura în ceea ce privește textura moale a pancreasului (p=0.01) și dimensiunea redusă a tumorii de sub 15 mm (p=0.006) corelate cu apariția fistulei pancreatice, dar și surprinzător am observat prezența fistulei pancreatice la cei la care am folosit staplerul liniar Panther tip GIA cu dimensiune de 80 mm la realizarea anastomozei gastro-enterice. Fistula a fost diagnosticată în medie în ziua 7 postoperator (limite între 3 și 15 zile). Anastomoza pancreatică a fost realizată în toate cele 81 de cazuri în concordanță cu proceduri standardizate descrise în centre terțiare cu experiență (17, 46, 55, 56), în dublu plan, folosind fire monofilament 5.0 pentru planul intern (mucoasă la mucoasă) și monofilament 4.0 pentru stratul extern (sero-muscular la capsula pancreatică și parenchim). Am folosit un stent pancreatic confecționat din

partea de plastic a unei branule într-un singur caz (n=1) din grupul celor cu fistulă, la care diametrul Wirsung-ului era de 1-2 mm, dar cu consistență normală a pancreasului. De altfel, doar în 13 % din cazuri (n=11) am folosit un astfel de stent, de regulă pentru o textură moale a pancreasului sau Wirsung sub 3 mm. Tipurile histopatologice identificate ca factori de risc independenți pentru apariția fistulei pancreatice au fost adenocarcinomul pancreatic ductal moderat diferențiat ($p=0.03$) și carcinomul ampular slab diferențiat ($p<0.0001$), cu corelație înalt semnificativ statistică, dar și identificarea pacienților aflați în stadii mai avansate de boală (stadiul III) ca dezvoltând mai frecvent fistulă pancreatică ($p=0.01$). Motivele financiare au fost cele care au împiedicat utilizarea analogilor de somatostatină de rutină la fiecare pacient în perioada peroperatorie și de până la 7 zile, octreotidul nefiind folosit în cazuri restricționate de disponibilitatea intraspitalicească. În toate cazurile de fistulă pancreatică documentată am folosit octreotid în doze de 300 μg pe 24 ore, cu succes terapeutice închidere a fistulei sub tratament conservator în medie după 26 de zile de tratament. Un pacient a prezentat concomitent fistulă gastrică manageriată prin închidere endoscopică cu clipuri datorită prezenței sindromului de evacuare gastrică întârziată. Amilaza din tubul de dren a fost recoltată de rutină în ziua 3 postoperator dar, și în caz de valori normale, din considerentul indisponibilității în anumite perioade de materiale necesare pentru tehnicile de radiologie intervențională, tubul de dren a fost menținut în medie până în ziua 11 postoperator, nefiind corelat cu apariția fistulei pancreatice datorită leziunilor de decubit, dar având semnificație statistică pentru pozitivarea cu microorganisme a culturilor recolate din tubul de dren pentru cazurile în care a fost menținut in situ mai mult de 10 zile ($p=0.0002$). În 6 cazuri ne-am confruntat cu complicații hemoragice sau septice ce au necesitat relaparotomie, cu creșterea suportului logistic, al resurselor și necesitatea unui management multimodal. Nu am efectuat nici un drenaj intervențional radiologic pentru cele 3 complicații septice ale fistulei pancreatice datorită indisponibilității tehnice, cu toate că am fi preferat acest lucru în detrimentul menținerii pe loc a tubului de dren care în unele cazuri a fost insuficient, prin apariția de abcese peritoneale ce au necesitat relaparotomie. Din cele treisprezece cazuri (n=13) de fistulă pancreatică 3 au decedat datorită complicațiilor hemoragice severe instalate, cu o rată de 100 % corelată cu reintervenția chirurgicală, rezultând o mortalitate de 23,1 % a grupului cu fistulă pancreatică și o mortalitate ajustată la întregul lot studiat de 3,5 %, rate similare cu cele raportate în literatură pentru centrele terțiare. Pacienții cu fistulă au necesitat mai multe zile de spitalizare în Unitatea de Terapie Intensivă cu necesitatea intubației și a menținerii suportului ventilator iar comparativ cu datele din literatură am obținut rezultate similare în ceea ce privește costurile și durata de spitalizare, ce au fost mai crescute la pacienții cu fistulă pancreatică ($p=0.0002$).

Luând în considerare rata destul de ridicată de fistulă pancreatică (15,4 %) dar și a mortalității mari asociate fistulei din subgrupul cu fistulă, consider util algoritmul terapeutic propus de Pederzoli, Bassi și colaboratorii, cu privire la identificarea încă din prima zi operator a pacienților cu risc crescut de dezvoltare a fistulei pancreatice (57). Factorul predictiv asociat cu apariția fistulei pancreatice a fost valoarea medie a amilazei din tubul de dren în prima zi postoperator $> 5000 \text{ UI/l}$ ($P=0.001$; OR: 68.4; 95% CI: 14.8–315). Această posibilitatea poate deschide noi frontiere în managementul postoperator și atitudinea față de menținerea pentru mai multe zile a drenajului și prelungirea postului alimentar prin identificarea subgrupurilor de pacienți cu risc crescut pentru dezvoltarea de complicații postoperatorii (valori ale amilazei în drenajul abdominal în ziua 1 de peste 5000 UI/l). Pe de altă parte, acei pacienți necatalogați în grupul de risc crescut pot fi candidați la suprimarea precoce a drenajului și astfel, se pot evita complicațiile infecțioase și eventualele leziuni de decubit, favorizându-se realimentarea precoce și externarea din spital cu reducerea substanțială a costurilor (57).

