

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**UTILIZAREA ANSEI ROUX-ÎN-Y ÎN CHIRURGIA
TRACTULUI DIGESTIV SUPERIOR
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CONSTANTINOIU SILVIU-MARIAN

Student-doctorand:

NAUM CARMEN

2020

CUPRINS

	INTRODUCERE	
I.	PARTEA GENERALĂ	1
1.	Tehnica operatorie.....	1
1.1	Tehnica operatorie de realizare a ansei Roux-în-Y după gastrectomia totală în cancerul gastric.....	2
1.2	Tehnica operatorie de realizare a ansei Roux-în-Y în gastrectomia subtotală în cancerul gastric.....	5
1.3.	Tehnica operatorie de realizare a ansei Roux-în-Y în diversia duodenală.....	6
1.4.	Tehnica operatorie de realizare a ansei Roux-în-Y în chirurgia obezității.....	6
1.5.	Avantajele utilizării ansei Roux-în-Y.....	7
2.	Indicații actuale ale utilizării ansei Roux în Y în chirurgia tractului digestiv.....	9
2.1.	Utilizarea ansei Roux-în-Y după rezecțiile gastrice.....	9
	2.1.1. Utilizarea ansei Roux-în-Y după gastrectomia totală.....	10
	2.1.2. Utilizarea ansei Roux-în-Y după gastrectomia subtotală.....	16
2.2.	Utilizarea ansei Roux-în-Y în patologia de reflux.....	19
2.3.	Dezavantaje ale anastomozei Roux-în-Y.....	26
3.	Eficiență terapeutică și rezultate funcționale.....	30
II.	CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
4.	Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	36
5.	Metodologia generală a cercetării.....	37
6.	Studiu 1. Corelații clinico-paraclinice, terapeutice la pacienții cu reconstrucție ce utilizează ansa Y după gastrectomie pentru cancere gastrice și de joncțiune Eso- gastrică.....	38

6.1.	Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	38
6.2.	Material și metodă.....	40
6.3.	Rezultate.....	44
6.4.	Discuții.....	63
6.5.	Concluzii.....	68
7.	Studiu 2. Impactul localizării anastomozei ce utilizează ansa Y ca procedeu de reconstrucție după rezecții gastrice la pacienții cu neoplasme gastrice sau eso-gastrice. Factori care afectează mortalitatea și morbiditatea.....	69
7.1.	Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	69
7.2.	Material și metodă.....	72
7.3.	Rezultate.....	75
7.4.	Discuții.....	90
7.5.	Concluzii.....	96
8.	Studiul 3. Factori de prognostic pentru pacienții cu cancer eso-gastric (analiza de supraviețuire).....	97
8.1.	Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	97
8.2.	Material și metodă.....	99
8.3.	Rezultate.....	103
8.4.	Discuții.....	136
8.5.	Concluzii.....	142
9.	Studiu 4. Importanța markerilor de inflamație sistemică în supraviețuirea pacienților cu cancer eso-gastric și gastric.....	143
9.1.	Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	143
9.2.	Material și metodă.....	147
9.3.	Rezultate.....	148
9.4.	Discuții.....	160
9.5.	Concluzii.....	163
10.	Concluzii și contribuții personale.....	164
11.	BIBLIOGRAFIE.....	167

Introducere

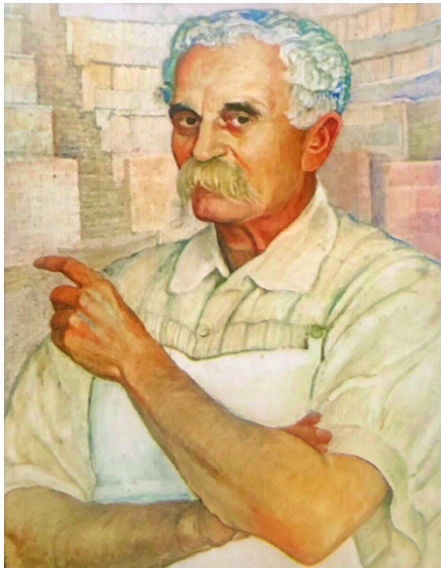


Figura 1. César Roux [2].

César Roux (figura 1) a fost un pionier și un versatil chirurg elvețian care a jucat un rol decisiv în evoluția chirurgiei de la sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului al XX-lea [1].

Deși la vremea respectivă, medicina era una rudimentară, neexistând un examen radiologic pentru a pune un diagnostic preoperator, în 1892, Roux a efectuat pentru prima dată „anastomoza Roux-în-Y” ca tratament pentru obstrucția de ieșire gastrică [3].

Inițial această tehnică a fost abandonată din cauza incidenței mari a ulcerului anastomotic jejunal (bolnavii nefiind vagotomizați și rezecția gastrică nefiind suficient de întinsă, aciditatea restantă producea acest ulcer anastomotic), iar ulterior a fost reluată cu succes mai ales în refacerea montajului digestiv după gastrectomie totală și pentru suferințele stomacului operat ca indicații de rezolvare chirurgicală [4].

Partea generală

În primul capitol al părții generale sunt prezentate aspectele de tehnică operatorie de realizare a anastomozei Roux-în-Y.

În al doilea capitol al părții generale sunt discutate indicațiile actuale ale utilizării ansei Roux-în-Y în chirurgia tractului digestiv și anume după rezecții gastrice, după gastrectomie totală și subtotală, în patologia de reflux postoperator precum și dezavantajele anastomozei.

Al treilea capitol privește eficiența terapeutică și rezultatele funcționale ale utilizării anastomozei Roux-în-Y în chirurgia tubului digestiv superior, insistându-se asupra noțiunii de „calitate a vieții” după rezecția gastrică, în mod cert influențată favorabil prin utilizarea acestui tip de anastomoză, prin împiedicarea sau reducerea refluxului biliar în bontul gastric sau esofag după rezecțiile gastrice totale sau subtotale. De asemenea este discutată eficiența ansei Roux-în-Y în chirurgia obezității, dar și ca procedeu de diversie duodenală în boala de reflux.

4. Obiective generale

Tratamentul chirurgical al cancerului gastric este asociat cu o rată ridicată a morbidității și a mortalității postoperatorii. Anastomoza Roux-în-Y este metoda principală de reconstrucție a tractului digestiv după gastrectomie [5].

Obiectivele generale urmărite în această lucrare științifică au fost:

- Evaluarea impactului localizării anastomozei cu ansă în Y asupra rezultatelor postoperatorii imediate și la distanță;
- Evaluarea factorilor implicați în apariția fistulei eso-jejunale după gastrectomia totală la pacienții la care s-a utilizat ca procedeu de reconstrucție ansa în Y;
- Identificarea și analizarea factorilor epidemiologici de prognostic pentru supraviețuirea la distanță a bolnavilor cu cancer gastric și eso-gastric care au utilizat ca procedeu de reconstrucție ansa în Y;
- Evaluarea importanței markerilor de inflamație sistemică în supraviețuirea la distanță a pacienților cu cancer gastric și eso-gastric.

5. Metodologia cercetării

După introducerea datelor, acestea au fost prelucrate folosind programele SPSS versiunea 23.0 și Excel. Pentru statistica descriptivă a fost calculată *media* și *deviația standard*, *medianele* și *cuartilele* pentru variabilele cantitative, iar pentru variabilele calitative *frecvențe* și *procente*.

Au fost utilizate în comparația datelor cantitative Student t-test (pentru două grupuri cu date normal distribuite) și Mann-Whitney.

Au fost foarte utilizate Testele Fisher exact, Pearson Chi-square și Likelihood Ratio pentru analiza statistică a datelor categoriale (procente și frecvențe).

Pentru investigarea factorilor de risc care au diferențiat grupurile s-a folosit, de asemenea, și analiza de supraviețuire (teste Log-Rank și Breslow), evenimentul urmărit fiind decesul pacienților și s-au calculat procentele de supraviețuitori la 6, 12, 18, 24, 36, 48 luni și la 60 luni.

Pragul de semnificație statistică a fost considerat o probabilitate cu eroare mai mică de 5% ($p < 0.05$).

În teză au mai fost incluse și reprezentări grafice cum ar fi diagrame de tip bar simple și stratificate pentru date sintetizate ca frecvențe și procente și grafice pentru reprezentarea timpului de supraviețuire pe diverse grupuri (Cum Survival versus Survival Functions).

