

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

***OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN FISTULELE PANCREATICE
POSTOPERATORII***
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VASILESCU CĂTĂLIN

Student-doctorand:

DR. MARTINIUC ALEXANDRU

2022

Cuprinsul tezei de doctorat

Introducere. Motivarea alegerii temei.....	1
I. PARTEA GENERALĂ.....	4
1. Fistula pancreatică postoperatorie după gastrectomia radicală.....	5
2. Fistula pancreatică postoperatorie după duodenopancreatectomia cefalică.....	13
2.1 Introducere.....	13
2.2 Definiția, diagnosticul, clasificarea fistulei pancreatice.....	15
2.3 Fiziopatologia fistulei pancreatice postoperatorii.....	20
2.4 Factori de risc pentru fistula pancreatică postoperatorie.....	24
2.5 Scoruri de predicție pentru fistula pancreatică postoperatorie.....	29
2.6 Strategii de diminuare a impactului fistulei pancreatice asupra evoluției postoperatorii.....	32
3. Opțiuni chirurgicale de tratament al fistulei pancreatice postoperatorii de Grad C după duodenopancreatectomia cefalică.....	37
3.1 Introducere. Considerații generale.....	37
3.2 Drenaajul simplu perianastomotic.....	40
3.3 Desființarea anastomozei și managementul bontului pancreatic.....	42
3.4 Pancreatectomia de totalizare	44
II. PARTEA SPECIALĂ.....	47
4. Obiective generale.....	47
5. Studiul 1: Fistula pancreatică postoperatorie clinic semnificativă după gastrectomia radicală D1+/D2.....	49
5.1 Scopul studiului.....	49
5.2 Material și metodă.....	50
5.2.1 Criterii de includere, excludere.....	50
5.2.2 Date operatorii.....	50
5.2.3 Date postoperatorii.....	51
5.2.4 Analiza statistică.....	51
5.3 Rezultate.....	52
5.3.1 Analiza factorilor de risc pentru apariția fistulei pancreatice postoperatorii după gastrectomia radicală D1+/D2.....	53

5.3.2	Consecințele clinice ale fistulei pancreatice postoperatorii după gastrectomia radicală D1+/D2.....	55
5.3.3	Consecințele asupra supraviețuirii la distanță a fistulei pancreatice postoperatorii clinic semnificative după gastrectomia radicală D1+/D2.....	58
5.4	Discuții	59
5.5	Concluzii	65
6.	Studiul 2: Fistula pancreatică postoperatorie de grad C după duodenopancreatectomia cefalică	66
6.1	Scopul studiului	66
6.2	Material și Metodă	67
6.2.1	Criterii de includere și excludere.....	67
6.2.2	Tehnica duodenopancreatectomiei cefalice.....	67
6.2.3	Tehnica pancreato-gastroanastomozei și wirsungo-jejunoanastomozei.....	73
6.2.4	Tehnica chirurgicală în momentul re-intervenției.....	76
6.2.5	Date postoperatorii.....	77
6.2.6	Analiza statistică.....	77
6.3	Rezultate	79
6.3.1	Analiza univariată.....	82
6.3.2	Analiza multivariată.....	87
6.3.3	Impactul clinic al fistulei pancreatice de grad C asupra morbidității și mortalității după duodenopancreatectomia cefalică.....	88
6.3.4	Impactul clinic al fistulei pancreatice de grad C asupra supraviețuirii la distanță după duodenopancreatectomia cefalică.....	90
6.3.5	Analiza supraviețuirii pentru pacienții cu DPC pentru adenocarcinom ductal pancreatic.....	92
6.3.6	Opțiunile de tratament chirurgical pentru pacienții cu fistulă de grad C.....	94
6.3.7	Indicația de reintervenție pentru pacienții cu fistulă de grad C.....	97
6.3.8	Examenul histopatologic al pieselor de splenopancreatectomie de totalizare.....	100
6.3.9	Wirsungo/fistulo-jejunoanastomoza secundară.....	101
6.4	Discuții	103
6.5	Concluzii	114

7. Concluzii finale	116
Bibliografie	119
Anexa 1 - caz clinic	144
Anexa 2 - caz clinic	145
Anexa 3 - Activitate științifică în perioada școlii doctorale	146
Anexa 4 – Copii articole publicate	150

Introducere. Motivarea alegerii temei

În cadrul proiectului de cercetare din perioada școlii doctorale autorul și-a propus studierea consecințelor clinice ale fistulei pancreatice postoperatorii prin două obiective majore.

Primul a fost analiza fistulei pancreatice postoperatorii după gastrectomia radicală la pacienți operați în Institutul Clinic Fundeni, Clinica de Chirurgie Generală. S-a efectuat un studiu retrospectiv, dar pe o bază de date completată prospectiv în care au fost incluși toți pacienții cu gastrectomie radicală și limfodisecție D1+/D2 operați de trei chirurghi cu volum mare în chirurgia gastrică, astfel încât rezultatele obținute să aibă un caracter cât mai omogen. Analiza datelor din literatură privind fistula pancreatică după gastrectomia radicală a scos în evidență faptul că studiile europene care raportează această complicație sunt extrem de puține, spre deosebire de studiile publicate în Asia. Și mai puține sunt studiile care raportează fistula pancreatică după gastrectomia radicală utilizând criteriile revizuite ale Grupului Internațional de Studiu al Chirurgiei Pancreatice (**ISGPS**) 2016, criteriile care uniformizează modul de definire și raportare a fistulei pancreatice postoperatorii și au adus o serie de clarificări față de clasificarea precedentă.

Obiectivele primului studiu au fost:

- identificarea incidenței și a factorilor de risc pentru apariția fistulei pancreatice postoperatorii cu impact clinic după gastrectomia radicală D1+/D2;
- determinarea impactului și a consecințelor fistulei pancreatice postoperatorii privind morbiditatea și mortalitatea postoperatorie;
- determinarea impactului fistulei pancreatice postoperatorii asupra supraviețuirii pe termen lung a pacienților

Se discută o experiență est-europeană importantă de analiză a incidenței, a factorilor de risc și a consecințelor clinice ale fistulei pancreatice postoperatorii după gastrectomia radicală D1+/D2, fistula pancreatică fiind definită după ultimile criterii ale **ISGPS** 2016.

Al doilea obiectiv major a fost studiul fistulei pancreatice postoperatorii de grad C după duodenopancreatectomia cefalică (DPC). În acest sens s-a utilizat baza de date cu duodenopancreatectomii cefalice din cadrul secției de Chirurgie 2, Spitalul Clinic "Sfânta Maria" București.

Tratamentul complicațiilor postoperatorii, în special după rezecțiile pancreatice, continuă să rămână nestandardizat. Fistula pancreatică reprezintă cea mai importantă complicație după DPC și o cauză deloc neglijabilă de mortalitate postoperatorie. Evoluția

imprevizibilă a unei fistule pancreatice, chiar și după cel mai simplu tip de rezecție, impune centralizarea acestui tip de chirurgie în instituții cu volum mare.

Pe lângă experiența chirurgului, dotarea spitalului, precum și experiența echipei multidisciplinare și a colaboratorilor în a recunoaște cât mai precoce o complicație cu potențial catastrofal și de a acționa în mod prompt prin diferite modalități terapeutice sunt esențiale în scăderea mortalității postoperatorii.

Mecanismul fiziopatologic al fistulei pancreatice postoperatorii este incomplet elucidat. Fistula pancreatică postoperatorie după DPC a fost privită ca o incapacitate de vindecare a anastomozei pancreato-enterale/gastrice. În prezent, dovezile științifice susțin existența unui număr mare de mecanisme fiziopatologice și factori care dictează expresia clinică a fistulei pancreatice. Multiplele tehnici chirurgicale de reconstrucție după DPC a bontului pancreatic restant nu au dus la o scădere semnificativă a incidenței fistulei, prin urmare putem considera că factorii non-chirurgicali (vârsta, sexul pacientului, comorbiditățile, statusul nutrițional - sarcopenia, obezitatea, etc) au o pondere cel puțin la fel de importantă ca detaliile de tehnică chirurgicală.

Identificarea factorilor de risc implicați în apariția fistulei pancreatice de grad C după DPC reprezintă un subiect de actualitate deoarece numai prin cunoașterea lor putem identifica acei pacienți cu risc crescut de a dezvolta o astfel de complicație extrem de severă și cu potențial crescut de mortalitate. În acest fel putem să acționăm prin metode farmacologice sau intervenționale din timp și să reducem pe cât posibil mortalitatea postoperatorie după DPC, adaptând modalitatea terapeutică în funcție de profilul pacientului.

