

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

***METASTAZELE PANCREATICE – DIAGNOSTIC ȘI
TRATAMENT CHIRURGICAL***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. VASILESCU CĂTĂLIN**

**Student - doctorand
MATEI EMIL**

2025

CUPRINS

Introducere	pagina 1
I. PARTEA GENERALĂ	pagina 4
1. Metastaza pancreatică – definiție și concept	pagina 4
2. Originea metastazelor pancreatice	pagina 5
3. Modalități de metastazare	pagina 7
4. Boala oligometastatică	pagina 8
5. Clasificarea metastazelor pancreatice	pagina 11
5.1. Metastazele pancreatice renale	pagina 11
5.2. Metastazele pancreatice din alte neoplazii (non-renale)	pagina 13
5.2.1. Melanomul malign	pagina 13
5.2.2. Cancerul colo-rectal	pagina 14
5.2.3. Cancerul ovarian	pagina 15
5.2.4. Sarcoamele	pagina 16
5.2.5. Cancerul de col uterin	pagina 17
5.2.6. Feocromocitomul	pagina 18
5.2.7. Tumorile neuroendocrine ale intestinului subțire	pagina 19
5.2.8. Cancerul tiroidian	pagina 20
5.2.9. Carcinomul cu celulă Merkel	pagina 20
5.2.10. Cancerul mamar	pagina 21
5.2.11. Cancerul gastric	pagina 22
5.2.12. Cancerele de căi biliare	pagina 22
5.2.13. Hepatocarcinomul	pagina 23
5.2.14. Seminomul	pagina 23
5.2.15. Carcinomul urotelial	pagina 24
5.2.16. Limfoamele pancreatice secundare	pagina 24
6, Diagnosticul clinic al metastazelor pancreatice	pagina 26
7. Diagnosticul paraclinic al metastazelor pancreatice	pagina 27
8. Diagnosticul imagistic al metastazelor pancreatice	pagina 28
9. Diagnosticul histopatologic al metastazelor pancreatice	pagina 30

10. Diagnosticul diferențial al metastazelor pancreatice	pagina 32
11. Tratamentul metastazelor pancreatice	pagina 33
11.1. Managementul oncologic multimodal	pagina 33
11.2. Terapiile locale	pagina 34
11.2.1. Rezecția pancreatică	pagina 34
11.2.2. Terapiile ablativă	pagina 34
11.2.3. Radioterapia stereotaxică	pagina 35
11.3. Terapia sistemică	pagina 36
12. Elemente de anatomie chirurgicală a pancreasului	pagina 37
13. Tratamentul chirurgical al metastazelor pancreatice	pagina 39
13.1. Indicația rezecției	pagina 39
13.2. Tipurile de rezecție pancreatică	pagina 40
13.3. Indicația de rezecție a metastazelor pancreatice sincrone vs. metacrone	pagina 41
13.4. Tratamentul chirurgical paliativ	pagina 46
14. Complicațiile postoperatorii ale rezecției pancreatice	pagina 47
15. Recidiva neoplazică postrezecție pancreatică	pagina 48
 II. CONTRIBUȚII PERSONALE	 pagina 49
16. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	pagina 49
17. Metodologia generală a cercetării	pagina 50
18. Metastazele pancreatice renale	pagina 52
18.1. Introducere	pagina 52
18.2. Pacienți și metode	pagina 53
18.3. Rezultate	pagina 54
18.4. Discuții	pagina 93
18.5. Concluzii	pagina 101
19. Metastazele pancreatice non-renale	pagina 103
19.1. Introducere	pagina 103
19.2. Pacienți și metode	pagina 103
19.3. Rezultate	pagina 104

19.4. Discuții	pagina 124
19.5. Concluzii	pagina 130
20. Metastazele pancreatice colo-rectale	pagina 131
20.1. Introducere	pagina 131
20.2. Pacienți și metode	pagina 131
20.3. Rezultate	pagina 132
20.4. Discuții	pagina 139
20.5. Concluzii	pagina 144
21. Aspecte particulare de diagnostic diferențial al metastazelor pancreatice	pagina 145
21.1. Prezentări de cazuri	pagina 145
21.2 Discuții	pagina 147
21.3 Concluzii	pagina 148
22. Studiu comparativ între metastazele pancreatice renale și cele non-renale - criterii de prognostic	pagina 149
22.1 Rezultate și discuții	pagina 149
22.2 Concluzii	pagina 156
23. Concluzii și contribuții personale	pagina 157
Bibliografie	pagina 159

INTRODUCERE

Metastazele pancreatice reprezintă entități patologice rare circa 2-5% din patologia malignă a pancreasului. Raritatea acestei patologii o face interesantă și captivantă, atât din perspectiva diagnosticării imagistice precoce, precum și a posibilităților terapeutice multidisciplinare având drept scopuri creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții.