6. Studiul 1: Corelații clinico-paraclinice, terapeutice la pacienții cu reconstrucție ce utilizează ansa în Y după gastrectomie pentru cancer gastrice și de joncțiune Eso-gastrică

Ipoteza de lucru

- Localizarea anastomozei cu ansa în Y poate fi diferită, fiind asociată tipului de rezecție Eso-gastrică impusă de localizarea tumorii la nivelul stomacului sau joncțiunii Eso-gastrice, necesită lungimi diferite ale ansei, necesită tipuri diferite de sutură sau pasaje diferite ale ansei.
- Rezultatele postoperatorii imediate sunt influențate de localizarea anastomozei.

Obiective

- Corelarea localizării anastomozei cu ansa în Y după Eso-gastrectomie la pacienții cu cancer gastric sau Eso-gastric cu: datele clinice, de laborator, stadiul de evoluție al bolii, caracteristicile tumorale, tratamentul neoadjuvant, datele intraoperatorii și de tehnică chirurgicală.
- Evaluarea impactului localizării anastomozei cu ansa în Y după Eso-gastrectomie la pacienții cu cancer gastric sau Eso-gastric asupra rezultatelor postoperatorii imediate.

Material și metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv, instituțional, pe un lot de pacienți internați și operați pentru cancer gastric sau Eso-gastric în perioada 2009/2018 în Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană sub îndrumarea d-lui Prof. Dr. Constantinoiu Silviu.

În lot au fost incluși: pacienți diagnosticați cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune Eso-gastrică prin examen histopatologic, pacienți cu cancer gastric la care s-au efectuat rezecții gastrice

în perioada 2009/2018, pacienți cu vârsta peste 18 ani, pacienți cu perioada de urmărire de cel puțin 12 luni.

Criteriile de excludere au fost: pacienți nerezecați gastric, pacienți imunodeprimați, pacienți cu altă patologie malignă asociată, pacienți pierduți din urmărirea postterapeutică sau pacienți cu datele clinico-paraclinice incomplete.

Rezultate

La cei 118 pacienti incluși în studiu s-au realizat 84 rezecții gastrice totale sau 34 subtotale urmate de anastomoze pe ansă Roux localizate mediastinal – 14 pacienți, subdiafragmatic - 71 pacienți și submezocolic - 33 de pacienți.

Disfagia

Analiza simptomelor la internare a scos în evidență faptul că disfagia a fost identificată la 13 (92.9%) pacienți cu localizarea anastomozei la nivel mediastinal, la 60 pacienți cu localizarea anastomozei la nivel subdiafragmatic (84.5%) și la 20 de pacienți (60.6%) cu anastomoza la nivel submezocolic.

Tabelul I.2 Corelarea anastomozei cu criteriile clinice ale pacienților din lot

	Mediastinal (14 pacienti)	Subdiafragmatic (71 pacienti)	Submezocolic (33 pacienti)	p_value (test)
Disfagie	13/14 (92.9%)	60/71 (84.5%)	20/33 (60.6%)	0.008297 (Pearson Chi-Square)

Comparând loturile de pacienti cu anastomoza cu ansă Y localizată mediastinal (N=14) cu cei cu anastomoza subdiafragmatică (N=71) și cei cu anastomoza plasată submezocolic (N=33) se observă o asociere statistică cu prezența disfagiei între pacienții cu localizarea anastomozei subdiafragmatic și cei cu localizare submezocolică (p_value = **0.008297** (Pearson Chi-Square)).

Anemia

S-a analizat influența pe care a avut-o anemia asupra pacienților. Valoarea hemoglobinei la internare a fost analizată la toți pacienții incluși în studiu.

Tabel VI.4 Corelarea localizării anastomozei în Y cu anemia

	Mediastinal (14 pacienti)	Subdiafragmatic (71 pacienti)	Submezocolic (33 pacienti)	p_value (test)
Anemie	8/14 (57.1%)	46/71 (64.8%)	31/33 (93.9%)	0.003604 (Pearson Chi-Square)

Comparând loturile de pacienți cu anastomoza cu ansa Y localizată mediastinal (N=14) cu cei cu anastomoza subdiafragmatic (N=71) și cei cu anastomoza plasată submezocolic (N=33) s-a obținut o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește anemia între pacienții cu localizarea anastomozei mediastinală și cei cu localizare submezocolică și între localizarea subdiafragmatică și submezocolică ($p=0.003604$ (Pearson Chi-Square)).

Polichimioterapie neoadjuvantă

Polichimioterapia neoadjuvantă preoperator la pacienții cu cancer gastric a fost efectuată la 6 pacienți cu localizarea anastomozei la nivel mediastinal (42.9%), la 18 pacienți (25.4%) cu anastomoza la nivel subdiafragmatic și la 3 pacienți (9.1%) cu anastomoza la nivel submezocolic.

După efectuarea radiochimioterapiei neoadjuvante, pacienții au fost reevaluați endoscopic și imagistic.

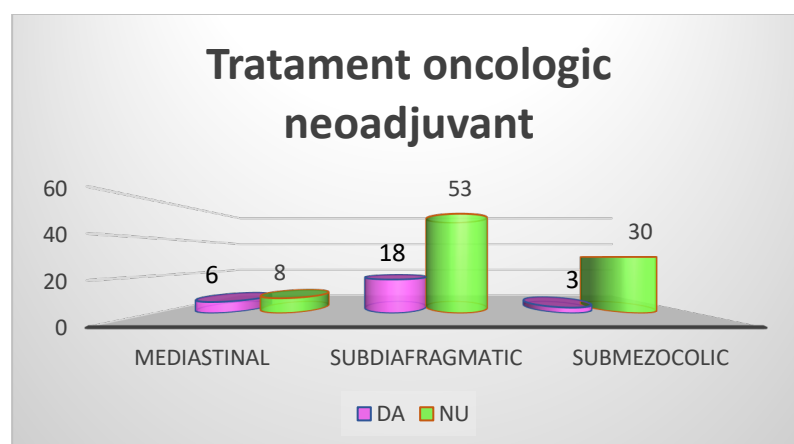


Figura 6.3 Distribuția pacienților în funcție de tratamentul oncologic neoadjuvant

Tabel VI.5 Corelarea localizării anastomozei cu tratamentul neoadjuvant

	Mediastinal (14 pacienti)	Subdiafragmatic (71 pacienti)	Submezocolic (33 pacienti)	p_value (test)
Polichimioterapie neoadjuvantă	6/14 (42.9%)	18/71 (25.4%)	3/33 (9.1%)	0.030683 (Pearson Chi-Square)

Comparând loturile de pacienti cu anastomoza cu ansa Y localizată mediastinal (N=14) cu cei cu anastomoza subdiafragmatică (N=71) și cei cu anastomoza plasată submezocolic (N=33) s-a obținut o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește polichimioterapia între pacienții cu localizarea anastomozei mediastinal și cei cu localizarea anastomozei submezocolică $p_value=0.030683$ (Pearson Chi-Square)

Localizarea tumorii

Localizarea procesului tumoral la nivelul diverselor regiuni anatomice gastrice a fost un factor esențial pentru alegerea căii de abord și a tehnicii chirurgicale.

Tabel I.7 Corelarea localizării anastomozei cu localizarea tumorii

	Mediastinal (14 pacienti)	Subdiafragmatic (71 pacienti)	Submezocolic (33 pacienti)	p_value (test)
Localizare				0.000000 (Likelihood Ratio)
Gastric distal	1/14 (7.1%)	0/71 (0.0%)	29/33 (87.9%)	
Gastric proximal	4/14 (28.6%)	36/71 (50.7%)	0/33 (0.0%)	
Joncțiune eso-gastrică	9/14 (64.3%)	29/71 (40.8%)	0/33 (0.0%)	
Medio-gastric	0/14 (0.0%)	6/71 (8.5%)	4/33 (12.1%)	

Comparând loturile de pacienți cu anastomoza cu ansa Y localizată mediastinal (N=14) cu cei cu anastomoza subdiafragmatică (N=71) și cei cu anastomoza plasată submezocolic (N=33) s-a obținut o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește localizarea tumorii. Pentru fiecare dintre localizarile gastric distal, gastric proximal și joncțiune eso-gastrică avem diferențe între anastomoza mediastinală și submezocolică, respectiv între anastomoza localizată la nivel subdiafragmatic și anastomoza submezocolică ($p_value=0.000000$ LikelihoodRatio).