La momentul actual, datele din literatura de specialitate furnizează informații contradictorii în ceea ce privește factorii de risc pentru apariția fistulei pancreatice de grad C după DPC. Mai mult decât atât, managementul optim al pacienților ce dezvoltă o fistulă pancreatică de grad C după DPC rămâne neclar. De aceea, considerăm că un studiu care să se adreseze subiectelor mai sus menționate devine astfel util și motivează alegerea temei prezentei lucrări de doctorat.

În partea specială ne-am propus analiza pacienților cu fistulă de grad C după DPC.

Ne-am propus următoarele obiective:

- identificarea factorilor de risc pentru apariția fistulei pancreatice postoperatorii de grad C;
- analiza impactului clinic al fistulei de grad C asupra evoluției postoperatorii, în special asupra mortalității dar și asupra altor tipuri de complicații postoperatorii și în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung;

- analiza opțiunilor de tratament chirurgical în momentul reintervenției pentru fistula pancreatică de grad C și impactul acestora asupra evoluției și complicațiilor postoperatorii;

Ceea ce este particular la lotul de pacienți studiat, este numărul relativ important de anastomoze pancreato-gastrice efectuate. Tehnica de pancreato-gastroanastomoză a fost introdusă în clinica noastră pentru standardele tipului de reconstrucție în cazul pancreasului cu structură moale și duct Wirsung mic, tehnică descrisă pe scurt în partea specială, constituind un element de noutate.

Deși studiile din literatură nu au demonstrat superioritatea unui anumit tip de anastomoză pancreatico-digestivă, una dintre ipotezele urmărite în partea specială a fost că, în cazul pancreato-gastroanastomozei, în momentul reintervenției, este posibilă prezervarea anastomozei în mare parte din cazuri. În cele mai multe cazuri, reintervenția după DPC cu pancreato-jejunoanastomoză sau wirsungo-jejunoanastomoză presupune desființarea anastomozei. De asemenea, considerăm că prezervarea pancreasului în cazul reintervenției ar putea avea un impact pozitiv asupra evoluției postoperatorii.

În elaborarea celui de-al doilea studiu al părții speciale am utilizat baza de date a secției *Chirurgie 2* din cadrul *Spitalului Clinic "Sfânta Maria"* unde sunt introduși pacienții cu rezecții pancreatice din anul 2014. Din 2016 secția noastră contribuie în mod activ în raportarea pacienților în *Registrul Național de Rezecții Pancreatice*.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Fistula pancreatică postoperatorie după gastrectomia radicală

Cu o incidență de peste 1 milion de cazuri în 2018, cancerul gastric reprezintă o problemă importantă a sistemelor de îngrijire medicală [1]. Prevalența cancerului gastric arată o variație geografică considerabilă. Mai mult de 70% din cazurile de cancer gastric sunt raportate în zonele estice, sud-estice și centrale ale Asiei, pe când doar 15% sunt din țările Europene [1] [2]. De asemenea, în Europa au fost observate diferite distribuții geografice ale incidenței cancerului gastric [3] [4]. De exemplu, incidența cancerului gastric în Europa de Est reprezintă 8% din cea a cazurilor mondiale [2], aproape dublul incidenței în Europa de Vest [4].

Intervenția chirurgicală este considerată singurul tratament cu viză curativă pentru pacienții diagnosticați cu cancer gastric. Stadiul tumorii în momentul diagnosticului variază semnificativ între diferitele regiuni geografice. Majoritatea pacienților sunt diagnosticați în stadii incipiente în Asia de Est [5] [6] [7] [8], pe când majoritatea pacienților din țările Vestice sunt diagnosticați în stadii avansate [7] [9] [10] [11] [12] (**Figura 1.1**).

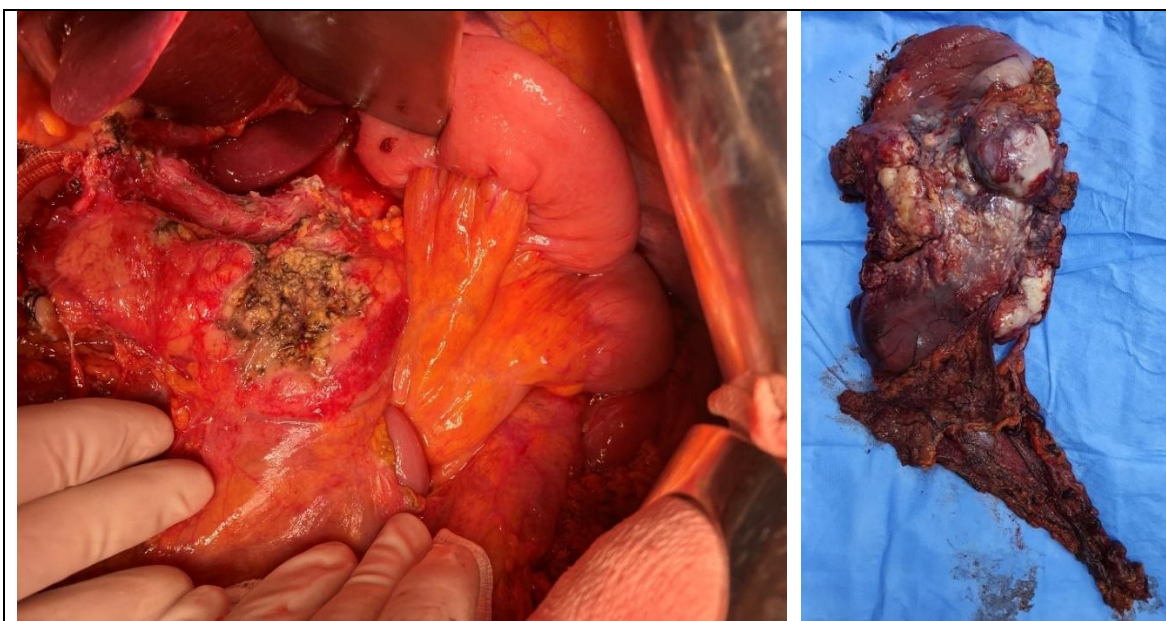


Figura 1.1 (*Arhivă personală*) Adenocarcinom gastric local avansat hemoragic și stenoizant. Gastrectomie totală paliativă în bloc cu rezecție parțială de capsulă pancreatică și rezecție parțială de mezocolon transvers.

Stadiul la diagnostic este responsabil pentru diferențele ratelor de supraviețuire între pacienții cu cancer gastric dintre Asia de Est și țările Vestice (supraviețuire la 5 ani 79,8%

în Asia de Est versus 40.1% în țările Vestice) [7]. Diferența ratei de supraviețuire este explicată nu numai prin diferențele caracteristicile pacientului, ci și prin numărul mare de limfoganglioni examinați în cazul pacienților din Asia de Est, după cum a fost demonstrat de un studiu comparativ recent [7]. Numărul de limfoganglioni examinați influențează considerabil acuratețea stadializării [7]. Examinarea unui număr mai mare de limfoganglioni este asociată cu o stadializare mai precisă. Totuși, numărul de limfoganglioni examinați este dependent de metoda utilizată pentru analizarea invaziei limfoganglionare [13].

În Asia de Est, limfodisecția extinsă peste D1 în rezecțiile cu viză curativă ale cancerului gastric este practică de multă vreme [14] [15]. Prin comparație, centrele chirurgicale din Vest au fost inițial reticente în ceea ce privește adoptarea acestei tehnici, invocând faptul că în urma procedurilor inițiale au fost raportate rate mari ale morbidității și mortalității fara beneficiu dovedit asupra ratei de supraviețuire [9] [10] [9] [16]. La momentul actual, beneficiile oncologice ale limfodisecției extinse peste D1 în cancerul gastric au fost demonstrate în multiple centre Europene [12] [17] [18] [19], fără creșterea ratelor morbidității și mortalității [17] [19] [11]. Deși un studiu randomizat European recent a arătat că nu există diferență între supraviețuirea pacienților cu limfodisecție D1 sau D2 asociată gastrectomiilor pentru cancer gastric [20], o analiză de subgrup a demonstrat un beneficiu semnificativ în rata de supraviețuire a pacienților cu boala avansată și limfodisecție D2 [20] [21], cazuri ce predomină în Europa. Totuși, limfodisecția D2 este la momentul actual recomandată pentru intervenția chirurgicală cu viză radicală în cancerul gastric avansat în centrele chirurgicale Europene cu volum mare [22] [23]. Rezultatele publicate de *Vasilescu et al* pe un studiu efectuat în 2006 susțin beneficiul limfadenectomiei D2 în chirurgia radicală a cancerului gastric [12].