SINDROMUL DE EVACUARE GASTRICĂ ÎNTĂRZIATĂ

Sindromul de evacuare gastrică întârziată reprezintă una dintre cele mai comune complicații după duodenopancreatectomie, cu rate de apariție raportate între 13,8 și 33 % (17, 58, 59). Multiple studii și studii au identificat ca și factori de risc independenți prezența fistulei pancreatice sau a complicațiilor septice, patologia benignă, anastomoza manuală sau sexul bărbătesc, cu creșterea consecutivă a necesității prelungite de nutriție parenterală și menținere a sondei nazo-gastrice, întârzierea reluării alimentației per os, creșterea duratei de spitalizare și a costurilor (58, 60, 61). Am întâlnit opt cazuri (n=8) de sindrom de evacuare gastrică întârziată (grad A – 1 caz, grad B – 5 cazuri și grad C – 2 cazuri) cu necesitatea menținerii sondei nazo-gastrice și a întârzierii alimentației în medie pentru 12 zile, raportând astfel o incidență de 9,52% în lotul studiat, sub cifrele evidențiate în literatură. Cu toate că nu a existat nici o semnificație statistică ($p=0.189$), sindromul de evacuare gastrică a fost asociat în 3 cazuri cu prezența fistulei pancreatice (2 grad B și 1 grad C). Toate cele 8 cazuri au

fost întănite după rezecție Whipple ($p=0.026$), neexistând nici un caz în subgrupul cu preservare de pilor . Tratamentul farmacologic a fost reprezentat de eritromicină în doză de 800 mg pe zi, conform ipotezei lansată și confirmată printr-un trial prospectiv randomizat pe 118 pacienți condus de Yeo între 1990 și 1993, la Johns Hopkins Hospital (62). Discuțiile controversate legate de patogeniza sindromului de evacuare gastrică întârziată sunt întreținute și de posibilitatea lezării intraoperatorii în cursul disecției a nervilor lui Latarjet (63) sau a unor mecanisme ischemice apărute la nivelul antrului sau pilorului, dar și de scăderea concentrațiilor din plasmă ale motilinei (64, 65). Studiul de față subliniază maniera de reconstrucție antecolică raportată de cei de la Heidelberg (63) și confirmată și de unele meta-analize (66), ansa jejunală fiind mult mai mobilă decât în reconstrucția retrocolică și, evitând astfel complicațiile mecanice precum torsiunea sau angulația.

HEMORAGIA POSTPANCREATECTOMIE

Cu toate că prezintă o incidență raportată ce fluctuează între 1 % și 5 - 12 % (67-69), hemoragia intralumenală postpancreatectomie este considerată o provocare terapeutică, prezentând pași standardizați ai managementului. Evoluția și mortalitatea asociate după reintervenția chirurgicală precoce încă rămân la rate crescute, ce fluctuează între 13 și 60 % (70-73). Distincția între hemoragie precoce sau tardivă poate avea un impact decisiv asupra managementului terapeutic, sângerarea precoce fiind în majoritatea studiilor asociată cu un prognostic mai bun decât cea tardivă (74, 75). Având în vedere acestea, unii autori au propus ca limită de separare între precoce și tardiv ziua cinci (75) , respectiv ziua șapte postoperator (76), contrar recomandărilor ISGPS. Unii autori susțin că o clasificare modificată a hemoragiei postpancreatectomie este necesară, împărțită în funcție de momentul apariției în precoce (mai puțin de 24 de ore), tardivă (mai mult de 5 zile) și intermediară (între 24 ore și 5 zile), ceea ce duce la un algoritm de diagnostic și tratament în special în cazul hemoragiei severe (73). Astfel, evoluția și managementul pluridisciplinar pot fi anticipate și influențate, relaparotomia de urgență fiind indicată în cazurile de hemoragie severă precoce iar angiografia terapeutică în cazurile tardive. Actul chirurgical în hemoragiile tardive este rezervat doar în situațiile de insucces al tratamentului radiologic intervențional. La pacienții al căror moment de debut este intermediar, tratamentul endoscopic este standard pentru hemoragia intralumenală și cel angiografic pentru sângerarea extralumenală. Relaparotomia se indică în caz de eșec al managementului intervențional (73). În opinia noastră, prin sortarea pacienților în aceste trei subgrupe distincte și aderarea la un algoritm de diagnostic și tratament, este posibilă creșterea eficienței și reducerea ratelor de mortalitate (22).

Datorită unui număr total de 18 cazuri, hemoragia postduodenopancreatectomie a reprezentat o problemă importantă pentru noi, cu incidență de 21,42 % în întregul lot studiat. Ne-am confruntat cu 5 decese postoperatorii, cu o mortalitate ajustată subgrupului cu complicații hemoragice de 27,7 % , 2 pacienți (11,1 % prezentând atât hemoragie extralumenală, cât și intralumenală. Hemoragia extralumenală a fost determinată în 70 % din cazuri (9 din 13) de eroziuni vasculare secundare fistulei pancreatice grad B sau C și a fost direct responsabilă de 3 decese ce au implicat sângerare masivă cu șoc hemoragic. Toate acestea au implicat o creștere semnificativă a resurselor logistice, coordonare între chirurg, anestezișt și gastroenterolog, raționament just în condiții de urgență pentru optimizarea gesturilor terapeutice, decizii la patul pacientului soldate cu relaparotomie de urgență pentru situații amenințătoare de viață, administrarea și managerierea de transfuzii masive de sânge și derivați la unii dintre pacienți și, desigur, au determinat creșterea duratei de spitalizare și a costurilor (22).

Hemoragia extralumenală a fost întâlnită în 15,4 % din cazuri ($n=13$), cu apariția hemoragiei severe per primam cu o scădere a valorilor serice ale hemoglobinei de peste 3 g/dl în 8 cazuri. Rata de mortalitate asociată subgrupului de hemoragie extralumenală a fost de 23,1 % ($n=3$) și ajustată la întregul lot studiat de 3,5 %. În toate cele 3 cazuri de deces hemoragia a fost de grad C, cu sursă arterială în 100 % din cazuri . Fistula pancreatică mixtă a fost direct responsabilă pentru apariția hemoperitoneului în 5 cazuri, datorită eroziuni vasculare de către suc pancreatic și intestinal, dar fără semnificație statistică ($p=0.182$). În nici unul dintre cazuri nu am efectuat totalizarea pancreatectomiei datorită fistulei asociate hemoragiei. Incidența mai mare a deceselor în grupul cu hemoragie extralumenală față de cea intralumenală poate fi explicată prin severitatea leziunilor arteriale și instalarea șocului hemoragic într-un timp extrem de scurt, hemoperitoneul masiv apărând în medie după 45 de minute de la sesizarea hemoragiei santinelă. Am efectuat în 5 cazuri angiografie cu viză terapeutică, dar cu eșec și persistență a hemoragiei, decizia de relaparotomie de urgență fiind considerată optimă datorită deteriorării clinice rapide.