Stadiul tumoral - pTNM

Prin utilizarea rezultatelor obținute în urma analizei categoriilor pT, pN și pM, am urmărit încadrarea pacienților în sistemul de gradare pTNM și stadializarea clinico-morfologică. Configurația lotului privită prin prisma clasificării TNM, relevă predominanța netă a formelor avansate (stadiile III și IV), moment în care obiectivul curativ al tratamentului este mult mai greu de atins.

Tabel VI.8 Corelarea localizării anastomozei cu clasificarea TNM

	Mediastinal (14 pacienti)	Subdiafragmatic (71 pacienti)	Submezocolic (33 pacienti)	p_value (test)
Stadiul tumoral				0.006409 (Likelihood Ratio)
IA	1/14 (7.1%)	2/71 (2.8%)	3/33 (9.1%)	
IB	0/14 (0.0%)	4/71 (5.6%)	0/33 (0.0%)	
IIA	4/14 (28.6%)	8/71 (11.3%)	4/33 (12.1%)	
IIB	0/14 (0.0%)	8/71 (11.3%)	6/33 (18.2%)	
IIIA	2/14 (14.3%)	19/71 (26.8%)	5/33 (15.2%)	
IIIB	3/14 (21.4%)	18/71 (25.4%)	15/33 (45.5%)	
IIIC	4/14 (28.6%)	9/71 (12.7%)	0/33 (0.0%)	
IV	0/14 (0.0%)	3/71 (4.2%)	0/33 (0.0%)	

Comparând loturile de pacienți cu anastomoza cu ansă Y localizată mediastinal (N=14) cu cei cu anastomoza subdiafragmatică (N=71) și cei cu anastomoza plasată submezocolic (N=33) s-a obținut o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește stadiul tumoral III C între pacienții cu localizarea anastomozei mediastinală și cei cu localizare submezocolică (p_value=**0.006409** (Likelihood Ratio)).

Asocierea splenectomiei

Splenectomia a fost practică la 20 de pacienți care au avut anastomoza la nivel subdiafragmatic și la 3 pacienți care au avut anastomoza localizată la nivel submezocolic.

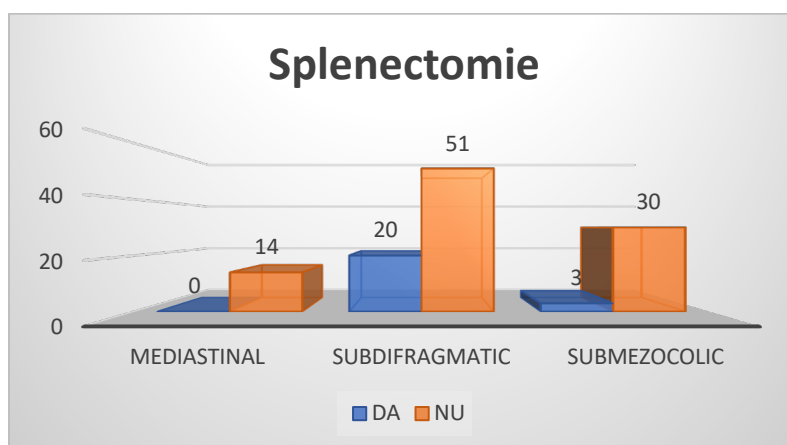


Figura 6.6 Repartiția pacienților în funcție de asocierea splenectomiei

Rezecții multiviscerale

Rezecțiile viscerale multiple au inclus: colectomie segmentară de colon transvers, pancreatectomie caudală, hepatectomie atipică, ovariectomie, cistectomie parțială.

Tabel VI.10. Corelarea localizării anastomozei cu asocierea splenectomiei și rezecțiile multiviscerale

	Mediastinal (14 pacienti)	Subdiafragmatic (71 pacienti)	Submezocolic (33 pacienti)	p_value (test)
Asocierea splenectomiei	0/14 (0.0%)	20/71 (28.2%)	3/33 (9.1%)	0.010721 (Pearson Chi-Square)
Rezecții multiviscerale	1/14 (7.1%)	28/71 (39.4%)	5/33 (15.2%)	0.006363 (Pearson Chi-Square)

Comparând loturile de pacienți cu anastomoza cu ansă Y localizată mediastinal (N=14) cu cei cu anastomoza subdiafragmatic (N=71) și cei cu anastomoza plasată submezocolic (N=33) s-a obținut o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește asocierea splenectomiei (p_value=**0.010721** (LikelihoodRatio)) și rezecțiile multiviscerale între pacienții cu localizarea anastomozei subdiafragmatic și cei cu localizare submezocolică (p_value=**0.006409** (LikelihoodRatio)).

Partenerul anastomotic

Au avut ca partener anastomotic esofagul 13 pacienți cu anastomoza localizată la nivel mediastinal, 71 de pacienți cu anastomoza subdiafragmatică și niciun pacient cu anastomoza submezocolică. Stomacul a fost partener anastomotic la un pacient cu anastomoza mediastinală și la 33 pacienți cu anastomoza submezocolică (figura 6.8).

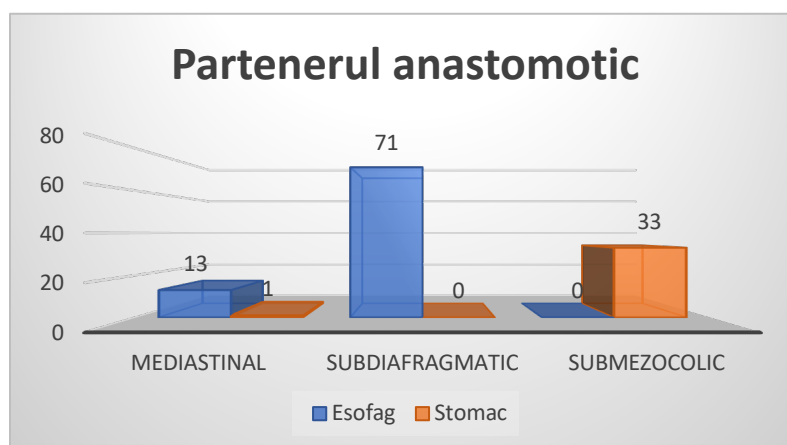


Figura 6.8 Partenerul anastomotic

Tipul de anastomoză manuală/mecanică

Au avut anastomoză manuală 5 pacienți cu anastomoza localizată la nivel mediastinal, 37 pacienți cu anastomoza subdiafragmatică și 31 de pacienți cu anastomoza submezocolică. S-a efectuat anastomoză mecanică la 9 pacienți cu anastomoza la nivel mediastinal, la 34 de pacienți cu anastomoza subdiafragmatică și la 2 pacienți cu anastomoza submezocolică.

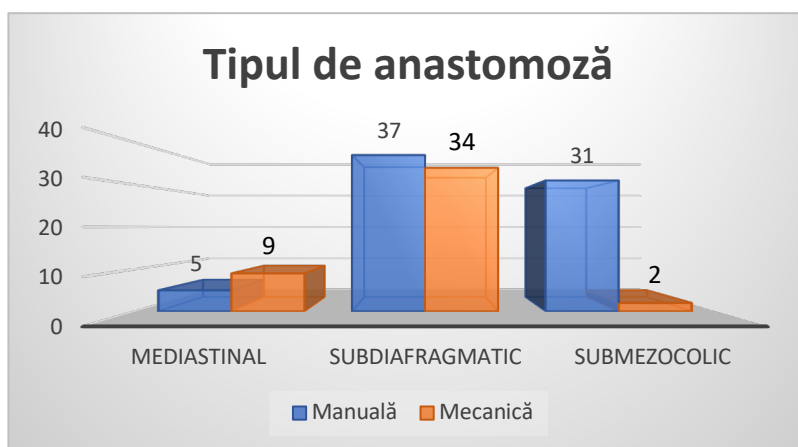


Figura 6.9 Repartiția pacienților în funcție de tipul de anastomoză

Tipul de anastomoză T-L/T-T

S-a efectuat anastomoză T-L la 14 pacienți cu anastomoza situată la nivel mediastinal, la 60 de pacienți cu anastomoza subdiafragmatică și la 18 pacienți cu anastomoza submezocolică. S-a întâlnit o anastomoză T-T la 11 pacienți cu anastomoza subdiafragmatică și la 15 pacienți cu anastomoza submezocolică.