Apariția fistulei pancreatice postoperatorii este o cauză importantă a creșterii ratei de morbiditate după gastrectomia radicală cu limfodisecție extinsă peste D1 [22] [24]. Fistula pancreatică postoperatorie poate rezulta din limfodisecția extinsă și asocierea bursectomiei. Deși unele studii au explorat factorii potențiali de prezicere a fistulei pancreatice postoperatorii după gastrectomie radicală cu limfodisecție peste D1, puține dintre ele au folosit definiția și sistemul de stadializare al ISGPS [9] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] și nici unul dintre ele nu a folosit sistemul de stadializare reevaluat. Interesant, numărul de studii efectuate pe pacienți din țările Vestice este limitat [9] [25], iar nici unul dintre acestea nu include pacienți din Europa de Est. În plus, impactul fistulei pancreatice postoperatorii în morbiditatea precoce și supraviețuirea pe termen lung după gastrectomiile radicale cu limfodisecție peste D1 pentru cancer gastric a fost insuficient investigat [26] [35]

[33] [36] [37] [38] [34]. Studii recente au arătat că gastrectomia radicală D1+/D2 poate să genereze rate de morbiditate și mortalitate între 14,2%-41% și respectiv 0%- 8,6% [6] [8] [15] [17] [19] [11] [39] [28] [36] [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46].

Incidența fistulei pancreatice după gastrectomia radicală D1+/D2 variază în literatură între 0 și 55,8%. Această variabilitate poate fi atribuită definițiilor diferite utilizate a fistulei pancreatice postoperatorii. [19] [6] [8] [15] [9] [11] [24] [47] [26] [29] [35] [30] [39] [25] [28] [32] [33] [36] [48] [40] [34] [42] [49] [50]. Studiul prezentat și publicat de *Martiniuc et al* reprezintă una dintre cele mai importante studii est-europene publicate care analizează incidența, factorii de risc și consecințele clinice ale fistulei pancreatice postoperatorii utilizând criteriile actualizate ISGPS 2016 la pacienții cu gastrectomie radicală D1+/D2. [51]

2. Fistula pancreatică postoperatorie după duodenopancreatectomia cefalică

Fistula pancreatică postoperatorie reprezintă o complicație cu un spectru clinic variat și deseori imprevizibil din punct de vedere al evoluției pacientului. Fistula pancreatică reprezintă morbiditatea majoritară și semnificativă după toate tipurile de rezecții pancreatice, începând cu enucleorezecțiile, pancreatectomiile distale cu sau fără prezervarea splinei, pancreatectomiile distale radicale, duodenopancreatectomia cefalică [52].

Până în anul 2005 nu a existat o definiție clară și universal acceptată precum și un sistem de raportare a fistulei pancreatice postoperatorii. Mai mult, s-a estimat un număr de 26 de definiții diferite pentru fistula pancreatică postoperatorie iar aplicarea acestora pe același lot de pacienți rezulta într-o incidență care varia între 10% și 29% [53].

Fistula pancreatică postoperatorie după DPC s-a presupus a fi consecința pierderii integrității mecanice a anastomozei pancreato-enterale/gastrice. Mecanismele fiziopatologice ale fistulei sunt puțin studiate în literatură. Multitudinea de tipuri de anastomoză și artificiile tehnice utilizate și publicate pentru ameliorarea acestei complicații nu s-au dovedit eficiente în scăderea semnificativă a incidenței și severității [54].

Chiar și în centrele cu volum mare în chirurgia pancreatică, cu resurse tehnologice importante, unde tehnica chirurgicală și managementul postoperator sunt impecabile, fistula pancreatică postoperatorie continuă să aibă un impact semnificativ asupra morbidității și să genereze mortalitate. Există mulți factori care, în mod independent sau în asocieră,

favorizează apariția fistulei pancreatice sau pot contribui la escaladarea severității acesteia, cu impact negativ asupra evoluției clinice.

3. Opțiuni chirurgicale de tratament ale fistulei pancreatice postoperatorii de Grad C

Majoritatea fistulelor pancreatice postoperatorii după DPC pot fi tratate conservator [55]. Pe o serie de 242 de DPC cu pancreato-gastroanastomoze fistula pancreatică a fost observată la 31 de pacienți (13%). Tratamentul conservator a avut succes în 85% din cazuri [56]. În fața unui diagnostic de fistulă biochimică, orice suspiciune de evoluție nefavorabilă trebuie să fie investigată cu un examen CT. Tratamentul conservator este escaladat și adaptat în contextul clinic al pacientului de la tipul de nutriție administrat în funcție de toleranța pacientului, enteral sau parenteral, reechilibrare hidroelectrolitică, tratament antibiotic. Colecțiile asociate fistulei pot fi drenate minim invaziv utilizând ghidajul ecografic, CT sau drenajul prin eco-endoscopie [57].

Complicațiile hemoragice ce nu au impact clinic major pot fi controlate prin angiografie. Hemoragia după pancreato-gastroanastomoză poate fi controlată prin tehnici de hemostază endoscopică. Decizia de a trata o complicație hemoragică minim invaziv este stabilită în funcție de momentul postoperator în care aceasta apare și în funcție de impactul clinic asupra pacientului. În cazul în care tratamentul minim invaziv nu soluționează complicația sau starea pacientului nu permite, se indică reintervenția chirurgicală de urgență.

Fistulele pancreatice de grad C după DPC necesită de cele mai multe ori reintervenție chirurgicală. Reintervenția chirurgicală după DPC în special pentru o complicație a unei fistule pancreatice fie hemoragică, fie septică, presupune o dificultate tehnică extrem de ridicată. Decizia bazată pe experiența chirurgului de a conserva anastomoza, de a păstra parenchimul pancreatic sau de a efectua o pancreatectomie de totalizare este adesea extrem de dificilă. Fiecare decizie presupune riscuri adiționale pentru pacient. Reintervenția chirurgicală survine în multe cazuri la pacienți cu status biologic alterat iar gesturile chirurgicale sunt îngreunate datorită condițiilor septice locale, aderențelor, țesuturilor edemațiate, pierderii planurilor între structuri și friabilității vaselor [58].

II. PARTEA SPECIALĂ

4. Obiective generale

Obiectivul general propus în cadrul perioadei de studii doctorale a fost analiza factorilor de risc pentru fistula pancreatică clinic semnificativă și impactul acesteia asupra perioadei postoperatorii dar și a supraviețuirii pe termen lung după gastrectomia radicală și duodenopancreatectomia cefalică.

Acest obiectiv s-a realizat prin două studii. În primul s-au analizat factorii de risc și consecințele clinice ale fistulei pancreatice după gastrectomia radicală cu limfodisecție D1+/D2 pentru cancer gastric, studiu realizat în cadrul Institutului Clinic Fundeni, Secția de Chirurgie Generală, locul unde autorul și-a desfășurat rezidențiatul și primul an de specialitate.

În cel de-al doilea studiu s-au analizat factorii de risc pentru fistula pancreatică de grad C după DPC, studiu efectuat pe baza de date a Secției Chirurgie 2 din cadrul Spitalului Clinic "Sfânta Maria", locul unde autorul își desfășoară în prezent activitatea clinică și științifică.

5. Studiul 1: Fistula pancreatică postoperatorie clinic semnificativă după gastrectomia radicală D1+/D2

5.1 Scopul studiului

- determinarea incidenței, a factorilor de risc și a consecințelor clinice ale fistulei pancreatice postoperatorii clinic semnificative după gastrectomia radicală cu limfodisecție D1+/D2;
- analiza supraviețuirii la distanță a pacienților cu fistulă pancreatică postoperatorie și a pacienților fără fistulă pancreatică postoperatorii.

5.2 Material și Metodă

Datele pacienților cu gastrectomie radicală cu limfodisecție D1+/D2 efectuate în perioada 1 ianuarie 2002 – 31 decembrie 2017 în Departamentul de Chirurgie Generală, din cadrul Institutul Clinic Fundeni au fost prospectiv introduse într-o bază de date și ulterior analizate retrospectiv.

Pentru ca datele introduse să fie cât mai omogene, au fost incluși în analiză doar pacienții operați de chirurghi cu volum mare. Numărul minim de gastrectomii radicale care s-a asociat cu rezultate superioare semnificative este de minim 100 de gastrectomii, conform analizei efectuate de *Tudor et al* pe experiența Institutului Clinic Fundeni [19].