În contextul actual, progresele tehnologice și terapeutice permit o supraviețuire îndelungată a populației, care la rândul ei este dublată de creșterea incidenței patologiei neoplazice. Pe de altă parte adresabilitatea din ce în ce mai mare a pacienților către medic, precum și posibilitățile paraclinice și imagistice din ce în ce mai performante, permit o diagnosticare precoce a patologiei tumorale și a extensiei acesteia. Abordarea multidisciplinară a cancerului metastatic transformă o patologie cu evoluție rapid letală în trecut, într-o patologie cronică cu posibilitate evolutivă, de apariție de noi metastaze cu diverse localizări, precum și de noi posibilități de abordare terapeutică. Extinderea și utilizarea arsenalului oncologic cu impact pozitiv pe supraviețuire, utilizând ca prototip patologia colo-rectală metastazată sub diverse forme: metastaze hepatice, metastaze pulmonare, metastaze cerebrale, cu rezultate din ce în ce mai bune, invită la extinderea acestei abordări și în cazul altor cancere, precum și a unor metastaze mai rare, cum sunt cele pancreatice.

Patologia malignă a pancreasului este dominată de neoplasmele primare, mai ales cele exocrine, de tip adenocarcinom pancreatic, fie ductal, fie acinar, extrem de agresive, cu evoluție locală și la distanță cu dezvoltarea de metastaze viscerale multiple, și, în mică măsură, de neoplasmele primare neuroendocrine, cu evoluție mai blândă.

Recunoașterea acestei patologii este importantă, chiar dacă incidența este foarte rară, întrucât odată diagnosticate aceste metastaze pancreatice pot beneficia de un tratament oncologic adecvat corespunzător situației evolutive, respectiv pacient cu boală sistemică avansată, cu patologie oligometastatică sau metastază pancreatică izolată. Este evident că în cazul metastazelor multiple multiviscerale, tratamentul oncologic sistemic este cel adecvat, pe când în cazul bolii oligometastatice sau metastazelor pancreatice izolate, opțiunile terapeutice sunt diverse cu precădere locale cu impact sistemic absent sau redus, incluzând intervenția chirurgicală cu scopul de rezecție completă a metastazei ori de câte ori este posibil. Acest tip de

abordare, cuplat însă cu tratament oncologic complementar poate oferi o creștere a supraviețuirii, a calității vieții, precum și împiedicarea apariției recurențelor.

Lucrarea își propune să analizeze retrospectiv, pacienții cu metastaze pancreatice, fie sub forma izolată, fie boală oligometastatică, la care s-a practicat rezecție chirurgicală completă. Este evaluată abordarea monitorizării imagistice, precum și terapia oncologică multidisciplinară, un rol central avându-l intervenția chirurgicală. Sunt studiate diversele forme de rezecție pancreatică izolată (standard sau limitate) sau asociată unor rezecții multiviscerale, cu evoluția postoperatorie imediată, dar și la distanță la care elementul cheie este recidiva. Pentru metastazele pancreatice cu origine renală, există studii care arată eficiența tratamentelor non-chirurgicale. În cazul metastazelor pancreatice non-renale, având în vedere raritatea cazurilor, nu se poate face o comparație cu metodele non-chirurgicale. Dintre cele non-renale, cele cu origine colo-rectală par să aibă un prognostic mai bun datorită arsenalului oncologic sistemic foarte variat și eficient.