Pseudo-hemoragia intralumenală, definită ca hemoragie extralumenală cu manifestare primară sângerarea tractului gastrointestinal de la nivelul anastomozelor, reprezintă o problemă particulară . Recunoașterea precoce este necesară pentru un tratament corect. Într-un, studiu efectuat pe un număr de peste 1000 de rezecții pancreatice, Wellner trage concluzia că pacienții ce prezintă sângerare digestivă tardivă asociată cu fistulă pancreatică ar trebui suspicionați de acest tip de pseudo-hemoragie și, în consecință, recomandă relaparotomia sau angiografia în locul endoscopiei (77) .

Atât hemoragia precoce , cât și cea tardivă intralumenală în subgrupul studiat au apărut ulterior unor defecțiuni tehnice traduse prin hemostază deficientă la nivelul liniilor de staplare mecanică, ceea ce a dus la sângerarea gastrointestinală chiar și în ziua operației (cu variații între ziua 0 și 8 postoperator). Toți pacienții au fost icterici, cu niveluri ale bilirubinei de peste 10 mg / dl în 71,4 % din cazuri (n = 5), cu valori între 6,87 mg și 24,93 mg și o valoare medie a bilirubinei de 12,84 mg, cu o corelație semnificativă statistic între valoarea bilirubinei directe preoperator și apariția hemoragiei intralumenale (p=0.001), concluzionând că pacienții cu o bilirubină directă mai mare preoperator au tendința de a prezenta episoade de hemoragie digestivă superioară postoperator.. În ciuda lipsei de valoare statistică, în practica noastră curentă, hiperbilirubinemia de peste 10 mg / dl reprezintă un factor predispozant pentru hemoragia anastomotică, împreună cu utilizarea medicației non-steroidiene. De aceea, am exclus total acest tip de farmacoterapie în perioada imediat postoperatorie și de până la 7 zile. Din totalul de 7 cazuri, în 85, 7 % (n = 6) a fost folosit un cartuș verde de 4,8 mm, fără o corelație statistică între tipul de cartuș folosit, sângerare sau ziua diagnosticului (p>0.05). Cu toate că este o tehnică ca fiind raportată sigură și rapidă, anastomoza mecanică este posibil să fie pusă sub semnul întrebării și cu potențial devastator. Endoscopia intervențională, deși prezintă riscuri în perioada postoperatorie, a fost efectuată în 85,2 % din cazuri (n = 6) și cu succes în 4 cazuri (57,1 %), neexistând o legătură directă cu apariția fistulei anastomotice postprocedurale. Laparotomia de urgență a fost rezervată ca ultimă alternativă, la pacienții unde tratamentul conservator noninvaziv sau endoscopic nu a fost posibil din punct de vedere tehnic sau a reprezentat un eșec (22).

Hemoragia postpancreatectomie reprezintă o preocupare substanțială pentru chirurg, atât sângerarea extra cât și cea intralumenală putând să apară simultan. Preferința noastră pentru nutriție enterală precoce postoperatorie este bazată pe abilitatea nutriției de a exercita un efect trofic pe intestin, ceea ce duce la integritatea funcțională și structurală a mucoasei, scăzând astfel riscul translocației bacteriene de-a lungul peretelui intestinal și a infectării bontului pancreatic restant. Prin urmare, în baza faptului că nutriția enterală este oprită în cazurile de hemoragie intralumenală la pacienți cu boli pancreatice, opinia noastră este că acest lucru conduce către un status nutrițional precar cu deficiențe ale sistemului imun gastrointestinal și scădere a imuno-competenței generale, cu biodisponibilitate redusă a compușilor proteici necesari în perioada postoperatorie, crescând în consecință riscul de fistulă anastomotică postoperatorie (22).

Din fericire, nu am întâlnit cazuri de hemoragie intralumenală de la nivelul anastomozelor pancreatico-enterică și bilio-enterică, ce reprezintă o preocupare importantă în practica noastră curentă și, credem, pentru fiecare chirurg de volum mare în chirurgia pancreatică. Creșterea experienței odată cu aceste cazuri ne-a îndemnat între timp la o atenție sporită în momentul efectuării anstomozei gastrojejunale mecanice, cu o examinare meticuloasă a ariei operatorii și hemostază adecvată reprezentată de regulă prin sutură de tip surjet întrerupt cu fir monofilament neresorbabil a tranșei de anastomoză (22).

SUPRIMARE PRECOCE VS TARDIVĂ A DRENAJULUI

În aria chirurgiei pancreatice, contorversele legate de durata menținerii drenajului au apărut recent. Cu toate că acționează ca un ochi al chirurgului avertizând asupra hemoragiei sau fistulei anastomotice, datorită riscului de infecție sau potențialelor leziuni ce pot fi induse de presiunea mecanică, eroziune sau aspirație, rolul tuburilor de dren poate fi discutabil (78). Bassi și colaboratorii, într-un studiu efectuat în 2010 a concluzionat că la pacienții cu risc scăzut de fistulă pancreatică cu valoarea amilazei sub 5000 UI din tubul de dren în prima zi postoperator, acesta poate fi suprimat în ziua 3 la pacienții cu rezecții pancreatice standard. Menținerea drenajului s-a corelat cu o rată mai scăzută a fistulei pancreatice (p=0.0001), a complicațiilor intraadominale (p=0.0002) și a celor pulmonare (p=0.0007), cu scăderea costurilor (p=0.02) și a necesarului de zile de spitalizare (p=0.018) (79) . Drenajul anastomozei pancreato-enterice a fost standard făcut cu tub silicon tip Penrose 21 sau 24 mm trecut prin orificiul Winslow până la nivelul marginii superioare a anstomozei pancreato-enterice. De regulă suprimăm drenajul după ziua 5 postoperator, cu recoltarea amilazei din drenaj în zilele 3 sau