Pacienții cu gastrectomii paliative, gastrectomii D1, D3 și D4 au fost excluși din analiză.

Lotul de pacienți a fost împărțit în două grupuri: pacienți care au dezvoltat postoperator fistulă pancreatică și pacienți care nu au dezvoltat fistulă. Datele pre, intra și postoperatorii au fost analizate comparativ între cele două grupuri de pacienți. Datele sunt prezentate sub forma de număr (procent) pentru variabilele de tip categoric și ca valoare mediană (limite) pentru variabilele de tip continuu. Fisher's exact test (two-tailed) a fost folosit pentru compararea între grupuri a variabilelor de tip categoric iar Mann-Whitney test (two-tailed) a fost utilizat pentru compararea între grupuri a variabilelor de tip continuu.

Factorii potențiali predictivi ai apariției fistulei pancreatice după gastrectomia radicală au fost explorați initial în analiză de tip univariat. Factorii potențiali predictivi cu valori $p < 0,1$ au fost ulterior incluși într-o analiză de tip multivariat, într-un model de regresie logistică binară, pentru a identifica factorii independenți de risc.

Pentru analiza supraviețuirii globale la distanța s-au folosit curbele Kaplan-Meier. Timpul de supraviețuire globală a fost calculat în luni de la momentul intervenției chirurgicale până la momentul decesului sau data ultimei evaluări (1 martie 2019). Pentru analiza comparativă între grupuri s-a folosit testul log-rank.

O valoare $p < 0,05$ a fost considerată ca având semnificație statistică. Analiza statistică a utilizat programul software SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) versiunea 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

5.3 Rezultate

În perioada menționată au fost efectuate 358 de gastrectomii radicale cu limfodisecție D1+/D2, intervenții efectuate de trei chirurghi din Institutul Clinic Fundeni cu volum mare în chirurgia gastrică. Conform definiției ISGPS 2016 fistula pancreatică postoperatorie clinic semnificativă a fost identificată la 20 de pacienți (5,6%).

Analiza univariată efectuată asupra datelor preoperatorii, intraoperatorii și patologici între pacienții cu fistulă pancreatică postoperatorie și pacienții fără fistulă pancreatică postoperatorie a identificat timpul operator crescut ca fiind singurul factor de risc în apariția fistulei pancreatice clinic semnificative după gastrectomia radicală. ($p=0,041$).

În analiza multivariată au fost incluși timpul operator ($p=0,041$), comorbiditățile cardiovasculare ($p=0,054$) și stadiul TNM ($p=0,090$). Comorbiditate cardiovasculară au fost

identificate ca fiind factor independent de risc pentru apariția fistulei pancreatice postoperatorii după gastrectomia radicală D1+/D2.

5.5 Concluzii

- studiul prezentat reprezintă una dintre cele mai importante analize a incidenței, a factorilor de risc și a consecințelor clinice ale fistulei pancreatice postoperatorii definită după ultimile criterii ale ISGPS după gastrectomia radicală D1+/D2 pe pacienți est-europeni;
- incidența fistulei pancreatice postoperatorii după gastrectomie radicală D1+/D2 a fost de 5,6%, incidența asemenătoare cu datele din literatură ale centrelor cu volum mare în chirurgia gastrică;
- timpul operator crescut care se poate datora unei disecții ganglionare tehnic dificile cu posibile consecințe asupra parenchimului pancreatic, s-a asociat în analiza univariată cu apariția fistulei pancreatice postoperatorii;
- comorbiditățile cardiovasculare au fost identificate ca factor de risc independent pentru apariția fistulei pancreatice postoperatorii;
- fistula pancreatică postoperatorie s-a asociat în mod semnificativ cu hemoragia postoperatorie ce necesită reintervenție chirurgicală de urgență, fistula de eso-jejunoanastomoză/gastro-jejunoanastomoză, prelungirea duratei de spitalizare și mortalitatea la 90 de zile.
- fistula pancreatică postoperatorie nu influențează supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu adenocarcinom gastric;

5 Studiul 2: Fistula pancreatică de grad C după duodenopancreatectomia cefalică

6.1 Scopul studiului

- identificarea factorilor de risc pentru apariția fistulei pancreatice postoperatorii de grad C;
- analiza impactului clinic al fistulei de grad C asupra evoluției postoperatorii, în special asupra mortalității dar și asupra altor tipuri de complicații postoperatorii și în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung;
- analiza opțiunilor de tratament chirurgical în momentul reintervenției pentru fistula pancreatică de grad C și impactul acestora asupra evoluției și complicațiilor postoperatorii;

6.2 Material și Metodă

Au fost analizate datele pre, intra și postoperatorii ale tuturor pacienților cărora li s-a practicat DPC într-un singur centru chirurgical în perioada 1 ianuarie 2014 – 1 februarie 2021, indiferent de indicație. Din anul 2016 toate rezecțiile pancreatice sunt raportate în *Registrul Național Electronic de Rezecții Pancreatice*. [59] Analiza datelor a fost efectuată într-un mod retrospectiv dar dintr-o bază de date electronică prospectiv întocmită. Pacienții cu duodenopancreatectomie totală au fost excluși din studiul de față.

Lotul de pacienți a fost împărțit în două grupuri: pacienți care au dezvoltat postoperator fistulă pancreatică grad C și pacienți care nu au dezvoltat fistulă pancreatică de grad C. Datele pre, intra și postoperatorii au fost analizate comparativ între cele două grupuri de pacienți.

Datele sunt prezentate sub forma de număr (procent) pentru variabilele de tip categoric și ca valoare mediană (limite) pentru variabilele de tip continuu. Fisher's exact test (two-tailed) a fost folosit pentru compararea între grupuri a variabilelor de tip categoric iar Mann-Whitney test (two-tailed) a fost utilizat pentru compararea între grupuri a variabilelor de tip continuu.

Factorii potențiali predictivi ai apariției fistulei pancreatice de grad C după DPC au fost explorați initial în analiză de tip univariat. Factorii potențiali predictivi cu valori $p <$

0,05 au fost ulterior incluși într-o analiză de tip multivariat, într-un model de regresie logistică binară, pentru a identifica factorii independenți de risc.

Pentru analiza supraviețuirii globale la distanța s-au folosit curbele Kaplan-Meier. Timpul de supraviețuire globală a fost calculat în luni de la momentul intervenției chirurgicale până la momentul decesului sau data ultimei evaluări (1 mai 2021). Pentru analiza comparativă între grupuri s-a folosit testul log-rank.

O valoare $p < 0,05$ a fost considerată ca având semnificație statistică. Analiza statistică a utilizat programul software SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) versiunea 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

6.3 Rezultate

În perioada 1 ianuarie 2014 – 1 februarie 2021 au fost efectuate un număr de 155 de DPC. De la primele rezecții efectuate în anul 2014, numărul de DPC a avut un trend crescător, cele mai multe rezecții efectuându-se în anul 2019. Cu toate dificultățile consecutive pandemiei, în anul 2020 s-a reușit un număr de 28 de DPC.

Conform definiției *Grupului Internațional de Studiu al Chirurgiei Pancreatice*, în lotul studiat, un număr de 60 de pacienți (38,7%) au dezvoltat fistulă pancreatică postoperatorie, astfel: fistulă biochimică – 20 pacienți (12,9%), grad B – 17 pacienți (11%), respectiv grad C – 23 pacienți (14,8%).

Asfel, analiza comparativă a datelor a fost efectuată între grupul pacienților care au dezvoltat fistulă pancreatică de grad C (**23 pacienți – 14,8%**) și grupul pacienților care nu au dezvoltat fistulă pancreatică de grad C (**132 pacienți – 85,2%**).

Din analiza univariată au reieșit următorii factori de risc cu semnificație statistică pentru apariția fistulei pancreatice de grad C după DPC:

- Anastomoza pancreasului distal cu stomacul ($p = 0.032$)
- Pancreasul cu textura moale ($p = 0.040$)
- Timpul operator crescut ($p = 0.019$)
- Nivelul seric al amilazei în ziua 1 po ($p = 0.0001$)
- Nivelul seric al lipazei în ziua 1 po ($p < 0.0001$)
- Nivelul seric al proteinei C reactive din ziua 1 – 5 po ($p = 0.002$)
- Nivelul seric al procalcitoninei $\geq 0,5$ din ziua 1 – 5 po ($p = 0.0001$)

Din analiza multivariată singurul factor independent de risc pentru apariția fistulei pancreatice grad C după DPC este **nivelul seric al procalcitoninei $\geq 0,5$ din ziua 1 – 5 po**.