Această patologie rară, cu impact și mai rar în contextul abordării chirurgicale de tip rezecție completă, este asociată o serie de limite precum: timp îndelungat de studiere, caracter neomogen, etiologii diverse, adresabilitatea variabilă, abordare retrospectivă a cazurilor soluționate chirurgical și comportă o serie de dificultăți în stabilirea unor concluzii adecvate precum și stabilirea de protocoale. Mai mult decât atât desfășurarea cronologică extinsă determină abordări diferite oncologice, inclusiv chirurgicale în contextul progresului medical, fapt care îngreunează și mai mult studiile comparative.

În ceea ce privește originea acestor metastaze pancreatice există o delimitare între o patologie majoritară legată de metastazele pancreatice renale, având ca prototip carcinomul renal sub diversele lui forme histopatologice, și un grup minoritar heterogen cu diverse puncte de plecare precum cancerule gastrointestinale, cancerule genitale, cancerul pulmonar, cancerul testicular, cancerul tiroidian, sarcoamele și melanoamele. Dacă în primul grup originea unică, evoluția lentă a metastazelor care apar la intervale de circa 10 ani de la tumora primară, precum și caracterul izolat al metastazei, le fac abordabile într-un peisaj relativ standardizat, al 2-lea grup este extrem de greu de cuantificat având în vedere raritatea și originea heterogenă.

Progresele imagistice de înaltă performanță de tip tomografie computerizată și rezonanță magnetică sunt capabile să evalueze acești pacienți și să-i stratifice în vederea abordării oncologice terapeutice de tip sistemic sau local. Ținând cont de o patologie de tip metastatic

(stadiul IV TNM), evaluarea PET-CT este importantă și chiar obligatorie, oferind o imagine de ansamblu a extensiei neoplazice și a strategiei terapeutice a pacienților neoplazici. Un element important în contextul minorității neoplazice a metastazelor pancreatice este ecoendoscopia capabilă prin biopsiere și examenul imunohistopatologic să permită diferențierea față de patologia neoplazică primară majoritară. Important este de asemenea includerea în diagnosticul diferențial, a existenței unei metastaze pancreatice în cazul tuturor pacienților diagnosticați cu tumoră pancreatică și care au în antecedente un cancer.

Esențial în tot acest peisaj oncologic avansat este evaluarea anatomo-patologică, în special cea imunohistochimică capabilă să tranșeze diagnosticul final prin identificarea originii primare non-pancreatice.

Tema de cercetare este importantă în contextul unor pacienți cu patologie neoplazică rezolvată radical, dar cu posibilă recidivă (locală sau la distanță), prin reliefaarea necesității monitorizării oncologice atente continue, uneori toată viața în vederea diagnosticării precoce a metastazelor, în special a celor renale, precum și prin evaluarea oncologică multidisciplinară și îndrumarea potențialilor pacienți cu astfel de patologii către servicii de chirurgie generală cu experiență în chirurgia pancreatică. Experiența chirurgicală dobândită în centrele cu volum și experiență mare în patologia abdominală malignă, inclusiv pancreatică, oferă premisele unor rezecții pancreatice simple sau complexe, cu sau fără rezecții vasculare sau multiorgan asociate, cu morbiditate și mortalitate scăzută. Intervenția chirurgicală reprezintă în acest context un prim pas în abordarea multidisciplinară oncologică, astfel de pacienți necesitând un tratament sistemic „de consolidare” postoperator.

CONTRIBUȚII PERSONALE

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Ipoteza de la care am plecat este utilitatea intervenției chirurgicale – rezecție completă a metastazei pancreatice – la această categorie de pacienți. A fost studiat impactul tratamentului chirurgical în contextul abordării multimodale oncologice a metastazelor pancreatice și observate consecințele asupra supraviețuirii pacienților, a ratelor de morbiditate și mortalitate postoperatorie.

Obiective generale au fost reprezentate de stratificarea oncologică a acestor pacienți cu boală metastatică, indicația intervenției chirurgicale, tipul de rezecție pancreatică, evoluția postoperatorie, impactul pe supraviețuirea perioperatorie și la distanță, apariția recidivei (locale sau la distanță).

Principalul dezavantaj: cazuri puține cu imposibilitatea realizării de studii randomizate, dar și studii între diverse tipuri de terapii locale vs. sistemice sau locale (rezecție vs. ablație).