de câte ori drenajul are un aspect tulbure-cenușiu sau "sinistru", până la documentarea fistulei pancreatice, ceea ce reprezintă politica noastră standard . Analizând riscul apariției infecției datorită menținerii drenajului mai mult de 5 zile, am observat o corelație semnificativ statistică cu pozitivarea culturilor din tubul de dren la pacienții la care dna drenajul s-a menținut în situ mai mult de 10 zile postoperator ($p=0.0002$), ceea ce a influențat negativ atât costurile ($p<0.0001$), cât și numărul de spitalizare postoperatorie ($p<0.0001$), pe care le-a crescut semnificativ. 9 din cei 13 pacienți cu fistulă pancreatică au avut culturi pozitive din drenaj, cu valori ale amilazei din dren de peste 5000 UI în 76,9 % ($n=10$). În toate aceste cazuri fistula a apărut mai tardiv de ziua 5 postoperator și, în consecință, tubul de dren nu a putut fi suprimat. Nici una dintre fistule nu a fost grad A, toate fiind grad B ($n=8$) și grad C ($n=5$) și prezentând diferite pattern-uri de manifestare clinică . Din cele 9 cazuri de fistulă produse mai tardiv de ziua 5 postoperator, 4 au fost datorate eroziunii anastomozei pancreato-enterice către polul superior de către tub , lucru evidențiat și prin fistulografie cu opacifierea ansei enterale . În aceste cazuri de fistule mixte, datorită activării amilazei de către proteaze, ne-am confruntat și cu leziuni hemoragice arteriale ($n=3$) și venoase ($n=1$) severe datorită macerării arteriale sau venoase de către suc pancreatic. Per total, fistulele mixte au fost responsabile de 80 % din fistulele de grad C și au avut o asociere cu mortalitatea de 100 % în aceste cazuri datorită leziunilor severe. Luând în considerare și o metaanaliză mai recentă (80), ce concluzionează că suprimarea precoce a drenajului (ziua 3-4 postoperator) a redus semnificativ fistula pancreatică (OR 0.13; 95% CI 0.03–0.32; $P=0.0002$), colecțiile intra-abdominale (OR 0.08; 95% CI 0.01–0.67; $P=0.02$) și abcesele (OR 0.26; 95% CI 0.07–1.00; $P=0.05$) și au redus spitalizarea cu o medie de 2,6 zile (95% CI –4.74 to –0.46; $P=0.02$), este de reținut faptul că suprimarea precoce pare să fie superioară celei tardive (80).

LIMFADENECTOMIA EXTINSĂ VS STANDARD

Statusul limfoganglionilor la pacienții cu cancer pancreato-biliar rezecabil este un important predictor pentru supraviețuire. Beneficiile aduse de limfadenectomia extinsă asupra supraviețuirii sunt discutabile. Consensusul ISGPS din 2014 stabilit că limfadenectomia extinsă nu poate fi recomandată de rutină și că limfadenectomia pentru o duodenopancreatctomie standard ar trebui să se rezume la rezecția stațiilor ganglionare 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a și 17 b , cu asigurarea exciziei unui număr de minim 15 ganglioni pentru o stadializare adecvată patologică a bolii (81). Din acest punct de vedere, am obținut rezultate conform recomandărilor ISGPS , cu un număr mediu de ganglioni excizați per operație de 18. Media ganglionilor metastazați a fost de 2 (limite între 0 și 32) iar creșterea numărului de ganglioni rezecați a fost în creștere o dată cu creșterea experienței chirurgicale, fiind relevantă din punct de vedere statistic ($p=0.003$) . Limfadenectomia extinsă am realizat-o în 31 de cazuri, în special în cazul pacienților tineri, cu scopul îmbunătățirii prognosticului și supraviețuirii la distanță . Numărul de ganglioni excizați a fost mai crescut semnificativ statistic în acest grup față de cei cu limfadenectomie standard ($p<0.001$), fără diferențe notabile sau relevante statistic între cele două grupuri în ceea ce privește morbiditatea sau mortalitatea. O problemă întâlnită pe parcursul studiului a fost cea a interpretării histopatologice de către diferiți patologici, cu existența de buletine histopatologice cu doar 6 ganglioni raportați ca fiind excizați în condițiile efectuării limfadenectomiei și rezecției standard. Un posibil motiv al acestei discrepante este reprezentat de lipsa de protocoale standardizate de evaluare a pieselor de rezecție pentru cancer pancreatic la noi în spital. Din păcate, ceea ce reprezintă și o limitare a acestui studiu, urmărirea supraviețuirii la distanță cu realizarea unei curbe Kaplan-Meyer nu a fost posibilă. Pe de o parte, în România nu există la ora actuală acea "outpatient clinic" atașată spitalului, un centru de îngrijiri medicale și follow-up pentru pacienții neoplazici operați iar pe de altă parte, complianța pacientului român la revenirea periodică la controale este extrem de scăzută . Practic, doar 12 pacienți s-au prezentat la controalele stabilite, într-un singur caz putând fi documentată supraviețuirea la 5 ani. Restul de pacienți nu au răspuns la contactul telefonic și nu am avut nici o documentație de urmărire postoperatorie, fiind practic imposibilă efectuarea unei curbe de supraviețuire în funcție de statusul ganglionilor limfatici, stadializare sau grading histopatologic.

MARGINILE DE REZECTIE

O particularitate întâmpinată pe parcursul cercetării a venit tot din direcția examinărilor patologice . Am întâlnit multe situații în care anatomopatologul nu descrie care dintre marginile de rezecție sunt negative, pentru a putea evalua corect dacă rezecția făcută a fost de tip R0 sau R1 . Având în vedere că R1 a fost definită ca distanța de la tumoră până la marginea de rezecție ca fiind ≤ 1 mm, cu incidență raportată de cei de la Heidelberg de 76 % în 2008, consider acest detaliu al examinării histopatologice de o importanță crucială. Ghiduri oarecum generale de examinare a specimenelor pancreatice au fost stabilite (82), dar protocoale standardizate și detaliate, universal acceptate, lipsesc (83). Existența acestor ghiduri standardizate poate genera o bază pentru identificarea de date comparabile din multiple instituții cu scopul optimizării strategiilor de tratament pentru pacienții cu cancer de pancreas .

REZECTII ÎN STADIUL IV DE BOALĂ

Am inclus în lotul studiat doi pacienți (n=2) cu metastaze hepatice . Indicația de duodenopancreatectomie a fost într-un caz considerată ca opțiune cu viză paliativă pentru o tumoră colonică gigantă cu invazie pancreatică, icter și stenoză digestivă, cu necesitatea rezecției și anastomozei venei porte, iar în cel de-al doilea caz (metastază unică neevidențiată imagistic dar descoperită și rezecată în același timp operator) pentru o tumoră ampulară hemoragică cu eșec al tratamentului conservator după 12 unități de masă eritrocitară, hemostază endoscopică și montarea unui stent biliar. Evoluția pacienților a fost marcată de apariția coagulării intravasculare diseminate secundară transfuziilor în primul caz și de o fistulă pancreatică grad C în cel de-al doilea caz tratată conservator timp de 62 zile, ceea ce face discutabilă indicația operatorie privind retrospectiv, datorită complicațiilor apărute pe fondul unui organism cu un status biologic extrem de precar.