Fistula pancreatică de grad C se asociază *cu un risc statistic semnificativ mai mare* de:

- Complicații generale ($p < 0.001$)
- Complicații severe (grad 3-5 Dindo-Clavien) ($p < 0.001$)
- Mortalitate postoperatorie intraspitalicească ($p = 0.0001$)
- Stază gastrică cu impact clinic (Grad B+Grad C) ($p = 0.049$)
- Re-laparotomie pentru complicații ($p < 0.0001$)
- Sângerare postoperatorie generală și cu impact clinic
- Spitalizare postoperatorie crescută ($p < 0.0001$)

În grupul pacienților cu fistulă de grad C cu re-laparotomie pentru complicații la 5 pacienți (21,7%) s-a practicat pancreatectomie de totalizare (**Figura 6.2**), la 7 pacienți (30,4%) s-a practicat drenaj extern al ductului pancreatic (**Figura 6.1**) iar la 11 pacienți (47,8%) nu s-a desființat anastomoza pancreatico-digestivă ci s-a practicat drenajul perianastomotic (**Figura 6.3**).



Figura 6.1 (*Arhivă personală*) Reintervenție chirurgicală pentru hemoragie de la nivelul anastomozei wirsung-jejunale, pațial dehiscentă, ziua 5 postoperator. Pancreatită acută postoperatorie cu fistulă pancreatică. S-a practicat desființarea anastomozei, debridare, hemostază la nivelul bontului pancreatic, drenajul extern al ductului Wirsung și drenaj peripancreatic.

În ceea ce privește opțiunile chirurgicale utilizate în tratamentul pacienților ce au necesitat re-intervenție chirurgicală pentru fistulă pancreatică grad C după DPC, se constată faptul că au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește tipul de anastomoză a pancreasului distal între grupul pacienților cu drenaj simplu perianastomotic vs. grupul cu drenaj extern al ductului Wirsung; astfel, **în grupul pacienților cu drenaj perianastomotic procentul de pancreato-gastroanastomoză a fost mai mare decât cel din grupul pacienților cu drenaj extern al ductului Wirsung (72,7% vs. 14,2%, $p = 0,049$)**. Deși aparent în grupul pacienților cu pancreato-gastroanastomoză procentul de preservare a anastomozei pancreatice la re-intervenție a fost mai mare față de grupul pacienților cu Wirsung- sau pancreato-jejunoanastomoză (61,5% vs. 30%), totuși această diferență nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,213$, ns). Patru pacienți din grupul cu pancreato-gastroanastomoză (30,8%) au necesitat pancreatectomie de totalizare la momentul re-intervenției, în timp ce în grupul pacienților cu Wirsung- sau pancreato-jejunoanastomoză, un singur pacient (10%) a necesitat totalizarea pancreatectomiei pentru rezolvarea fistulei de grad C. Diferența nu a fost totuși semnificativă statistic ($p = 0,115$, ns).

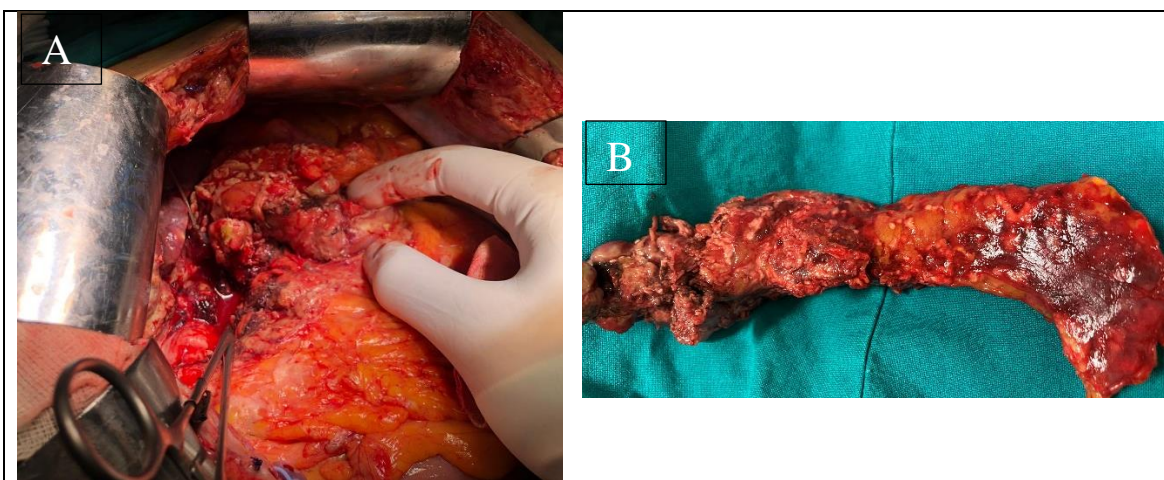


Figura 6.2 (*Arhivă personală*) Reintervenție chirurgicală pentru hemoragie și pancreatită acută postoperatorie cu fistulă pancreatică (A). S-a practicat pancreatectomie de totalizare (B).

Grupul pacienților cu drenaj simplu perianastomotic a avut un procent semnificativ statistic mai mare de pancreas cu textura moale, comparativ cu grupul pacienților cu drenaj extern al ductului Wirsung (90,9% vs. 28,5, $p = 0,012$).

Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între cele trei tipuri de opțiuni terapeutice la re-intervenția pentru fistulă pancreatică grad C în ceea ce privește vârsta și

sexul pacienților, comorbiditățile cardiovasculare sau prezența diabetului, substratul patologic, textura pancreasului, diametrul ductului Wirsung, durata reintervenției și asocierea rezecțiilor vasculare (valori $p \geq 0,063$).

Trebuie însă menționat faptul că prezența pancreatitei pe bontul pancreatic restant a fost semnificativ statistic mai mare în grupul pacienților cu pancreatectomie de totalizare vs. grupul pacienților cu drenaj simplu perianastomotic (100% vs. 0%, $p = 0,042$) și în grupul pacienților cu drenaj extern al ductului Wirsung vs. grupul pacienților cu drenaj simplu perianastomotic (42,8% vs. 0%, $p = 0,002$).

Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între cele trei tipuri de opțiuni terapeutice la re-intervenția pentru fistulă pancreatică grad C în ceea ce privește indicația și momentul reintervenției, prezența supurației peripancreatice, procentul de culturi intraoperatorii și hemoculturi pozitive, durata spitalizării postoperatorii sau în terapie intensivă, precum și în ceea ce privește mortalitatea postoperatorie (valori $p \geq 0,080$).

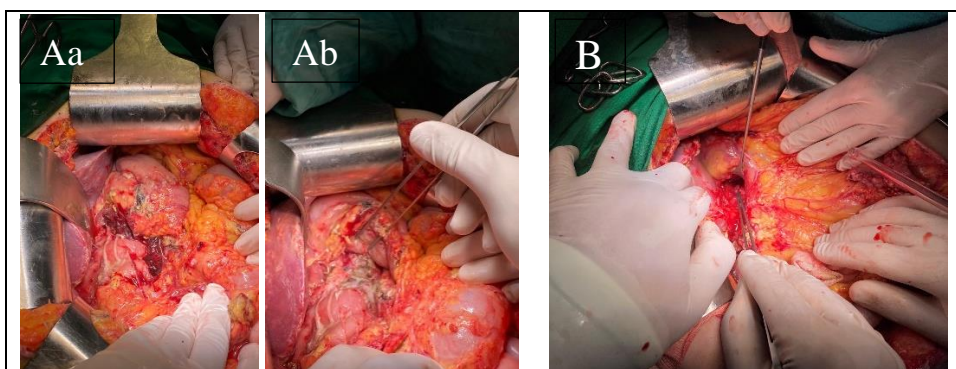


Figura 6.3 (*Arhivă personală*) Reintervenții pentru complicațiile fistulei pancreatice pentru care s-a practicat drenajul simplu perianastomotic la pacienți cu DPC cu pancreato-gastroanastomoză.

(A) Hemoragie septică în contextul unei fistule pancreatice;

(Aa) hematom perianastomotic

(Ab) aspect după lavaj și hemostază.

(B) Pseudoanevrism de arteră splenică eclatat, suturat. Ambii pacienți cu evoluție favorabilă.

Supraviețuirea globală mediană în tot grupul de pacienți cu DPC a fost de 32 luni (limite, 1 – 83 luni), cu o valoare medie de $47,18 \pm 4,10$ luni. În analiza supraviețuirii la distanță au fost incluși un număr de 124 de pacienți (au fost excluși pacienții fără date de urmărire postoperatorie și decesele intraspitalicești).