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Evaluarea lotului de pacienți cu metastaze pancreatice a fost retrospectivă, culegerea datelor fiind din foile de observație clinico-chirurgicală, precum și din baza electronică de date din Centrul de Chirurgie Generală din Institutul Clinic Fundeni. Datele colectate au fost analizate statistic în funcție de numărul și ponderea pacienților cu metastaze pancreatice.

Lucrarea evaluează retrospectiv pe o perioadă de peste 20 de ani, pacienții dintr-un centru terțiar de chirurgie generală – Institutul Clinic Fundeni – cu tumora pancreatică izolată sau asociată altor tumori viscerale precedată de o patologie canceroasă rezolvată radical, și la care rezultatul histologic/imunohistochimic preoperator sau (cel mai frecvent) postoperator a fost de metastază pancreatică. A fost studiată tumora malignă primară sub aspectele descriptive, dar și terapeutice și histopatologice, monitorizarea oncologică, depistarea metastazei pancreatice și intervalul de timp (sincronism sau metacronism), reevaluarea oncologică și motivația alegerii

intervenției chirurgicale, aspecte de tehnică chirurgicală și complicațiile postoperatorii secundare, supraviețuirea și calitatea vieții, apariția recidivei și abordarea terapeutică a acesteia.

Având în vedere etiologia metastazelor pancreatice și frecvența lor, am găsit utilă împărțirea lor în renale (punct de plecare carcinomul renal, în studiul actual numai forma histologică cu celule clare) și non-renale.

Din start s-au constituit două grupuri asupra cărora am putut analiza impactul intervenției chirurgicale din perspectiva impactului asupra bolii neoplazice metastatice, a evoluției postoperatorii imediate și evoluția la distanță marcată de recidiva. Rezultatele au fost în final comparate sub toate aspectele legate de evoluția postoperatorie, supraviețuire imediată și la distanță, recidiva bolii și abordarea oncologică multidisciplinară.

Primul studiu abordează pacienții cu metastaze pancreatice renale operați în Centrul de Chirurgie Generală din Institutul Clinic Fundeni și evaluează această experiență sub aspectul indicațiilor chirurgicale oncologice, a tipului de rezecție pancreatică și a rezultatelor. Sunt evaluate de asemenea elemente precum: supraviețuirea globală și intervalul liber de boală în funcție de diverși parametri (vârstă, sex, localizarea carcinomului renal, intervalul de timp de apariție a metastazei pancreatice, simptomatologie, localizare, prezența bolii extrapancreatice și tipul de rezecție pancreatică).

Al doilea studiu se referă la pacienții cu metastaze pancreatice non-renale și evaluează rolul rezecției pancreatice asupra acestui subgrup foarte rar și heterogen.

Plecând de la patologia metastatică colo-rectală cu diverse rezecții viscerale (hepatice, pulmonare) și cu extensie la rezecția pancreatică, am realizat un al treilea studiu pe o serie de trei pacienți operați în centrul nostru, precum și o revizie a literaturii de specialitate despre metastazele pancreatice colo-rectale.

Un alt aspect important, este diagnosticul diferențial cu cancerul pancreatic primar cu celule clare tradus prin 2 pacienți descoperiți cu ocazia primului studiu. Entitate extrem de rară necesită excluderea patologiei metastatice pancreatice, mai ales renale.

În final, am realizat un studiu comparativ între metastazele pancreatice renale și cele non-renale cu evidențierea efectului pe supraviețuire și calitatea vieții.

METASTAZELE PANCREATICE RENALE

Introducere

Metastazele pancreatice sunt rare, reprezentând 0,5-5% din patologia malignă a pancreasului, cu o frecvență mai mare în cazul necropsiilor până la 12%. Cele mai multe sunt secundare carcinomului renal – 38,4 – 76,3%. Având în vedere raritatea acestora, rolul chirurgiei este neclar, mai ales, în contextul terapiilor sistemice moderne, precum și a rezultatelor contradictorii din diversele studii publicate.

Pacienți și metode

Pacienții din prezentul studiu au fost evaluați retrospectiv din foile de observație și baza de date electronică a Centrului de Chirurgie Generală din Institutul Clinic Fundeni pe o perioadă de 24 ani, cuprinsă între ianuarie 2000 și decembrie 2023.