Lungimea ansei alimentare

Au avut o ansă alimentară de 50 de cm: 2 pacienți cu anastomoza mediastinală, 11 pacienți cu anastomoza subdiafragmatică și 14 pacienți cu anastomoza submezocolică. S-a efectuat o ansă alimentară de 55 de cm la 6 pacienți cu anastomoza mediastinală, la 37 de pacienți cu anastomoza subdiafragmatică și 19 pacienți cu anastomoza submezocolică. S-a efectuat o ansă alimentară de 60 de cm la 6 pacienți cu anastomoza mediastinală și la 23 de pacienți cu anastomoza subdiafragmatică.

Tabel VI.10. Corelarea localizării anastomozei cu factorii intraoperatori:

	Mediastinal (14 pacienti)	Subdiafragmatic (71 pacienti)	Submezocolic (33 pacienti)	p_value (test)
Partener anastomotc				0.000000 (Pearson Chi-Square)
Esofag	13/14 (92.9%)	71/71 (100%)	0/33 (0.0%)	
Stomac	1/14 (7.1%)	0/71 (0.0%)	33/33 (100%)	
Tipul de anastomoză				0.000000 (Pearson Chi-Square)
Manuală	5/14 (35.7%)	37/71 (52.1%)	31/33 (93.9%)	
Mecanică	9/14 (64.3%)	34/71 (47.9%)	2/33 (6.1%)	
Tip anastomoză				0.000294 (Pearson Chi-Square)
T-L	14/14 (100%)	60/71 (84.5%)	18/33 (54.5%)	
T-T	0/14 (0.0%)	11/71 (15.5%)	15/33 (45.5%)	
Lungimea ansei alimentare				0.006409 (Likelihood Ratio)
50 cm	2/14 (14.3%)	11/71 (15.5%)	14/33 (42.4%)	
55 cm	6/14 (42.9%)	37/71 (52.1%)	19/33 (57.6%)	
60 cm	6/14 (42.9%)	23/71 (32.4%)	0/33 (0.0%)	

Comparând loturile de pacienți cu anastomoza cu ansa Y localizată mediastinal (N=14) cu cei cu anastomoza subdiafragmatic (N=71) și cei cu anastomoza plasată submezocolic (N=33) s-a obținut o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește **partenerul anastomotc** între localizarea anastomozei mediastinală și submezocolică și între localizarea subdiafragmatică și submezocolică, p_value=**0.000000** (LikelihoodRatio), **tipul de anastomoză manuală și mecanică** între localizarea anastomozei mediastinală și submezocolică și între localizarea subdiafragmatică și submezocolică p_value=**0.000000** (LikelihoodRatio), **tipul de anastomoză T-L și T-T** între localizarea anastomozei mediastinală și submezocolică și între localizarea anastomozei subdiafragmatică și submezocolică p_value=**0.000294** (LikelihoodRatio), **lungimea ansei alimentare** de 50 de cm între localizarea anastomozei subdiafragmatic și submezocolic, iar pentru lungimea ansei alimentare de 60 cm s-au găsit diferențe statistice între localizarea mediastinală și cea submezocolică, respectiv între localizarea subdiafragmatică și submezocolică, p_value=**0.006409** (LikelihoodRatio).

6.4. Discuții

Localizarea anastomozei este importantă în cancerul gastric din cauza implicațiilor sale terapeutice și prognostice.

În acest studiu am arătat că localizarea anastomozei nu s-a corelat cu vârsta peste 65 de ani, sexul pacienților, grupa de sânge, indicele de masă corporală, scăderea ponderală semnificativă, numărul de comorbidități, antecedentele chirurgicale, clasificarea Lauren, tipul histologic mucipar, stadiul tumoral pT, pN, pM, grading-ul tumoral, riscul anestezic ASA, pasajul ansei transmezocolic sau precolic.

Am constatat asociere statistică semnificativă cu: prezența disfagiei, prezența anemiei, polichimioterapia neoadjuvantă, stadiul tumoral pTNM, asocierea splenectomiei, rezecțiile multiviscerale, partenerul anastomotoc, anastomoza manuală/mecanică, tipul de anastomoză T-L/T-T, lungimea ansei alimentare.

7. Studiu 2: Impactul localizării anastomozei ce utilizează ansa Y ca procedeu de reconstrucție după rezecții gastrice la pacienți cu neoplasme gastrice sau eso-gastrice. Factori care afectează mortalitatea și morbiditatea.

Introducere

Rezecția chirurgicală este considerată baza tratamentului cancerului gastric și de joncțiune eso-gastrică și reprezintă singura modalitate de tratament care oferă speranță pentru vindecare. Gastrectomia este o intervenție chirurgicală cu un nivel ridicat de complexitate [6].

După gastrectomie, reconstrucția digestivă este realizată de obicei pe ansă Roux-în-Y ceea ce presupune o anastomoză între esofag și jejun. Execuția sigură și stabilă a anastomozei eso-jejunale reprezintă una dintre preocupările majore ale chirurgilor [7].

În ciuda progreselor continue în tratamentul cancerului gastric care a dus la o scădere semnificativă a ratelor de morbiditate și mortalitate după gastrectomie, unele complicații postoperatorii sunt încă prezente [8].

Fistula anastomotică este considerată una dintre complicațiile cele mai grave după gastrectomie care poate pune viața în pericol [9].

Ipoteza de lucru

- Rezultatele postoperatorii imediate sunt influențate de localizarea anastomozei chirurgicale.
- Localizarea anastomozei cu ansa în Y poate fi asociată cu factorii postoperatorii: durata intervenției peste 5 ore, transfuzia postoperatorie, fistula anastomotică, fistula de bont duodenal, fistula de pancreas, ocluzia postoperatorie, alte complicații, insuficiența multiplă de organe și sisteme, decesul postoperator, durata de spitalizare în terapie intensivă, durata de spitalizare.
- Fistula anastomotică la pacienții cu gastrectomie totală la care s-a utilizat ca procedeu de reconstrucție ansa în Y este influențată de: factori epidemiologici precum: vârsta peste 65 ani, sexul, grupul sanguin, indicele de masă corporală, numărul de comorbidități, antecedentele chirurgicale; factori clinico-paraclinici, cum ar fi: disfagia, scăderea ponderală peste 10 kg, anemia; factori terapeutici, precum prezența polichimioterapiei neoadjuvante, riscul anestezico-chirurgical ASA, tipul de rezecție gastrică, splenectomia, rezecțiile multiviscerale, localizarea anastomozei, partenerul anastomotic, tipul de anastomoză, lungimea ansei alimentare, pasajul ansei; factori tumorali: localizarea tumorală, tipul histopatologic Lauren, criteriile histopatologice pT, pN, M, pTNM, gradul tumoral G, componenta mucipară.

Obiective

- Corelarea localizării anastomozei cu ansa în Y după eso-gastrectomie la pacienții cu cancer gastric sau eso-gastric cu date postoperatorii: durata intervenției peste 5 ore, transfuzia postoperatorie, fistula anastomotică, fistula de bont duodenal, fistula de pancreas, ocluzia postoperatorie, alte complicații, insuficiența multiplă de organe și sisteme, decesul postoperator, durata de spitalizare în terapie intensivă, durata totală de spitalizare.
- Evaluarea factorilor implicați în apariția fistulei eso-jejunale după gastrectomia totală la pacienții la care s-a utilizat ca procedeu de reconstrucție ansa în Y.

Material și metodă

Am realizat o analiză retrospectivă pentru a analiza rezultatele postoperatorii imediate în legătură cu localizarea anastomozei.

Excluzând pacienții cu gastrectomie subtotală, am selectat pacienții cu gastrectomie totală pe care i-am împărțit în două loturi și am evaluat factorii cu care s-a asociat fistula anastomotică.

Rezultate

Durata intervenției chirurgicale peste 5 ore

Pacienții cu anastomoza localizată mediastinal au avut o durată mai lungă a intervenției chirurgicale (tabel VII.2).