Supraviețuirea globală mediană în grupul de pacienți cu DPC care nu au dezvoltat fistulă pancreatică de grad C a fost de 30 luni (limite, 1 – 83 luni), cu o valoare medie de $46,83 \pm 4,19$ luni. Supraviețuirea globală mediană în grupul de pacienți cu DPC care au dezvoltat fistulă pancreatică de grad C nu a fost atinsă (limite, 2 – 30 luni), cu o valoare medie de $22,91 \pm 3,57$ luni. Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de pacienți (cu și fără fistulă pancreatică grad C) în ceea ce privește supraviețuirea globală ($p = 0,962$).

6.5 Concluzii

- fistula pancreatică postoperatorie clinic semnificativă (Grad B și Grad C) a avut o incidență de 23,8%, rezultat asemănător cu datele din *Registrul Național de Rezecții Pancreatice* și datele din literatură;
- fistula pancreatică postoperatorie de grad C a avut o incidență de 14,8%, rezultat mai mare față de celelalte centre cu volum mare, fapt ce poate fi explicat prin utilizarea suboptimală a tehnicilor de rezolvare a complicațiilor prin metode minimal invazive; astfel, o parte dintre pacienții cu fistulă de grad C pot fi reclasificați în categoria fistulelor de grad B;
- analiza univariată a relevat următorii factori de risc cu asociere semnificativă cu fistula pancreatică de grad C: anastomoza pancreasului distal cu stomacul ($p = 0.032$), pancreasul cu textura moale ($p = 0.040$), timpul operator crescut ($p = 0.019$), nivelul seric al amilazei în ziua 1 po ($p = 0.0001$), nivelul seric al lipazei în ziua 1 po ($p < 0.0001$), nivelul seric al proteinei C reactive din ziua 1 – 5 po ($p = 0.002$), nivelul seric al procalcitoninei $\geq 0,5$ din ziua 1 – 5 po ($p = 0.0001$);
- analiza multivariată a relevat ca factor de risc independent pentru fistula pancreatică de grad C nivelul procalcitoninei peste 0,5 ng/ml în zilele 1-5 postoperator; acest lucru are importanță deosebită și impune recoltarea de rutină a acestui parametru, pentru a putea acționa preventiv și în mod agresiv, cu scopul de a evita consecințele cu potențial sever asupra pacientului a fistulei pancreatice; acest rezultat trebuie totuși validat pe un număr mai mare de pacienți, prin urmare consider necesar introducerea acestuia ca parametru de urmarire în zilele 1,3,5 postoperator în *Registrul Național de Rezecții Pancreatice*;

- fistula pancreatică postoperatorie de grad C s-a asociat semnificativ statistic cu risc mai mare de: complicații generale ($p < 0.001$), complicații severe (grad 3-5 Dindo-Clavien) ($p < 0.001$), stază gastrică cu impact clinic (Grad B+Grad C) ($p = 0.049$), sângerare postoperatorie generală și cu impact clinic ($p = 0.0001$), re-laparotomie pentru complicații ($p < 0.0001$), spitalizare postoperatorie crescută ($p < 0.0001$);
- fistula pancreatică postoperatorie de grad C s-a asociat semnificativ statistic cu mortalitatea postoperatorie intraspitalicească ($p = 0.0001$) 39%, rezultat asemănător cu datele din literatură;
- ceea ce este particular la lotul de pacienți analizat și ce reprezintă o experiență importantă este numărul semnificativ de anastomoze pancreato-gastrice efectuate prin aceeași tehnică, în mod standardizat, pentru toți pacienții cu pancreas cu textură moale;
- anastomoza pancreato-gastrică a permis, în momentul reintervenției chirurgicale, conservarea anastomozei într-un număr important de cazuri; peretele gastric are o toleranță mai bună la procesul de pancreatită acută, fapt subliniat și de datele din literatură;
- decizia privind tratamentul chirurgical în momentul reintervenției pentru fistula de grad C este dificil de cuantificat, experiența chirurgurului care trebuie să analizeze nu doar factorii locali dar și cei sistemici este probabil cel mai important factor în evoluția ulterioară a pacientului;
- tehnicile de preservare a parenchimului pancreatic în momentul reintervenției (atunci când nu se impune pancreatectomia de totalizare) par să fie soluții sigure și cu rezultate favorabile;
- nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de pacienți (cu și fără fistulă de grad C) privind supraviețuirea globală mediană;
- nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de pacienți (cu și fără fistulă de grad C) la pacienții cu DPC pentru *adenocarcinom ductal pancreatic*, privind supraviețuirea globală mediană;

Bibliografie

- [1] Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 159: 335-349.e15.
- [2] Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut* 2015; 64: 1881–1888.
- [3] Arnold M, Park JY, Camargo MC, et al. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut* 2020; 69: 823–829.
- [4] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356–387.
- [5] Eom BW, Kim Y-W, Nam B-H, et al. The Korean Gastric Cancer Cohort Study: Study Protocol and Brief Results of a Large-Scale Prospective Cohort Study. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 182–190.
- [6] Hiki N, Honda M, Etoh T, et al. Higher incidence of pancreatic fistula in laparoscopic gastrectomy. Real-world evidence from a nationwide prospective cohort study. *Gastric Cancer* 2018; 21: 162–170.
- [7] Ito Y, Miyashiro I, Ishikawa T, et al. Determinant Factors on Differences in Survival for Gastric Cancer Between the United States and Japan Using Nationwide Databases. *J Epidemiol* 2021; 31: 241–248.
- [8] Kobayashi D, Iwata N, Tanaka C, et al. Factors related to occurrence and aggravation of pancreatic fistula after radical gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2015; 112: 381–386.
- [9] Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745–748.
- [10] Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999; 79: 1522–1530.
- [11] Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 303–308.
- [12] Vasilescu C, Herlea V, Tidor S, et al. [D2 lymph node dissection in gastric cancer surgery: long term results--analysis of an experience with 227 patients]. *Chirurgia (Bucur)* 2006; 101: 375–384.
- [13] Boşcaiu MD, Dragomir M, Trandafir B, et al. Should surgical ex vivo lymphadenectomy be a standard procedure in the management of patients with gastric cancer? *Eur Surg* 2018; 50: 169–176.
- [14] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017; 20: 1–19.
- [15] Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767–2773.
- [16] Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347: 995–999.
- [17] Randle RW, Swords DS, Levine EA, et al. Optimal extent of lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma: A 7-institution study of the U.S. gastric cancer collaborative. *J Surg Oncol* 2016; 113: 750–755.
- [18] Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439–449.

- [19] Tudor S, Dumitrascu T, Manuc M, et al. D2 Lymphadenectomy for Gastric Adenocarcinoma: Long-term Results and the Impact of Surgeon Experience on the Survival Rates. *chr* 2018; 113: 772.
- [20] Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014; 101: 23–31.
- [21] El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, et al. Personalized Surgery for Gastric Adenocarcinoma: A Meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1820–1827.
- [22] Karavokyros I, Michalinos A. Favoring D2-Lymphadenectomy in Gastric Cancer. *Front Surg* 2018; 5: 42.
- [23] Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v38–v49.
- [24] Guerra F, Giuliani G, Iacobone M, et al. Pancreas-related complications following gastrectomy: systematic review and meta-analysis of open versus minimally invasive surgery. *Surg Endosc* 2017; 31: 4346–4356.
- [25] Kung C-H, Lindblad M, Nilsson M, et al. Postoperative pancreatic fistula formation according to ISGPF criteria after D2 gastrectomy in Western patients. *Gastric Cancer* 2014; 17: 571–577.
- [26] Jiang X, Hiki N, Nunobe S, et al. Postoperative pancreatic fistula and the risk factors of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 115–121.
- [27] Sato Y, Inokuchi M, Otsuki S, et al. Risk Factor of Pancreatic Fistula after Radical Gastrectomy from the Viewpoint of Fatty Pancreas. *Dig Surg* 2017; 34: 455–461.
- [28] Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, et al. The anatomical location of the pancreas is associated with the incidence of pancreatic fistula after laparoscopic gastrectomy. *Surg Endosc* 2016; 30: 5481–5489.
- [29] Kamiya S, Hiki N, Kumagai K, et al. Two-point measurement of amylase in drainage fluid predicts severe postoperative pancreatic fistula after gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2018; 21: 871–878.
- [30] Komatsu S, Ichikawa D, Kashimoto K, et al. Risk factors to predict severe postoperative pancreatic fistula following gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8696–8702.
- [31] Kosaka T, Akiyama H, Makino H, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy Among Patients with Pancreatic Fistula After Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2016; 36: 1773–1777.
- [32] Miki Y, Tokunaga M, Bando E, et al. Evaluation of postoperative pancreatic fistula after total gastrectomy with D2 lymphadenectomy by ISGPF classification. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1969–1976.
- [33] Miyai H, Hara M, Hayakawa T, et al. Establishment of a simple predictive scoring system for pancreatic fistula after laparoscopy-assisted gastrectomy. *Dig Endosc* 2013; 25: 585–592.
- [34] Yu HW, Jung DH, Son S-Y, et al. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in curative gastric cancer surgery. *J Gastric Cancer* 2013; 13: 179–184.
- [35] Katai H, Yoshimura K, Fukagawa T, et al. Risk factors for pancreas-related abscess after total gastrectomy. *Gastric Cancer* 2005; 8: 137–141.
- [36] Nobuoka D, Gotohda N, Konishi M, et al. Prevention of postoperative pancreatic fistula after total gastrectomy. *World J Surg* 2008; 32: 2261–2266.
- [37] Tanioka T, Kojima K, Saito T, et al. Intraoperative Body Fluid Amylase as a Novel Indicator of Postgastrectomy Pancreatic Fistula. *World J Surg* 2019; 43: 2061–2068.
- [38] Yamada S, Yagi S, Sato K, et al. Serum C-reactive protein level on first postoperative day can predict occurrence of postoperative pancreatic fistula after laparoscopic gastrectomy. *J Med Invest* 2019; 66: 285–288.
- [39] Kumagai K, Hiki N, Nunobe S, et al. Impact of anatomical position of the pancreas on postoperative complications and drain amylase concentrations after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2018; 32: 3846–3854.