Rezultate

Au fost identificați 20 de pacienți care au suferit intervenții chirurgicale pentru metastaze pancreatice renale, respectiv 6 femei (30%) și 14 bărbați (70%). Vârsta mediană a fost de 65 de ani, intervalul fiind situat între 50 și 75 de ani. În antecedentele patologice personale ale pacienților au fost identificate carcinoame renale care au necesitat nefrectomie dreaptă totală la 11 pacienți (55%), respectiv nefrectomie totală stângă la 9 pacienți (45%). Examenul histopatologic a arătat în toate cele 20 de cazuri prezența unui carcinom renal varianta histologică cu celule clare.

Metastazele pancreatice renale au fost sincrone în cazul a 5 pacienți (25%), cele mai multe fiind metacrone 15 pacienți (75%). Timpul median de apariție a metastazelor pancreatice metacrone a fost de 8,66 ani (104 luni) (intervalul fiind cuprins între 0,5 – 24 ani (6- 288 luni).

Doi pacienți au dezvoltat metastaze pancreatice la 23 ani postnefrectomie, unul dintre cazuri fiind prezentat mai jos.

Nouă pacienți au fost asimptomatici (45%), fiind diagnosticați în cursul monitorizării oncologice atente. Ceilalți 11 pacienți (55%) au prezentat diverse simptome precum: dureri abdominale de etaj superior- 6 pacienți (30%), icter obstructiv - 3 pacienți (14%), pancreatita acută moderată un pacient (5%). Doi pacienți (10%) au prezentat hemoragie digestivă superioară masivă necesitând intervenții chirurgicale de rezecție de urgență.

Tomografia computerizată a evidențiat tumori pancreatice cu caracter hipervascular în timp arterial, fie unice, fie multiple cu localizare diversă la nivelul capului, corpului sau cozii, precum și extrapancreatice (ficat).

Metastaza pancreatică renală a fost localizată în capul pancreasului la 7 pacienți (35%) și în corp/ corp-coadă la 12 pacienți (60%); un pacient a prezentat o metastază la nivelul capului și corpului pancreatic (5%). Metastaza pancreatică a fost solitară în 16 cazuri (80%), respectiv multiplă în 4 cazuri (20%). Opt pacienți (40%) au prezentat boală oligometastatică prin prezenta de metastaze la nivelul ficatului în 6 cazuri (30%), respectiv marelui oment 2 cazuri (10%).

Optsprezece (90%) pacienți au suferit intervenții chirurgicale electivă față de numai 2 pacienți (10%) care au necesitat rezecție pancreatică de urgență pentru hemoragie digestivă superioară masivă neresponsivă la tratamentul radiologic de embolizare sau endoscopic de hemostază.

Intervențiile chirurgicale au constat în rezecție pancreatică în 19 cazuri (17 cazuri electivă), cu excepția unui singur pacient care a necesitat o intervenție chirurgicală paliativă de tip anastomoza bilio digestivă în cazul unui pacient cu icter obstructiv prin tumoră cefalopancreatică cu metastaze hepatice multiple, care nu a putut fi stentat endoscopic.

Cele 19 rezecții pancreatice pentru metastaze pancreatice renale au constat în: pancreatectomie distală în 11 cazuri (58%), duodenopancreatectomie cefalică în 5 cazuri (26%), duodenopancreatectomie totală în 2 cazuri (10%) și enucleere într-un caz (5%).

Din cei 19 pacienți care au suferit rezecții pancreatică, 14 (74%) au prezentat evoluție postoperatorie favorabilă.

Pentru rezecțiile pancreatice electivă, ratele de morbiditate globală și severă și de mortalitate au fost de 24%, 12% și respectiv 0%.

Pacientul cu anastomoza bilio-digestivă paliativă pentru icterul obstructiv (fără rezecție pancreatică) a murit la 3 luni de la momentul intervenției chirurgicale prin boala oncologică avansată.

Din cei 17 pacienți cu pancreatectomii electivă (metastaze pancreatice metacrone) și limită de siguranță oncologică negativă, 5 au prezentat recidivă (30%) la intervale variabile de timp cuprinse între 2 și 57 luni. S-a înregistrat de asemenea un caz de recidivă în cazul unei metastaze pancreatice sincrone sub formă de carcinomatoză peritoneală. Recidiva după metastazele pancreatice metacrone, a fost cu localizare pancreatică în cazul a 2 pacienți (12%) localizare hepatică 2 pacienți (12%) și o localizare concomitentă pancreas-ficat în cazul unui pacient (6%). Rezecția pancreatică iterativă a fost posibilă în cazul unui singur pacient cu recidivă strict intrapancreatică, restul de pacienți fiind tratați prin chimioterapie.