Tabel VII.2 Corelarea localizării anastomozei cu durata intervenției chirurgicale peste 5 ore – prelucrare statistică a datelor

	Mediastinal (14 pacienti)	Subdiafragmatic (71 pacienti)	Submezocolic (33 pacienti)	p_value (test)
Durata intervenției peste 5 ore	12/14 (85.7%)	52/71 (73.2%)	15/33 (45.5%)	0.005550 (Pearson Chi-Square)

Comparând loturile de pacienți cu anastomoza cu ansă Y localizată mediastinal (N=14) cu cei cu anastomoza subdiafragmatic (N=71) și cei cu anastomoza plasată submezocolic (N=33) s-au obținut diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește durata intervenției chirurgicale peste 5 ore între localizarea mediastinală și cea submezocolică, respectiv între localizarea anastomozei subdiafragmatic și cea submezocolică (p value=0.005550).

Alte complicații

Evoluția postoperatorie precoce a fost marcată de alte complicații (supurații parietale, infecții urinare, colite pseudomembranoase - Clostridium difficile) în 16 cazuri.

Tabel VII.4. Corelarea localizării anastomozei cu alte complicațiile postoperatorii – prelucrare statistică a datelor

	Mediastinal (14 pacienti)	Subdiafragmatic (71 pacienti)	Submezocolic (33 pacienti)	p_value (test)
Alte complicații	1/14 (7.1%)	6/71 (8.5%)	9/33 (27.3%)	0.035840 (Pearson Chi-Square)

Comparând loturile de pacienți cu anastomoza cu ansă Y localizată mediastinal (N=14) cu cei cu anastomoza subdiafragmatic (N=71) și cei cu anastomoza plasată submezocolic (N=33) s-au obținut diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește prezența altor complicații postoperatorii (p value=0.035840), mai exact diferențe între localizarea subdiafragmatică și cea submezocolică.

Au fost reconsiderați pacienții cu gastrectomie totală. În rândul acestora morbiditatea a fost de 21,84% iar mortalitatea postoperatorie de 3,36%.

Pacienții au fost împărțiți în două loturi: cei care au prezentat în evoluția postoperatorie fistulă și cei care nu au prezentat fistulă de anastomoză eso-jejunală.

Stadiul tumoral pTNM

În ceea ce privește stadiul tumoral, în grupul de pacienți cu fistulă, s-au înregistrat următoarele rezultate: 2/21 pacienți (9.5%) au fost încadrați în stadiul IA, 1 pacient în stadiul IB, 3 pacienți în stadiul IIA, 4 pacienți în stadiul IIB, 1 pacient în stadiul IIIA, 9 pacienți în stadiul IIIB, 1 pacient în stadiul IIIC și niciun pacient în stadiul IV. În grupul de pacienți fără fistule 1 pacient a fost încadrat în stadiul IA, 3 în stadiul IB, 8 în stadiul IIA, 4 în stadiul IIB, 20 în stadiul IIIA, 12 în stadiul IIIB, 9 în stadiul IIIC, și 6 în stadiul IV (tabel VII.13, figura 7.3).

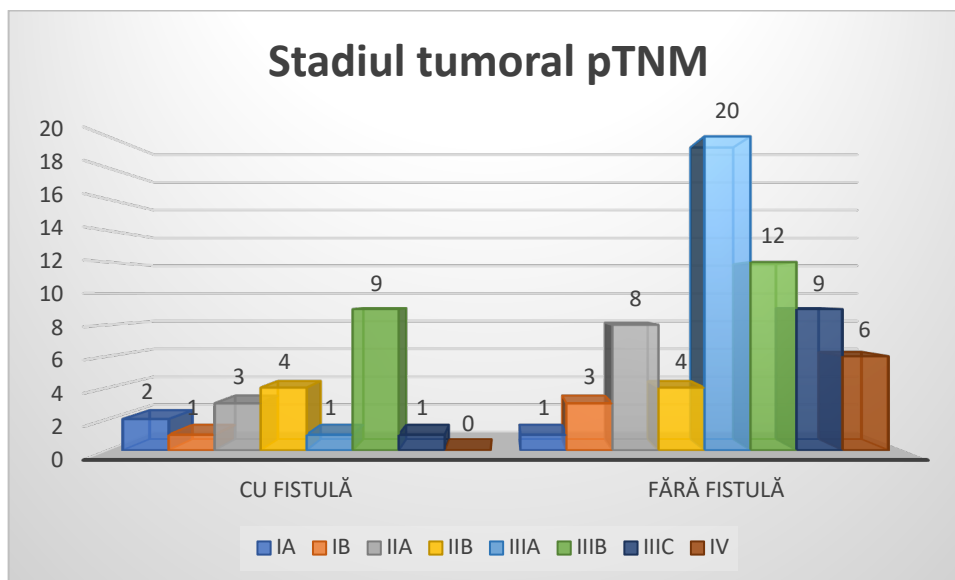


Figura 7.3 Distribuția în funcție de clasificarea TNM

Tabel VII.13. Corelarea fistulei anastomotice cu stadiul tumoral TNM – prelucrare statistică a datelor

	Fistulă=da (21 pacienți)	Fistulă=nu (63 pacienți)	p_value (test)
Stadiul tumoral			
IA	2/21 (9.5%)	1/63 (1.6%)	
IB	1/21 (4.8%)	3/63 (4.8%)	
IIA	3/21 (14.3%)	8/63 (12.7%)	
IIB	4/21 (19.0%)	4/63 (6.3%)	
IIIA	1/21 (4.8%)	20/63 (31.7%)	
IIIB	9/21 (42.9%)	12/63 (19.0%)	0.008349 (Likelihood Ratio)
IIIC	1/21 (4.8%)	9/63 (14.3%)	
IV	0/21 (0.0%)	6/63 (9.3%)	

Comparând loturile de pacienți care au prezentat fistulă de anastomoză eso-jejunală (N=21) cu cei care nu avut fistulă, s-a obținut o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește stadiul tumoral pTNM, mai exact există diferență statistică în stadiile IIIA și IIIB, **p value=0.008349** (Likelihood Ratio).

Discuții

Rezecțiile eso-gastrice sunt însoțite de rate crescute de morbiditate și mortalitate.

În acest studiu am arătat că localizarea anastomozei nu s-a asociat cu perioada totală de spitalizare, zilele de spitalizare în secția de terapie intensivă, necesarul de transfuzii postoperatorii, fistula anastomotică, fistula de bont duodenal, fistula pancreatică, ocluzia intestinală, insuficiența multiplă de organe și sisteme, decesul postoperator, în timp ce localizarea anastomozei supradyafragmatic sau subdiafragmatic s-a asociat cu o durată a intervenției chirurgicale de peste 5 ore, iar anastomoza submezocolică s-a asociat cu prezența altor complicații postoperatorii (supurații parietale, infecții urinare, colite pseudomembranoase - Clostridium difficile). Fistula anastomotică după gastrectomie totală nu a fost influențată de factorii epidemiologici, simptomatologia la internare, antecedentele personale patologice, anemia, efectuarea polichimioterapiei neoadjuvante, criteriile histopatologice, localizarea tumorală, scorul ASA, intervențiile asociate, tipul de anastomoză esojejunală practică, lungimea ansei eferente, modalitatea de ascensionare a ansei în etajul supramezocolic. Stadiul IIIB a fost asociat cu prezența fistulei anastomotice.

8. Studiul 3. Factori de prognostic pentru pacienții cu cancer eso-gastric (analiza de supraviețuire)

Introducere

Conform datelor GLOBOCAN 2018, cancerul gastric este a treia cauză principală a deceselor prin cancer la nivel mondial, cu 783.000 de decese estimate în 2018, fiind în urma cancerului pulmonar și colorectal în mortalitatea generală. Aproximativ 1 din 12 din toate decesele oncologice sunt atribuite cancerului gastric. Peste un milion de cazuri noi de cancer gastric sunt diagnosticate în toată lumea în fiecare an [10].

Rezecția gastrică oferă cea mai bună posibilitate de supraviețuire pe termen lung pentru pacienții cu cancer gastric localizat, în special în combinație cu chimioterapia adjuvantă sau chimioradioterapia [11].