- [40] Taniguchi Y, Kurokawa Y, Mikami J, et al. Amylase concentration in drainage fluid as a predictive factor for severe postoperative pancreatic fistula in patients with gastric cancer. *Surg Today* 2017; 47: 1378–1383.
- [41] Kang JH, Ryu SY, Jung MR, et al. Comparison of long term survival outcomes between D1+ and D2 lymph node dissection for \geq pT2 or pN+ gastric carcinoma: A large scale case-control study using propensity score matching. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 1239–1246.
- [42] Etoh T, Honda M, Kumamaru H, et al. Morbidity and mortality from a propensity score-matched, prospective cohort study of laparoscopic versus open total gastrectomy for gastric cancer: data from a nationwide web-based database. *Surg Endosc* 2018; 32: 2766–2773.
- [43] Jeong S-H, Ahn HS, Yoo M-W, et al. Increased morbidity rates in patients with heart disease or chronic liver disease following radical gastric surgery. *J Surg Oncol* 2010; 101: 200–204.
- [44] Jin LX, Sanford DE, Squires MH, et al. Interaction of Postoperative Morbidity and Receipt of Adjuvant Therapy on Long-Term Survival After Resection for Gastric Adenocarcinoma: Results From the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2398–2408.
- [45] Papenfuss WA, Kukar M, Oxenberg J, et al. Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3008–3014.
- [46] Pasquer A, Renaud F, Hec F, et al. Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study. *Ann Surg* 2016; 264: 823–830.
- [47] Herbella FA, Tineli AC, Wilson JL, et al. Gastrectomy and lymphadenectomy for gastric cancer: is the pancreas safe? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1912–1914.
- [48] Sato Y, Inokuchi M, Otsuki S, et al. Risk Factor of Pancreatic Fistula after Radical Gastrectomy from the Viewpoint of Fatty Pancreas. *Dig Surg* 2017; 34: 455–461.
- [49] Guerra F, Giuliani G, Formisano G, et al. Pancreatic Complications After Conventional Laparoscopic Radical Gastrectomy Versus Robotic Radical Gastrectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28: 1207–1215.
- [50] Obama K, Okabe H, Hosogi H, et al. Feasibility of laparoscopic gastrectomy with radical lymph node dissection for gastric cancer: from a viewpoint of pancreas-related complications. *Surgery* 2011; 149: 15–21.
- [51] Martiniuc A, Dumitrascu T, Ionescu M, et al. Pancreatic Fistula after D1+/D2 Radical Gastrectomy according to the Updated International Study Group of Pancreatic Surgery Criteria: Risk Factors and Clinical Consequences. Experience of Surgeons with High Caseloads in a Single Surgical Center in Eastern Europe. *Journal of Gastric Cancer*; 21. Epub ahead of print 11 March 2021. DOI: 10.5230/jgc.2021.21.e3.
- [52] Stroescu C, Martiniuc A, Popescu I. Capitolul 30 Tehnici de Rezectie Pancreatica. In: *Tratat de Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatica si Transplant Hepatic*. Editura Academiei Romane, 2016, pp. 574–590.
- [53] Marchegiani G, Andrianello S, Salvia R, et al. Current Definition of and Controversial Issues Regarding Postoperative Pancreatic Fistulas. *Gut Liver* 2019; 13: 149–153.
- [54] Nahm CB, Connor SJ, Samra JS, et al. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 105–118.
- [55] Sabol M, Donat R, Dyttert D, et al. Postoperative pancreatic fistula after pancreatic resection. *BLL* 2020; 121: 541–546.
- [56] Munoz-Bongrand N, Sauvanet A, Denys A, et al. Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 198–203.
- [57] Melloul E, Raptis DA, Clavien P-A, et al. Poor level of agreement on the management of postoperative pancreatic fistula: results of an international survey. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 307–314.
- [58] Bu X, Xu J, Dai X. A novel technique for the management of pancreaticojejunal anastomosis dehiscence following pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 2010; 27: 265–271.
- [59] Bartos A, Ionescu M, Iancu C, et al. An Attempt to Build a National Prospective Electronic Database for Pancreaticoduodenectomies in Romania - Preliminary Results of the First Year Enrollment. *Chirurgia* 2018; 113: 374.

Articole:

Martiniuc A, Dumitrascu T, Ionescu M, Tudor S, Lacatus M, Herlea V, Vasilescu C. Pancreatic Fistula after D1+/D2 Radical Gastrectomy according to the Updated International Study Group of Pancreatic Surgery Criteria: Risk Factors and Clinical Consequences. Experience of Surgeons with High Caseloads in a Single Surgical Center in Eastern Europe. Journal of Gastric Cancer [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2021 Mar 22];21. (IF 2020=3.72; 5-year IF= 3.180) Available from: <https://doi.org/10.5230/jgc.2021.21.e3>

Stroescu C, **Martiniuc A (AUTOR CORESPONDENT)**, Poenaru R, Chirita D, Boleac N, Pahomea I, Stanila A, Amza C, Tabacelia D, Greere M, Rosianu C, Birceanu A, Popa L, Copca N.

Single Center Experience in Pancreatic Surgery. Chirurgia (Bucur). 2020 Nov-Dec;115(6):735-746. doi: 10.21614/chirurgia.115.6.735. PMID: 33378632
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378632/>

Chiriță D, **Martiniuc A (AUTOR CORESPONDENT)**, Hrehoreț D, Boleac N, Pahomea I, Constantinică V, Tabacelia D, Greere M, Radu C, Stănilă A, Poenaru R, Amza CM, Dumitru R, Nițu F, Birceanu A, Iosif C, Popa L, Copcă N, Stroescu C.

A Single Center Experience in Liver Resection and Ablative Techniques: An Analysis of Six Years. Chirurgia (Bucur). 2021 Aug;116(4):424-430. doi: 10.21614/chirurgia.116.4.424. PMID: 34498562.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34498562/>

Martiniuc, Alexandru & Aiordachioae, Andra & Dumitrascu, Traian. (2017).

Isolated Hydatid Cyst of the Pancreas Mimicking a Cystic Pancreatic Neoplasm - A Case Report with 6-Years Follow-up. Surgery, Gastroenterology and Oncology. 22. 349. 10.21614/sgo-22-4-349. <https://www.sgo-iasgo.com/article/isolated-hydatid-cyst-of-the-pancreas-mimicking-a-cystic-pancreatic-neoplasm-a-case-report-with-6-years-follow-up-full-text>

Martiniuc A, Grasu M, Dumitru R, Toma M, Rusu G, Manga G, Scărlătescu E, Cotruță B, Brâză M, Stoia R, Herlea V, Dumitrașcu T.