LA CAPETE DE DRUM...

Opt decese (n=8) raportate la cei 84 de pacienți consecutivi supuși duodenopancreatectomiei reprezintă o rată ușor crescută față de raportările centrelor cu peste 100-150 de rezecții pancreatice pe an de sub 5 %. Nici un deces nu a survenit la pacienți cu patologie benignă. Trei pacienți (n=3) prezentau carcinom ampular și cinci (n=5) pancreatic. Acești pacienți au reprezentat cumva un grup de risc mai crescut față de restul coortei, nici unul dintre pacienți fiind fără comorbidități asociate la momentul indexului operator. Șapte pacienți au prezentat comorbidități severe cardiovasculare, 3 au fost diabetici, 4 obezi, unul cu hepatită cronică virală C iar unul era sub tratament imunosupresor pentru poliartrită reumatoidă . În primul rând , decesele datorate complicațiilor cardiopulmonare clasa V (Clavien-Dindo) au fost inevitabile : doi pacienți (n=2) au dezvoltat tromboembolism pulmonar masiv cu insuficiență respiratorie acută în ziua 1, respectiv 2 postoperator în detrimentul tromboprofilaxiei existente iar un pacient (n=1), cu tare cardiace importante nou diagnosticate și netratate anterior internării, a avut infarct miocardic acut cu stop cardiac în ziua 12 postoperator.

O pacientă a prezentat fistulă biliară prin tromboză de ram stâng de venă portă și necroză de canal hepatic comun diagnosticate în ziua 2; a necesitat relaparotomie, cu sutură pe tutore, dar cu persistența fistulei și apariția în ziua 16 a hemoragiei extralumenale severe grad C prin eroziune de ram drept al arterei hepatice, cu șoc hemoragic și stop cardiac. Restul deceselor (n=3) au fost cauzate de complicații secundare fistulei pancreatice C astfel : 1) doi pacienți (n=2) au prezentat leziuni hemoragice severe grad C arteriale secundare fistulei și au decedat datorită complicațiilor legate de șocul hemoragic; 2) unul dintre pacienți a prezentat hemoragie extralumenală grad C cu sursă venoasă (vena splenică) în ziua 41 și multiple complicații septice datorită fistulei și imobilizării prelungite (bronhopneumonie severă de decubit cu sepsis). În fine, ultimul deces a fost cauzat de o bronhopneumonie severă de aspirație (bilă și sânge) la un pacient cu hemoragie intralumenală aflat sub tratament imunosupresor pentru poliartrită reumatoidă.

Toate aceste cazuri au prezentat insuficiență multiplă de organ datorită complicațiilor severe survenite și, probabil fiecare deces a fost inevitabil în contextul statusului biologic precar și terenului de fond cu imuno-competență scăzută secundară patologiei .

Acest studiu a analizat complicațiile apărute secundar rezecțiilor pancreatice la pacienți cu tumori maligne și leziuni benigne de pancreas sau periampulare . Toți pacienții au fost tratați într-o singură instituție de către o echipă ce efectuează o medie de 30 de intervenții cu viză curativă pentru boli pancreatice anual. 84 de pacienți consecutivi cu duodenopancreatectomie au fost incluși în această analiză. O abordare chirurgicală și terapeutică relativ standardizată în centrul nostru în această perioadă a fost prezentată . Comparativ cu centrele terțiare de chirurgie pancreatică din Europa și Statele Unite, ratele de morbiditate au fost similare, dar cele de mortalitate au fost discret mai mari. Doar 40 de pacienți (47,6 %) nu au prezentat nici o complicație cu o medie de spitalizare de 13 zile și costuri mult reduse semnificativ față de grupul cu complicații. În restul cazurilor cursul postoperator a fost marcat de incidente cu grade diferite de severitate, necesitând creșterea suportului logistic, terapeutic, raționament adecvat în situații de urgență imediată și desigur, a implicat creșterea costurilor, prelungirea spitalizării și imposibilitatea începerii tratamentului neoadjuvant, agravând prognosticul.

Aceste rezultate au mai multe explicații :

1) datorită lipsei de personal auxiliar raportat la numărul de pacienți în instituția noastră și consider că de fapt în orice centru din România, partea de nursing postoperator ce se referă strict la mobilizarea extrem de precoce a pacientului de către personalul auxiliar este mult inferioară față de centrele de referință în chirurgia pancreatică;

2) necalcularea riscului nutrițional postoperator ce poate orienta către pacienții cu risc crescut de a dezvolta complicații;

3) statusul nutrițional precar și multiplele comorbidități, unele netratate corespunzător, cu care unii pacienți se prezintă la medic și care agravează prognosticul;

4) stadiul avansat de boală diagnosticat la peste 65 % din pacienții cu tumori rezecabile;

5) prelungirea perioadei de nutriție parenterală în caz de complicații și accentuarea malnutriției prin imposibilitatea reluării alimentației orale, lucru demonstrat a crește morbiditatea, ceea ce în consecință reprezintă de fapt un cerc vicios;

6) necesitatea întreruperii nutriției enterale în cazurile de hemoragie intralumenală cu alterarea integrității funcționale a mucoasei enterale și creșterea riscului de translocăție bacteriană;

7) scăderea imuno-competenței generale în cazul dezvoltării complicațiilor pe fondul unui status biologic fragil deja existent;

8) lipsa practicării de rutină în toate cazurile de drenaj percutan radiologic de tip intervențional în momentul apariției de complicații intra-abdominale cu potențial septic;

9) neexistența în echipa terapeutică a unui nutriționist cu realizarea unui plan nutrițional postoperator particularizat pentru fiecare caz;

10) lipsa educației medicale și necomplianța la tratament a pacientului .

5. CONCLUZII.

Premizele studiului au fost obiectivate prin studiul teoretic prealabil al literaturii de specialitate și ulterior prin studiul clinic personal al cazurilor cu care am fost confrunțați în cadrul Clinicii Chirurgie Generală III a Spitalului Clinic de Urgență București. Scopul studiului a fost de a determina parametrii de risc la pacienții cu rezecții pancreatice pentru patologie tumorală malignă sau benignă cefalo-pancreatică sau periampulară, pentru o mai bună predicție a rezultatelor postoperatorii.