Supraviețuirea globală mediană estimată prin curba Kaplan-Meier în cazul celor 17 pacienți cu rezecție pancreatică electivă și limită de siguranță oncologică negativă, a fost de 128 de luni postpancreatectomie (intervalul de timp fiind cuprins între 9 și 128 de luni), respectiv de 283 luni postnefrectomie pentru carcinomul renal (intervalul de timp fiind de 22-408 luni. Ratele de supraviețuire estimată la 1, 5 și 10 ani au fost de 100%, 82% și 60% după pancreatectomia pentru metastaza pancreatică, respectiv, de 100%, 100% și 83% după nefrectomia inițială pentru carcinomul renal.

Concluzii

Rezecția pancreatică pentru metastazele pancreatice poate fi efectuată în condiții de siguranță și trebuie efectuată la toți pacienții candidați chirurgicali la care se anticipează o rezecție completă (margini negative de siguranță), mai ales în cele metacrone, aceasta fiind asociată cu intervale crescute de supraviețuire globală și intervale libere de boală. În ceea ce privește tipul de rezecție pancreatică, cea limitată ar trebui să fie de primă intenție, fără a periclita siguranța oncologică, dar cu o funcție pancreatică mai bună.

METASTAZELE PANCREATICE NON-RENALE

Introducere

Metastazele pancreatice sunt tumori rare reprezentând 2-5% din totalul cancerul pancreatic, cel mai frecvent fiind secundare carcinomului renal. Rolul rezecției pancreatice în acest subgrup este mai puțin clar în contextul unei patologii foarte rare și cu multiple cauze. Acest studiu își propune să prezinte experiența unui centru chirurgical cu volum mare de patologie pancreatică și rolul rezecției pancreatice într-o astfel de patologie.

Pacienți și metode

În perioada ianuarie 2000 - decembrie 2023, 15 pacienți au suferit rezecții pancreatice pentru metastaze pancreatice non-renale în cadrul Centrului de Chirurgie Generală din Institutul Clinic Fundeni București.

Rezultate

Au fost incluși 15 pacienți: 10 femei și 5 bărbați vârste cuprinse între 28 și 71 de ani majoritatea dintre ei fiind cu vârste cuprinse între 40 și 60 de ani.

În ceea ce privește originea metastazelor pancreatice non-renale, aceasta a fost reprezentată de: cancerul colo-rectal (2 cancere colonice și unul rectal)- 3 cazuri, cancer de căi biliare (2 cancere de colecist și un cancer de cale biliară principală proximală – tumora Klatskin) - 3 cazuri, cancer uterin (un carcinom și un leiomiosarcom) - 2 cazuri, sarcoame retroperitoneale (leiomiosarcom și liposarcom) - 2 cazuri, melanoame (uveal și de scalp) - 2 cazuri, cancer ovarian (adenocarcinoame) - 2 cazuri și un caz de feocromocitom.

Cinci metastaze au fost sincrone, restul de 10 fiind metacrone și dezvoltându-se la intervale variabile situate între 1 și 27 de ani, majoritatea fiind între unu și 5 ani. Dintre cele sincrone, 3 au fost descoperite la momentul diagnosticării tumorii primare și au fost rezecate împreună cu aceasta, celelalte 2 au fost decelate la 4 luni de la momentul diagnosticării și

intervenției radicale a tumorii primare. Metastaza descoperită la 27 de ani de la tumora primară a fost înregistrată în cazul pacientei cu feocromocitom pe fondul unor multiple recurențe.

Dintre cei 10 pacienți cu metastaze metacrone, 8 au efectuat chimioterapie adjuvantă specifică în funcție de tumora primară.