Prognosticul cancerului gastric depinde de mai mulți factori. Având în vedere rata scăzută de supraviețuire a acestor pacienți, este foarte important să se determine factorii care influențează supraviețuirea la pacienții cu cancer gastric [12].

Identificarea acestor factori permite clasificarea pacienților în funcție de riscul prognostic și o mai bună adaptare a managementului și a protocoalelor terapeutice. Acest lucru va duce la îmbunătățirea supraviețuirii și la reducerea ratelor de recurență [13].

Ipoteza de lucru

Supraviețuirea la distanță la pacienții cu rezecții gastrice la care s-a utilizat ca procedeu de reconstrucție ansa în Y este influențată de: factori epidemiologici, factori clinico-paraclinici, factori terapeutici, factori postoperatori sau factori tumorali.

Obiective specifice

- identificarea factorilor epidemiologici de prognostic pentru supraviețuirea la distanță a bolnavilor cu cancer gastric și eso-gastric ce au utilizat ca procedeu de reconstrucție ansa în Y;
- analizarea factorilor de prognostic clinico-paraclinici, terapeutici, postoperatori și tumorali pentru supraviețuirea la distanță a pacienților cu cancer gastric și eso-gastric ce au utilizat ca procedeu de reconstrucție ansa în Y.

Rezultate

Cei 111 pacienti operați în perioada 2009/2018 care au depășit perioada postoperatorie au fost urmăriți prin controalele medicale periodice clinico-paraclinice efectuate până la data de 01.12.2019, data încheierii studiului. Statusul pacienților incluși la data încheierii studiului l-am obținut utilizând datele de identificare ale pacienților în sistemul informatic medical Hipocrate/SIUI și din baza de date de la Evidența Populației. Supraviețuirea globală a fost de 41,52% la încheierea perioadei de studiu.

În analiza statistică univariată de supraviețuire, se obține o asociere semnificativă statistic cu: riscul anestezico-chirurgical ASA ($p_value = 0,000050$), stadiului tumoral (pT) ($p_value = 0,040623$ Log Rank (Mantel-Cox)), criteriul histopatologic pN ($p_value = 0,009057$ Log Rank (Mantel-Cox)), stadiul tumoral – pTNM ($p_value = 0,028137$ Log Rank (Mantel-Cox)), gradingul tumoral ($p_value = 0,008976$ Log Rank (Mantel-Cox)), componenta tumorală mucipară ($p_value = 0,027867$ Log Rank (Mantel-Cox)) (figura 8.1, 8.2).

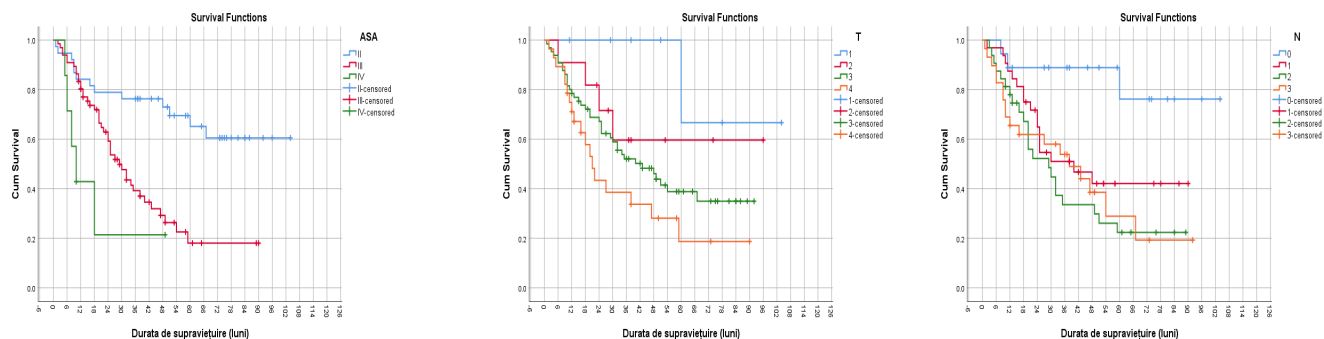


Fig. 8.1. Curbele de supraviețuire – testul Kaplan Meier în funcție de riscul anestezic ASA, stadiul tumoral pT, invazia ganglionară.

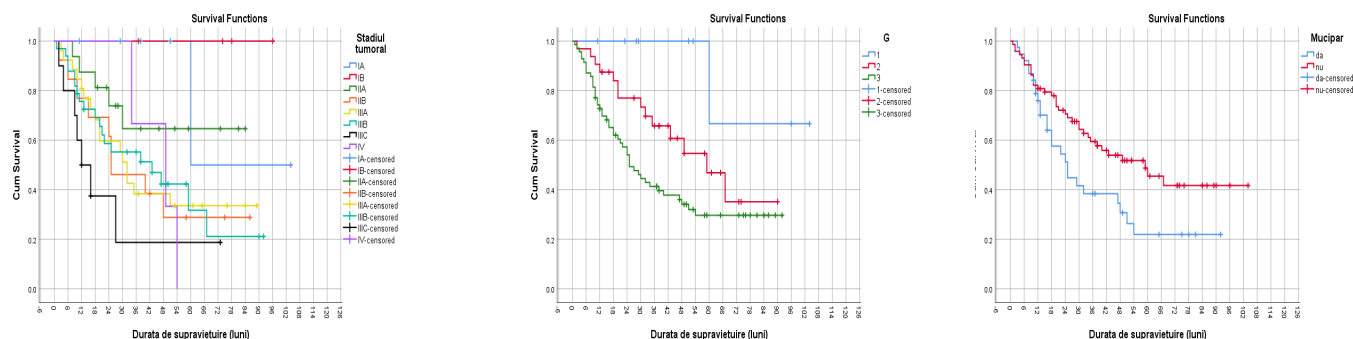


Fig.8.2. Curbele de supraviețuire testul Kaplan Meier în funcție de stadiul tumoral TNM, gradingul tumoral, componenta tumorală mucipară

Analiza de regresie multivariată Cox a arătat că: **tumorile bine diferențiate G1** HR=0.75, 95% CI=(0.009,0.601) (p value=**0,014747**), **tumorile moderat diferențiate G2** HR=0.381, 95%CI=(0.200,0.725) (p value=**0,003316**), **prezența anastomozei la nivel submezocolic** HR=0.345% CI=(0.141,0.842) (p value=**0.019378**), **ansa trecută transmezocolic** HR=0.480% CI=(0.254,0.906) (p value=**0.023644**) **reprezintă factori de protecție independenți.**

Discuții

În studiul nostru, am arătat că supraviețuirea la distanță a bolnavilor cu rezecții gastrice pentru cancere gastrice sau eso-gastrice ce au utilizat ca metodă de reconstrucție ansa în Y nu este influențată de factori epidemiologici, clinico-paraclinici sau postoperatori. Riscul anestezico-chirurgical ASA III și IV sunt factori de risc, în timp ce tipul de rezecție gastrică, splenectomia, rezecțiile multiviscerale, localizarea anastomozei, partenerul anastomotoc, tipul de anastomoză, lungimea ansei alimentare, pasajul ansei nu sunt factori de prognostic. Dintre factorii tumorali localizarea tumorală, tipul histopatologic Lauren, criteriul histopatologic M, pTNM nu sunt factori de prognostic, în timp ce criteriul histopatologic pT1 și tumorile bine diferențiate G1 sunt factori de protecție, iar criteriile histopatologice pN1, pN2, pN3 și tumorile cu componenta mucipară sunt factori de risc. Prezența riscului chirurgical ASA III și ASA IV, localizarea anastomozei subdiafragmatic sunt factori de risc independenți, iar tumorile bine diferențiate G1 și cele cu diferențiere medie G2, localizarea anastomozei submezocolic, ansa trecută transmezocolic sunt factori de protecție independenți.

9. Importanța markerilor de inflamație sistemică în supraviețuirea pacienților cu cancer eso-gastric și gastric

Introducere

Ipoteza transformării inflamației cronice în cancer este o teorie veche ce datează încă din a doua jumătate a secolului al XIX-lea și este susținută de date epidemiologice, clinice și histologice [14]. În 1863, Rudolf Virchow a remarcat prezența leucocitelor la nivelul țesuturilor neoplazice și a făcut o legătură între inflamație și cancer. El a sugerat că „infiltratul limforeticular” reflectă faptul că originea cancerului se află la nivelul zonelor de inflamație cronică [15].