Analizând lotul de pacienți incluși în studiu și rezultatele înregistrate postoperatori am concluzionat următoarele :

1. Până în prezent, rezecția chirurgicală reprezintă singura terapie eficientă ce oferă perspectiva unei prelungiri semnificative a supraviețuirii și cu potențial curativ al pacienților cu cancer din sfera pancreatico-biliară.

2. Înrolarea pacienților în baze de date pancreatice menținute prospectiv, utilizarea indicatorilor urmăriți pentru realizarea de studii clinice și diseminarea rezultatelor este esențială pentru evaluarea și identificarea parametrilor de risc cu scopul îmbunătățirii rezultatelor și prognosticului.

3. Evaluarea preoperatorie în vederea stabilirii eligibilității chirurgicale trebuie să includă obligatoriu examenul clinic, analize de laborator de rutină, valorile serice ale markerilor tumoral CA 19.9 și CEA, ultrasonografie abdominală, examen CT cu substanță de contrast și/sau examen RMN cu înaltă rezoluție.

4. Ecoendoscopia cu puncție biopsie cu ac fin (FNA), deși costisitoare, consider că este absolut necesară pentru documentarea etiologiei tumorale și evitarea unei duodenopancreatectomii inutile în caz de confirmare a unei patologii benigne cu soluție terapeutică stentarea biliară.

5. Stentarea biliară de rutină la pacienții cu icter obstructiv trebuie atent cântărită datorită riscului crescut de morbiditate raportat la acești pacienți. În caz de alegere ca opțiune intervențională preoperatorie consider că este nevoie de minim 4-6 săptămâni până la indexul operator pentru restaurarea funcțiilor de sinteză și clearance ale ficatului, dar și a funcției de barieră a mucoase intestinale, cu restaurarea astfel a întregului ciclu entero – hepatic.

6. Parametrii preoperatori evaluați în urma analizei multivariate ca factori de risc ce influențează și cresc mortalitatea și morbiditatea (mai ales complicațiile fistuloase și hemoragice) au fost reprezentați de dimensiunea tumorii sub 15 mm, textura moale a pancreasului, valoarea bilirubinei directe serice preoperator, utilizarea staplerului liniar GIA cu lungime de 80 mm, tipul histopatologic și stadiul avansat al bolii.

7. Parametrii asociați cu apariția fistulei pancreatice au fost textura moale a pancreasului, dimensiunea tumorii sub 15 mm, tipurile histopatologic de adenocarcinom pancreatic ductal moderat diferențiat, respectiv adenocarcinom ampular slab diferențiat și stadiul III al bolii conform stadializării propuse de AJCC.

8. Fistula pancreatică și hemoragia postpancreatectomie au fost principalele complicații de ordin chirurgical și cauzatoare de deces în grupul studiat. Alte complicații ce au influențat statistic mortalitatea au fost reprezentați de fistulele gastrice și biliare, prezența peritonitei și a sepsisului, pneumonia, fibrilația atrială și tromboembolismul pulmonar.

9. Hemoragia extralumenală secundară fistulelor pancreatice mixte a avut sursă arterială în 70 % din cazuri, fiind direct responsabilă pentru 3 decese datorită sângerării masive.

10. Hemoragia intralumenală prin deficiență de hemostază la nivelul tranșei de staplare mecanică a anastomozei gastrice face discutabilă agraarea mecanică ca procedură sigură și determină la atenție sporită intraoperator acestui detaliu.

11. Endoscopia terapeutică a fost folosită cu succes în 85,7 % din cazurile de hemoragie intralumenală, fără a determina apariția fistulei anastomotice.

12. Utilizarea unui algoritm de diagnostic și tratament este esențială pentru optimizarea rezultatelor în caz de apariție a hemoragiei postpancreatectomie. Recunoașterea hemoragiei sentinela definită ca sângerare minimă evidențiată clinic ce precede hemoragia severă este decisivă în îmbunătățirea prognosticului.

13. Sindromul de evacuare gastrică întârziată s-a manifestat doar după reconstrucția de tip Whipple standard, ceea ce poate orienta pe viitor către rezecția cu preservare de pilor pentru evitarea acestei complicații.

14. Nutriția enterală precoce a fost instituită în toate cazurile, cu scopul menținerii barierei funcționale intestinale, a creșterii statusului nutrițional și imuno-competenței, în vederea reducerii complicațiilor fistuloase.

15. Comorbiditățile asociate netratate corespunzător sau nou diagnosticate pe fondul unui status biologic fragil au determinat apariția unor complicații de ordin medical cu survenirea decesului practic inevitabil.

16. Infecțiile asociate asistenței medicale (boala diareică cu Clostridium, infecțiile urinare, infecțiile de plagă) au constituit cauze de creștere ale ratei morbidității, zilelor de spitalizare și costurilor.
17. Menținerea peste 10 zile a tubului de dren a determinat apariția de culturi pozitive ale drenajului cu potențial de contaminare peritoneală, dar și a 4 cazuri de fistulă pancreatică diagnosticate după ziua 5 postoperator și obiectivate prin fistulografie, influențând semnificativ statistic costurile și durata spitalizării. În consecință, prin aderarea de la protocoale standardizate de evaluare a pacienților cu risc crescut de fistulă pancreatică și surpinarea precoce a drenajului în zilele 3-5 postoperator, se pot evita aceste complicații.
19. Tipul histopatologic dominant a fost adenocarcinomul ductal pancreatic, urmat de adenocarcinomul ampular.
20. Tehnica chirurgicală folosită a fost în concordanță cu procedee standardizate folosite în centre de excelență în chirurgia pancreatică de la nivel internațional.
21. Timpul operator și pierderile sangvine au scăzut pe parcursul studiului fiind similare celor raportate în literatură și centrele de excelență în chirurgia pancreatică .
22. Numărul de ganglioni excizați a crescut semnificativ statistic pe parcursul cercetării. Lipsa aderării tuturor anatomopatologilor din instituție la protocoale și consensuri universale de examinare a specimenelor pancreatice a dus la raportarea într-un procent izolat de cazuri a unui număr de ganglioni examinați sub media recomandată de consensurile internaționale, în contextul efectuării cel puțin a limfadenectomiei standard de către echipa operatorie.
23. Practicarea limfadenectomiei extinse nu a influențat semnificativ statistic morbiditatea sau mortalitatea.
24. Apariția complicațiilor a determinat în mod firesc o creștere a numărului de zile de spitalizare și costurilor prin necesarul logistic,terapeutic,transfuzional și farmacologic ridicat, cu întârzierea începerii tratamentului neoadjuvant.
25. Lipsa practicării de rutină în toate cazurile de fistulă pancreatică a drenajului percutan radiologic de tip intervențional reprezintă un punct discutabil. În cazul apariției fistulei pancreatice și/sau colecțiilor intra-abdominale ar reprezenta un instrument terapeutic crucial. Mai ales în cazul fistulelor mixte care datorită chimismului crescut determinat de proteaze pot provoca sângerări importante arteriale sau venoase, un drenaj adecvat peripancreatic este esențial.
26. În cazul apariției de complicații, managementul pluridisciplinar într-o echipă antrenată în chirurgia pancreatică și incidentele postoperatorii derivate, este obligatoriu.
27. Obținerea unor margini de rezecție de tip R0 influențează supraviețuirea la distanță.
28. Lipsa educației medicale a pacienților, complianța scăzută la actul medico-chirurgical și implicațiile acestuia au determinat echipa operatorie la întârzierea inițierii alimentației per os, ce a fost reluată în medie în ziua 8 postoperator, contrar recomandărilor și protocoalelor de fast-track ale centrelor terțiare de referință din Europa și Statele Unite.
29. Cooptarea unui nutriționist în echipa de îngrijiri postoperatorii pentru realizarea unui plan nutrițional individualizat ar putea reprezenta un punct cheie în optimizarea rezultatelor.
30. Aderarea la protocoale standardizate de tratament postoperator poate scădea dramatic incidența complicațiilor și mai ales a deceselor.
31. Existența de protocoale, manifestări medicale și programe educaționale la nivel național poate duce la creșterea nivelului de educație medicală în rândul populației și a complianței față de actul medico-chirurgical, în special la pacientul cu cancer.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE :

1. Cameron JL. Pancreatic cancer: PMPH-USA; 2001.
2. Calin M. Cancerul in Romania 2015. Available from: <http://euro-health.ro/cancerul-in-romania-67-300-de-cazuri-noi-si-41-000-de-decese-pe-an-cancerele-pulmonar-colorectal-si-de-san-cele-mai-frecvente/>.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
4. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Annals of surgery*. 2006;244(1):10-5.
5. McMillan MT, Malleo G, Bassi C, Sprys MH, Vollmer CM. Defining the practice of pancreatoduodenectomy around the world. *HPB*. 2015;17(12):1145-54.
6. Tseng JF, Pisters PW, Lee JE, Wang H, Gomez HF, Sun CC, et al. The learning curve in pancreatic surgery. *Surgery*. 2007;141(5):694-701.
7. Schmidt CM, Turrini O, Parikh P, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, et al. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Archives of surgery*. 2010;145(7):634-40.
8. Menahem B, Guittet L, Mulliri A, Alves A, Lubrano J. Pancreaticogastrostomy is superior to pancreaticojejunostomy for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of surgery*. 2015;261(5):882-7.
9. Martin I, Au K. Does fibrin glue sealant decrease the rate of anastomotic leak after a pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *HPB*. 2013;15(8):561-6.
10. George Van Buren I, Bloomston M, Hughes SJ, Winter J, Behrman SW, Zyromski NJ, et al. A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Annals of surgery*. 2014;259(4):605-12.
11. 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;138(1):8-13.
12. 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;142(5):761-8.
13. 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;142(1):20-5.
14. Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, Jaques DP, Conlon KC, Brennan MF. An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;196(6):954-64.
15. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Annals of surgery*. 1987;206(3):358.
16. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Annals of surgery*. 1997;226(3):248.
17. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Archives of Surgery*. 2003;138(12):1310-4.
18. Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World journal of surgery*. 2003;27(3):324-9.
19. Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;220(4):530-6.
20. Strasberg SM, Drebin JA, Soper NJ. Evolution and current status of the Whipple procedure: an update for gastroenterologists. *Gastroenterology*. 1997;113(3):983-94.
21. Gray H, Standring S. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice, 40th edn. Churchill-Livingstone. Elsevier; 2008.

22. Vâlcea S, Beuran M, Vartic M. Intraluminal Postpancreatoduodenectomy Hemorrhage-Last 5 Years Experience. *Chirurgia* (Bucharest, Romania: 1990). 2017;112(1):39.
23. Afaneh C, Gerszberg D, Slattery E, Seres DS, Chabot JA, Kluger MD. Pancreatic cancer surgery and nutrition management: a review of the current literature. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2015;4(1):59.
24. Mourao F, Amado D, Ravasco P, Vidal PM, Camilo M. Nutritional risk and status assessment in surgical patients: a challenge amidst plenty. *Nutrición Hospitalaria*. 2004;19(2):83-8.
25. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *British journal of surgery*. 2011;98(2):268-74.
26. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: prevalence and outcomes. *Journal of surgical oncology*. 2013;107(7):702-8.
27. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonocho T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Annals of surgery*. 2010;252(2):325-9.
28. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, Lee JE, Vauthey J-N, Lahoti S, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Annals of surgery*. 2001;234(1):47-55.
29. Van der Gaag N, Kloek J, de Castro S, Busch O, Van Gulik T, Gouma D. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009;13(4):814-20.
30. Klinkenbijl J, Jeekel J, Schmitz P, Rombout P, Nix G, Bruining H, et al. Carcinoma of the pancreas and periampullary region: palliation versus cure. *British journal of surgery*. 1993;80(12):1575-8.
31. Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *The Cochrane Library*. 2008.
32. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(2):129-37.
33. Saleh MM, Nørregaard P, Jørgensen HL, Andersen PK, Matzen P. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(4):529-34.
34. Townsend Jr CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston textbook of surgery*: Elsevier Health Sciences; 2012.
35. Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, Imamura M, Nishidate T, Mizuguchi T, et al. Prospective nonrandomized comparison between pylorus-preserving and subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy from the perspectives of DGE occurrence and postoperative digestive functions. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008;12(7):1185.
36. Roder J, Stein H, Hüttl W, Siewert J. Pylorus-preserving versus standard pancreaticoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. *British journal of surgery*. 1992;79(2):152-5.
37. Tani M, Kawai M, Hirono S, Ina S, Miyazawa M, Fujita Y, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Surgery today*. 2009;39(3):219-24.
38. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *The Cochrane Library*. 2016.
39. de Castro SM, Kuhlmann KF, Busch OR, van Delden OM, Laméris JS, van Gulik TM, et al. Incidence and management of biliary leakage after hepaticojejunostomy. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2005;9(8):1163-73.
40. Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 1999;3(5):496-505.
41. van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *Journal of the American College of Surgeons*. 1997;185(1):18-24.