Gastric Cancer, Hemophilia A and Angiodysplasia - An Unreported Association with Clinical Implications in a Patient with Digestive Hemorrhage. Chirurgia (Bucur). 2018 Nov-Dec;113(6):857-866. doi: 10.21614/chirurgia.113.6.857. PMID: 30596373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463676/>

Dumitrascu T, **Martiniuc A**, Brasoveanu V, Stroescu C, David L, Dima S, Stanciulea O, Ionescu M, Popescu I.

One Hundred Pancreatectomies with Venous Resection for Pancreatic Adenocarcinoma. Chirurgia (Bucur). 2018 May-Jun;113(3):363-373. doi: 10.21614/chirurgia.113.3.363. PMID: 29981667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981667/>

Diaconu G, Cioc Ș, Iliescu A, Nițu D, Barbălată A, Oprea R, **Martiniuc A**, Dumitrașcu T. **A rare variant of gastro-duodenal artery originating from right hepatic artery – implications during pancreatico-duodenectomy**. JSS [Internet]. 2Nov.2018 [cited 22Jul.2021];5(1):25-7. Available from:

<http://www.journalofsurgicalsciences.com/index.php/jss/article/view/147/127>

Prezentări în cadrul Congreselor și Conferințelor Naționale de Chirurgie:

Conferința Națională de Chirurgie HBP 2021 (ediția 14)

Importance of mentorship for young surgeons in hepato-bilio-pancreatic surgery – an analysis of the first 19 pancreatoduodenectomies;

Martiniuc Alexandru – 2nd Department of Surgery, “Sfânta Maria” Clinical Hospital, Bucharest.

Ablatia cu microunde intraoperatorie a cancerului pancreatic – experiența centrului / Intraoperative microwave ablation for pancreatic cancer our center experience

Tabacelia Daniela 1, Madalina Greere 1, **Alexandru Martiniuc** 2, Ana Stanila 2, Dragos Chirita 2, Narcis Copca 2, Cezar Stroescu 2 1. Department of Gastroenterology, “Sfânta Maria” Clinical Hospital, Bucharest. 2. 2nd Department of Surgery, “Sfânta Maria” Clinical Hospital, Bucharest

CNC 2021:

Cazuri clinice – complicații postoperatorii A. Martiniuc – lector în cadrul cursului precongres MANAGEMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR

PANCREATICE MALIGNRE REZECABILE Coordonator curs: Dr. Cezar Stroescu
Lectori: Dr. Cezar Stroescu, Dr. Vladislav Brașoveanu, Dr. Traian Dumitrașcu, Dr. Dragoș Chiriță, **Dr. Alexandru Martiniuc**, Dr. Adelina Birceanu, Dr. Daniela Tabacelia

Fistula pancreatică grad C după duodenopancreatectomie cefalică Al. Martiniuc, C. Stroescu, D. Chiriță, N. Boleac, I. Pahomea, R. Poenaru, Ana Stănilă, Maria Cristina Amza, C. Roșianu, Daniela Tabacelia, Cristina Radu, Florina Nițu, R. Dumitru, Adelina Birceanu, Laura Popa, N. Copcă

Complications after pancreaticoduodenectomy: the Romanian Pancreatic Resections Study Group Database T. Dumitrașcu, V. Brașoveanu, I. Popescu, C. Stroescu, Raluca Bodea, F. Zaharie, V. Ștefănescu, M. Ionescu, C. Iancu, O. Ginghină, N. Al-Hajjar, C. Vasilescu, N. Copcă, R. Zamfir, D. Chiriță, **A. Martiniuc**, I. Huțanu, F. Graur, L. David, E. Mois, L. Mocan, G. Mitulescu, A. Alloub, V. Scripcariu, A. Stoica, S. Alexandrescu, C. Ungureanu, D. Hrehoreț, Andra Aiordachioae, E. Matei, G. Molnar, D. Cacovean, R. Grigorie, Dana Bartoș, A. Tonea, Luminița Furcea, S. Andrei, F. Botea, S. Ciurea, Monica Lăcătuș, Mădălina Calita, N. Bacalbașa, Simona Dima, A. Bartoș

Complications after distal pancreatectomy: the Romanian Pancreatic Resections Study Group Database T. Dumitrașcu, C. Stroescu, V. Brașoveanu, C. Vasilescu, M. Ionescu, A.

Alloub, O. Ginghină, C. Ungureanu, R. Zamfir, S. Ciurea, A. Bartoș, S. Alexandrescu, M. Eftimie, L. David, E. Matei, V. Ștefănescu, **A. Martiniuc**, R. Grigorie, N. Copcă, E. Mois, G. Mitulescu, D. Cacovean, D. Hrehoreț, A. Tonea, C. Stănescu, D. Ion, Oana Stanciulea, N. Bacalbașa, Simona Dima, I. Popescu

CNC 2020:

Este "pancreas-sutureless binding pancreaticogastrostomy" pentru pancreasul de consistență moale cu duct mic cea mai sigură tehnică? **A. Martiniuc**, C. Stroescu, D. Chiriță, R. Poenaru, Ana Stănilă, Cristina Amza, Adelina Birceanu, C. Roșianu, Daniela Tabacelia, Cristina Radu, N. Copca

Pancreatic fistula after D1+/ D2 radical gastrectomies according to the updated ISGPS criteria – what are the risk factors and clinical consequences. A high caseload surgeons experience in a single surgical center in Eastern Europe **A. Martiniuc**, T. Dumitrașcu, M. Ionescu, Șt. Tudor, Monica Lăcătuș, V. Herlea, C. Vasilescu

Opțiuni de reconstrucție după rezecțiile venei cave inferioare C. Stroescu, D. Chiriță, **A. Martiniuc**, R. Poenaru, Ana Stănilă, Cristina Amza, Adelina Birceanu, N. Copcă (*s-a prezentat un caz de duodenopancreatectomie cefalica cu rezecție de venă cavă inferioara segment inter-renal cu reconstrucție cu patch peritoneo-fascial, premieră națională*)

Bactibilia is a frequent event at the time of pancreaticoduodenectomy and it is associated with increased rates of clinically relevant pancreatic fistula T. Dumitrașcu, V. Brașoveanu, I. Popescu, C. Stroescu, F. Zaharie, Raluca Bodea, M. Ionescu, C. Iancu, N. Al-Hajjar, C. Vasilescu, O. Ginghină, I. Huțanu, R. Zamfir, F. Graur, L. Mocan, L. David, G. Mitulescu, N. Copcă, V. Scripcariu, S. Alexandrescu, A. Stoica, A. Alloub, C. Ungureanu, D. Chiriță, Andra Aiordachioae, Dana Bartoș, E. Matei, D. Hrehoreț, D. Cacovean, G. Molnar, A. Tonea, R. Grigorie, S. Andrei, Luminița Furcea, **A. Martiniuc**, S. Dima, A. Bartoș

CNC 2019

Rezecțiile vasculare venoase în carcinomul ductal pancreatic – Experiența Institutului Clinic Fundeni T. Dumitrașcu, **A. Martiniuc**, V. Brașoveanu, C. Stroescu, L. David, Simona Dima, Oana Stanciulea, M. Ionescu, I. Popescu

Pancreaticoduodenectomy and liver resection for pancreatic head neuroendocrine tumor with segment VI liver metastasis C. Stroescu, D. Chiriță, **A. Martiniuc**, R. Poenaru, A. Stănilă, R. Dumitru, D. Tabacellia, M. Greere, A. Birceanu, N. Copcă

CNC 2017:

Delayed post pancreatico-duodenectomy haemorrhage due to ruptured pseudoaneurysm of the splenic artery into the pancreatico-gastric anastomosis. A case report. A. Martiniuc, T. Dumitraşcu, M. Pavel, C. Găluşcă, B. Cotruţă, R. Dumitru, M. Toma, V. Herlea, A. Procop, Mădălina Calita, M. Ionescu, C. Stroescu. **Conferinta Nationala de Chirurgie Iasi 2017. POSTER PREMIAT IN CADRUL CONFERINTEI**

Rezeccii pancreatice: rezultate preliminare ale unui nou centru de chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant hepatic C. Stroescu, R. Poenaru, Ana Puşcaşu, D. Chiriţa, A. Martiniuc, G. Mitulescu, Laura Popa, Mihaela Ungureanu, Carmen Constantin, Iuliana Vergu, N. Boleac, I. Pahomea, Adelina Birceanu-Corobea, Cristina Iosif, N. Copcă

An unusual complication during a pancreatico-duodenectomy – right renal pelvis injury. A case report M. Pavel, A. Martiniuc, V. Mihai, C. Pavelescu, C. Mirvald, M. Grasu, M. Eftimie, T. Dumitraşcu, C. Stroescu (*prezentare tip poster*)