S-a arătat că aproximativ 15% din decesele cauzate de cancer la nivel global sunt asociate cu prezența agenților infecțioși, iar inflamația prelungită poate duce la cancer [15,16].

Au fost raportați mai mulți biomarkeri care reflectă legătura dintre inflamație și cancer, cum ar fi raportul interferon-gamma/interleukina-4 sau scorul prognostic al lui Glasgow calculat pe baza valorilor proteinei C reactive și a albuminei. În comparație cu alți factori, NLR, PLR, LMR sunt markeri de rutină, ușor de obținut și ieftini [17].

NLR, PLR, LMR pot fi obținuți dintr-un frotiu de sânge periferic în centrele de asistență medicală primară, chiar și în zonele unde nu sunt disponibile unități de testare de ultimă generație, fără costuri suplimentare [18].

Ipoteza de lucru

Markerii de inflamație sistemică NLR, PLR, LMR, MLR se corelează cu supraviețuirea la distanță a pacienților cu cancer gastric și eso-gastric.

Obiective specifice

- Evaluarea importanței markerilor de inflamație sistemică în supraviețuirea la distanță a pacienților cu cancer gastric și eso-gastric;
- Identificarea factorilor de prognostic independenți pentru supraviețuirea la distanță a pacienților cu cancer gastric și eso-gastric.

Material și metodă

Am analizat următorii factori paraclinici de inflamație sistemică : NLR (raportul limfocite-neutrofile), PLR (raportul raportul trombocite-limfocite), MLR (raportul monocite-limfocite) și LMR (raportul limfocite-monocite).

Rezultate

Aria curbei ROC pentru PLR a fost de 0.581, cu 95% CI=(0.476, 0.681), p_value=0.1691. Punctul de cutoff este >334.49, cu sensibilitatea de 25.49 și specificitatea de 93.33 (Figura 9.3).

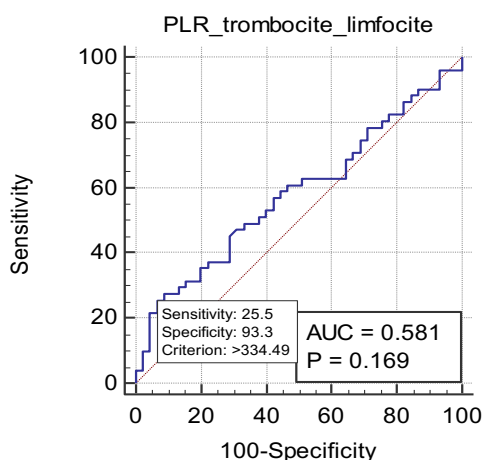


Figura 9.3. Curba ROC pentru PLR

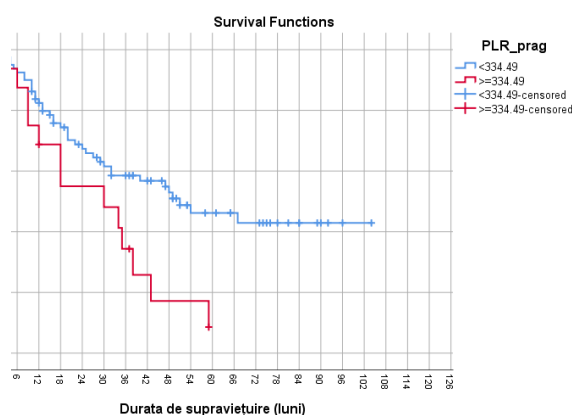


Figura 9.4. Curbele de supraviețuire pentru PLR cu valoarea prag

Tabel IX.6. Estimarea mediei și a mediane de supraviețuire în funcție de valoarea prag a PLR

Means and Medians for Survival Time

PLR_prag	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<334.49	59.412	5.053	49.507	69.316	51.000	12.165	27.157	74.843
>=334.49	28.695	5.017	18.863	38.528	30.000	14.950	.699	59.301
Overall	54.517	4.522	45.654	63.380	43.000	7.658	27.989	58.011

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Media timpului de supraviețuire la pacienții cu cutoff pentru PLR <334.49 a fost de 59.412, 95% CI=(49.507, 69.316), iar la cei cu cutoff >=334.49 a fost de 28.695, 95% CI= (18.863,

38.528), diferența între timpul de supraviețuire al pacienților cu valori peste cutoff și sub cutoff fiind **semnificativă statistic** ($p_value=0.015099$, Log-Rank) (Tabel IX.6) (Figura. 9.4)

Discuții

Numeroase studii au evaluat asocierea dintre răspunsul inflamator sistemic și supraviețuirea la pacienții cu cancer gastric [19].

În studiul nostru, am arătat că supraviețuirea la distanță a bolnavilor cu rezeccii gastrice pentru cancere gastrice sau eso-gastrice ce au utilizat ca metodă de reconstrucție ansa în Y nu este influențată de NLR, MLR, LMR, MLR. S-a obținut o diferență semnificativă statistic între timpul de supraviețuire al pacienților cu valori ale PLR peste cutoff și sub cutoff ($p=0.015099$).

Valoarea cut-off variază foarte mult între studii. Unii autori au stabilit valoarea cut-off în funcție de concentrația medie pentru un grup de control, plus două deviații standard. O valoare scăzută pentru cut-off arată o sensibilitate mărită și o specificitate scăzută, iar o valoare mare arată o sensibilitate mică și o specificitate mare [20].

Alți autori au calculat valoarea cut-off pe baza analizei curbei ROC. Indicele Youden a fost utilizat pentru a detecta nivelul optim pentru cut-off prin analiza curbei ROC. Mai puțin frecvent, a 75-a percentilă a fost folosită ca valoare cut-off [21].

În studiul nostru valoarea cut-off pentru PLR, calculată prin analiza curbei ROC a fost 334.49. Alți autori au obținut valori apropiate. În studiul lui Ramos-Esquivel, valoarea cut-off pentru PLR a fost 350 [22]. În schimb, în studiul lui Fang, valoarea cut-off pentru PLR a fost de 147.368 [23].

Concluziile tezei de doctorat

1. Nu am obținut nicio asociere statistică în ceea ce privește localizarea anastomozei cu: vârsta > 65 ani, sexul pacienților, grupa de sânge, indicele de masă corporală, numărul de comorbidități, antecedentele chirurgicale, polichimioterapia neoadjuvantă, tipul histopatologic Lauren, componenta mucipară, stadiul tumoral pT, pN, pM și grading-ul tumoral, riscul anestezic ASA, pasajul ansei alimentare.

2. Prezenta disfagiei la internare s-a asociat cu localizarea anastomozei subdiafragmatic.

3. Localizarea proximală a tumorii gastrice, sau la nivelul joncțiunii eso-gastrice, prezența anemiei la internare s-a asociat cu localizarea anastomozei mediastinală sau subdiafragmatică.

4. Stadiul tumoral IIIC s-a asociat cu localizarea anastomozei mediastinală.

5. Asocierea splenectomiei s-a asociat cu anastomoza plasată submezocolic.

6. Rezechțiile multiviscerale s-au asociat cu localizarea anastomozei subdiafragmatic și cei cu localizare submezocolică.

7. Anastomoza mecanică, lungimea ansei alimentare de 60 cm s-au asociat cu localizarea mediastinală a anastomozei.

8. Localizarea anastomozei nu s-a asociat cu fistula anastomotică, fistula de bont duodenal, fistula pancreatică, ocluzia intestinală, MSOF, decesul postoperator, perioada totală de spitalizare sau zilele de spitalizare în secția de terapie intensivă, necesarul de transfuzii postoperatorii.

9. Localizarea anastomozei supradiafragmatic sau subdiafragmatic s-a asociat cu o durată a intervenției de peste 5 ore, iar anastomoza submezocolică s-a asociat cu prezența altor complicații postoperatorii (supurații parietale, infecții urinare, colite pseudomembranoase - Clostridium difficile).

10. Fistula anastomotică după gastrectomie totală nu s-a asociat cu factorii epidemiologici, simptomatologia la internare, antecedentele personale patologice, anemia, efectuarea PCT neoadjuvante, criteriile HP, localizarea tumorală, scorul ASA, intervențiile asociate, tipul de anastomoză eso-jejunală practică, lungimea ansei eferente, modalitatea de ascensionare a ansei în etajul supravezicolic.