42. Seetharam P, Rodrigues GS. Postoperative pancreatic fistula: a surgeon's nightmare! an insight with a detailed literature review. *JOP Journal of the Pancreas*. 2015;16(2):115-24.
43. Hackert T, Werner J, Büchler MW. Postoperative pancreatic fistula. *the surgeon*. 2011;9(4):211-7.
44. 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. *Archives of Surgery*. 1995;130(9):952-5.
45. Matsusue S, Takeda H, Nakamura Y, Nishimura S, Koizumi S. A prospective analysis of the factors influencing pancreaticojejunostomy performed using a single method, in 100 consecutive pancreaticoduodenectomies. *Surgery today*. 1998;28(7):719-26.
46. Büchler M, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *British Journal of Surgery*. 2000;87(7):883-9.
47. Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Archives of Surgery*. 1998;133(10):1094-8.
48. Yang Y-M, Tian X-D, Zhuang Y, Wang W-M, Wan Y-L, Huang Y-T. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2005;11(16):2456-61.
49. Lai EC, Lau SH, Lau WY. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review. *Archives of Surgery*. 2009;144(11):1074-80.
50. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004;8(8):951-9.
51. Wente MN, Shrikhande SV, Müller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *The American journal of surgery*. 2007;193(2):171-83.
52. Berger AC, Howard TJ, Kennedy EP, Sauter PK, Bower-Cherry M, Dutkevitch S, et al. Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;208(5):738-47.
53. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):2014-22.
54. Büchler M, Friess H, Klempa I, Hermanek P, Sulkowski U, Becker H, et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *The American Journal of Surgery*. 1992;163(1):125-31.
55. Wagner M, Z'graggen K, Vagianos C, Redaelli C, Holzinger F, Sadowski C, et al. Pylorus-preserving total pancreatectomy. *Digestive surgery*. 2001;18(3):188-95.
56. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2006;10(9):1199-211.
57. Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G, et al. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Annals of surgery*. 2007;246(2):281-7.
58. Park JS, Hwang HK, Kim JK, Cho SI, Yoon D-S, Lee WJ, et al. Clinical validation and risk factors for delayed gastric emptying based on the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Classification. *Surgery*. 2009;146(5):882-7.
59. van Berge Henegouwen MI, van Gulik TM, DeWit LT, Allema JH, Rauws EA, Obertop H, et al. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 1997;185(4):373-9.
60. Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Partelli S, Rossini R, et al. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: validation of International Study Group of Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. *HPB*. 2010;12(9):610-8.
61. Sakamoto Y, Yamamoto Y, Hata S, Nara S, Esaki M, Sano T, et al. Analysis of risk factors for delayed gastric emptying (DGE) after 387 pancreaticoduodenectomies with usage of 70 stapled reconstructions. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2011;15(10):1789.

62. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoe KD, Pitt HA, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Annals of surgery*. 1993;218(3):229.
63. Hartel M, Wente MN, Hinz U, Kleeff J, Wagner M, Müller MW, et al. Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving Whipple procedure. *Archives of Surgery*. 2005;140(11):1094-9.
64. Naritomi G, Tanaka M, Matsunaga H, Yokohata K, Ogawa Y, Chijiwa K, et al. Pancreatic head resection with and without preservation of the duodenum: different postoperative gastric motility. *Surgery*. 1996;120(5):831-7.
65. Tanaka M, Sarr MG. Role of the duodenum in the control of canine gastrointestinal motility. *Gastroenterology*. 1988;94(3):622-9.
66. Qu H, Sun G, Zhou S, He Q. Clinical risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2013;39(3):213-23.
67. van Berge Henegouwen M, Allema J, van Gulik TM, Verbeek P, Obertop H, Gouma D. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *British journal of surgery*. 1995;82(11):1527-31.
68. Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, et al. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Annals of surgery*. 2007;246(2):269-80.
69. Halloran C, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley M, Sutton R, Neoptolemos J. Complications of pancreatic cancer resection. *Digestive surgery*. 2002;19(2):138-46.
70. Fringeli Y, Worreth M, Langer I. Gastrojejunal anastomosis complications and their management after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Journal of obesity*. 2015;2015.
71. Reddy J, Saxena R, Singh R, Pottakkat B, Prakash A, Behari A, et al. Reoperation following pancreaticoduodenectomy. *International journal of surgical oncology*. 2012;2012.
72. Standop J, Glowka T, Schmitz V, Schäfer N, Overhaus M, Hirner A, et al. Operative re-intervention following pancreatic head resection: indications and outcome. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009;13(8):1503-9.
73. Bernon M, Krige J, Jonas E, Kloppers J, Burmeister S, Naidoo N, et al. Severe post-pancreatoduodenectomy haemorrhage: An analytical review based on 118 consecutive pancreatoduodenectomy patients in a South African Academic Hospital. *South African Journal of Surgery*. 2016;54(3):23-8.
74. Sato N, Yamaguchi K, Shimizu S, Morisaki T, Yokohata K, Chijiwa K, et al. Coil embolization of bleeding visceral pseudoaneurysms following pancreatectomy: the importance of early angiography. *Archives of Surgery*. 1998;133(10):1099-102.
75. Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004;199(2):186-91.
76. Tien Y-W, Lee P-H, Yang C-Y, Ho M-C, Chiu Y-F. Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;201(4):554-9.
77. Wellner U, Kulemann B, Lapshyn H, Hoepfner J, Sick O, Makowiec F, et al. Postpancreatectomy hemorrhage—incidence, treatment, and risk factors in over 1,000 pancreatic resections. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;18(3):464-75.
78. 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. *Annals of surgery*. 2006;244(1):1-7.
79. Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Annals of surgery*. 2010;252(2):207-14.
80. Diener MK, Mehr K-T, Wente MN, Kieser M, Büchler MW, Seiler CM. Risk–benefit assessment of closed intra-abdominal drains after pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis assessing the current state of evidence. *Langenbeck's archives of surgery*. 2011;396(1):41-52.

81. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;156(3):591-600.
82. Lüttges J, Zamboni G, Klöppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. *Digestive surgery*. 1999;16(4):291-6.
83. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(6):1651-60.