11. Stadiul IIIB s-a asociat cu prezența fistulei anastomotice.

12. Factorii epidemiologici sau clinico-paraclinici studiați: vârsta peste 65 ani, sexul, grupul sanguin, indicele de masă corporală, numărul de comorbidități, antecedentele chirurgicale, disfagia, scăderea ponderală peste 10 kg, anemia nu s-au dovedit factori de prognostic.

13. Riscul anestezico-chirurgical ASA III și IV sunt factori de risc, în timp ce tipul de rezecție gastrică, splenectomia, rezecțiile multiviscerale, localizarea anastomozei, partenerul anastomotic, tipul de anastomoză, lungimea ansei alimentare, pasajul ansei nu sunt factori de prognostic.

14. Factorii postoperatorii: durata intervenției peste 5 ore, transfuzia postoperatorie, fistula anastomotică, fistula de bont duodenal, fistula de pancreas, ocluzia postoperatorie, alte complicații, durata de spitalizare în terapie intensivă, durata totală de spitalizare nu au fost factori de prognostic.

15. Dintre factorii tumorali: localizarea tumorală, tipul histopatologic Lauren, criteriul histopatologic M, pTNM nu sunt factori de prognostic, în timp ce criteriul histopatologic pT1 și tumorile bine diferențiate G1, sunt factori de protecție, iar criteriile histopatologice pN1, pN2, pN3 și tumorile cu componenta mucipară sunt factori de risc.

16. În analiza de regresie multivariată am constatat că prezența riscului chirurgical ASA III și ASA IV, localizarea anastomozei subdiafragmatic sunt factori de risc independenți, iar tumorile bine diferențiate G1 și cele cu diferențiere medie G2, localizarea anastomozei submezocolic, ansa trecută transmezocolic sunt factori de protecție independenți.

17. Am arătat că supraviețuirea la distanță a bolnavilor cu rezecții gastrice pentru cancere gastrice sau eso-gastrice ce au utilizat ca metodă de reconstrucție ansa în Y nu este influențată de NLR, MLR, LMR.

18. S-a obținut o diferență semnificativă statistic între timpul de supraviețuire al pacienților cu valori ale PLR peste cut-off și sub cut-off.

Bibliografie

1. Dhayat S, Renggli J C, Dhayat N, Merlini M. Zum 150. Geburtstag von César Roux (1857–1918). *Der Chirurg*, 78.2: 155-160, 2007.

2. Naum C, Bîrlă R, Gândea C, Vasiliu E, Constantinoiu S. The Man Behind Roux-En-Y Anastomosis. *Chirurgia*, 115: 7-11, 2020.

3. Hutchison R L, Hutchison A L. César Roux and his original 1893 paper. *Obesity surgery*, 20.7:953-956, 2010.

4. Constantinoiu S, Cordoș I, Ciuce C, Scripcariu V. Tratat de patologie și chirurgie esofagiană. Editura Academiei Române, 2017

5. Tonelli F, Scaringi S, Giudici F, Bellucci F. Reconstruction After Gastrectomy. *Surgery in the Multimodal Management of Gastric Cancer*, 69–79, 2012.

6. Schietroma M, Cecilia E M, Carlei F, Sista F, De Santis G, Piccione F, et all. Prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with perioperative supplemental oxygen

administration: a prospective randomized, double-blind, controlled, single-center trial. *Annals of surgical oncology*, 20.5: 1584-1590, 2013.

7. Deguchi Y, Fukagawa T, Morita S, Ohashi M, Saka M, Katai H. Identification of risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after gastric surgery. *World journal of surgery*, 36.7: 1617-1622, 2012.

8. Kiudelis M, Bernotas J, Mickevičius A, Endzinas Ž, Maleckas A. Risk factors of esophagojejunal anastomosis leakage after total gastrectomy. *Lith Surg*, 12. 20-24, 2013.

9. Oliveros Wilches R, Pinilla Morales R, Contreras Parra H, Guevara Cruz O. The Use of Self-expanding Metal Stents to Manage Fistulas of Esophageal Intestinal Anastomosis in Patients with Cancer. *Revista Colombiana de Gastroenterologia*, 29.3: 285-295, 2014.

10. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przegląd gastroenterologiczny*, 14.1:26, 2019.

11. Zare A, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H, Hosseini M, Naieni K H. Factors affecting the survival of patients with gastric cancer undergone surgery at Iran cancer institute: Univariate and multivariate analyses. *Iranian journal of public health*, 43.6: 800, 2014.

12. Chen Q, Liu S Z, Zhang S K, Cao X Q, Li B Y, Quan P L, et all. The relative survival and cure fraction of gastric cancer estimated through flexible parametric models using data from population-based cancer registration during 2003-2012 in Linzhou, China. *Cancer Medicine*, 9.6: 2243-2251, 2020.

13. Itaimi A, Baraket O, Triki W, Ayed K, Bouchoucha S. Prognostic factors affecting survival and recurrence in gastric carcinoma. *Cancer Reports and Reviews*, 2.6: 2513-9290, 2018.

14. Milea V G I, Profilul citokinelor și moleculelor de adeziune în cancerul pancreatic. *Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu*, 2009.

15. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*, 357.9255:539-545, 2001.

16. Deng Q, He B, Liu X, Yue J, Ying H, Pan Y, et all. Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. *Journal of translational medicine*, 13.1: 66, 2015.

17. Zhang Y, Lu J, Du Y P, Feng C X, Wang L Q, Chen M. B. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer. *Medicine*, 97.12: e0144, 2018.

18. Srikanth V S, Pillai M G K, Keechilot C, Rajkumar A, Tatineni T. Utility of neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio, mean platelet volume–platelet count ratios: Diagnostic and prognostic markers in patients with hepatocellular carcinoma, prostate carcinoma, stomach carcinoma, and aplastic anemia. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 40.3: 396, 2019.
19. Yuan D, Zhu K, Li K, Yan R, Jia Y, Dang C. *The preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence and survival among patients undergoing R0 resections of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. Journal of Surgical Oncology*, 110.3:333–340,2014.
20. https://www.cdt-babes.ro/articole/markeri_tumoral_i_generalitati.php
21. Strumfa I, Bogdanova T, Kalva A, Strumfs B, Rumba R, Vanags A, et all. *Systemic Inflammatory Reaction in Gastric Cancer: Biology and Practical Implications of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Glasgow Prognostic Score and Related Parameters. Gastric Cancer*, 2017.
22. Ramos-Esquivel A, Brenes D, Cordero E, Alpizar-Alpizar W. P-056 Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are independent prognostic factors for overall survival in Hispanic patients with gastric adenocarcinoma. *Annals of Oncology*, 29.suppl_5: mdy151-055, 2018.
23. Fang T, Wang Y, Yin X, Zhai Z, Zhang Y, Yang Y, et all. Diagnostic Sensitivity of NLR and PLR in Early Diagnosis of Gastric Cancer. *Journal of Immunology Research*, 2020.

Lista lucrărilor științifice publicate în perioada studiilor doctorale

Articole publicate în reviste recunoscute la nivel internațional:

- **Naum C**, Bîrlă R, Gândea C, Vasiliu E, Constantinoiu S. The Man Behind Roux-En-Y Anastomosis. *Chirurgia*, 115: 7-11, 2020, <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2020-1-7.pdf>.
- **Naum C**, Bîrlă R, Marica D C, Constantinoiu S. In Search of the Optimal Reconstruction Method after Total Gastrectomy. Is Roux-en-Y the Best? A Review of the Randomized Clinical Trials. *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)*, 115.1: 12-22, 2020. <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2020-1-12.pdf>.

Rezumate publicate în volumele conferințelor naționale

- **Naum C**, Voinea A M, Chiru F, Marica C D, Cărăgui A, Constantinoiu S M et all. Atypical manifestation of severe, early esophagojejunal anastomotic fistula - case report. <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/supplements/2019-supplement-2.pdf>.
- **Naum C**, Bîrlă R, Dinu D, Chiru F, Vasiliu E, S. Constantinoiu, et all. Use of Roux- en-Y anastomosis in a patient with Barrett esophagus postoperatively – case report. <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/supplements/2019-supplement-2.pdf>.