În ceea ce privește simptomatologia, 9 pacienți au fost asimptomatici diagnosticul metastazelor pancreatice fiind stabilit în urma monitorizării oncologice atente. Restul de 6 pacienți au fost diagnosticați în urma unor simptome precum: durerea abdominală nespecifică - 3 cazuri, icter mecanic - 2 cazuri, stenoza digestivă înaltă - un caz, ascită - un caz, respectiv, hipertensiunea arterială - un caz. De menționat ca au existat cazuri în care pacienții au prezentat simptomatologie mixtă.

În ceea ce privește markerii tumorali, a fost înregistrat un singur caz de creștere a acestor markeri (CEA, CA 19.9), la o pacientă cu un cancer rectal radiochimotratat și operat radical (rezeecție anterioară joasă) care a dezvoltat o metastază pancreatică corporeală la circa 4 luni de la rezeecție.

Evaluarea imagistică a constat în ecografie abdomino-pelvină și tomografie computerizată cu substanță de contrast intravenos în cazul tuturor pacienților. Aspectul tomografic al metastazelor pancreatice a fost variabil: hipervascular – sarcoame, feocromocitom sau hipovascular – cancer colorectal sau cancer ovarian.

Ecoendoscopia cu biopsierea tumorii pancreatice a fost disponibilă în cazul unui singur pacient cu melanom.

Localizarea metastazelor pancreatice non-renale a fost la nivel cefalic – 9 cazuri și la nivelul corpului și cozii pancreatice – 4 cazuri.

Pacienții cu metastaze pancreatice metacrone, cât și cei cu metastaze sincrone, dar nu simultane (2 cazuri cu metastaze pancreatice la 4 luni de la rezeecția tumorii primare) au fost evaluați de o comisie multidisciplinară oncologică și având în vedere fie caracterul izolat al metastazei pancreatice – 6 cazuri, fie boala oligometastatică – 4 cazuri, s-a optat pentru rezeecția chirurgicală, fără tratament neoadjuvant.

Rezeecția metastazelor a fost completă, împreună cu patologia malignă extrapancreatică asociată în cazul bolilor oligometastatice, fie în cadrul aceleiași intervenții - 3 cazuri, fie în intervenții seriate – 1 caz (pacienta cu melanom uveal și metastaze pancreatică și pulmonare).

Au fost efectuate 13 rezecții pancreatice standard (dintre care 9 duodenopancreatectomii cefalice și 4 splenopancreatectomii distale) și rezecții limitate (2 pancreatectomii centrale)

Complicațiile postoperatorii au fost înregistrate în cazul a 13 pacienți.

Recurența bolii neoplazice a fost înregistrată în cazul a 9 (60%) pacienți dintre care 7 (46,67%) diagnosticați cu metastaze pancreatice metacrone. Doi pacienți au putut fi tratați chirurgical, ceilalți fiind tratați sistemic.

Opt pacienți (53,33%) cu recidivă au decedat secundar evoluției bolii oncologice. Din cei 3 pacienți fără recurență, unul a decedat printr-o cauză non-canceroasă: infarct miocardic acut.

Supraviețuirea pacienților a fost variabilă situându-se între o lună și 209 luni, 3 pacienți (20%) fiind în viață la momentul redactării articolului, fără semne de recidivă.

Concluzii

Diagnosticul unei metastaze pancreatice non-renale trebuie luată în considerare la orice pacient cu o tumoră pancreatică și un cancer în antecedente. Este necesară o analiză preoperatorie imagistică și histologică minuțioasă și completă pentru a diferenția aceste metastaze de patologia malignă primară a pancreasului. Planul de tratament al acestor pacienți trebui să fie multidisciplinar și o monitorizare oncologica atentă poate crește rata de diagnostic precoce și implicit îmbunătățirea prognosticului. Chirurgia poate fi un instrument important în boala oligometastatică sau izolată și trebuie adaptată fiecărui pacient în parte.

STUDIU COMPARATIV ÎNTRE METASTAZELE PANCREATICE RENALE ȘI CELE NON-RENALE (CRITERII DE PROGNOSTIC)

În privința originii metastazelor pancreatice, se detașează clar o majoritate reprezentată de metastazele carcinomului renal și un grup heterogen cu numeroase origini dintr-o multitudine de cancere pe care le-am grupat la secțiunea metastaze pancreatice non-renale. În acest grup se regăsesc o serie de cancere cu punct de plecare gastro-intestinal, genital, sarcoame, melanom, limfoame. Prin caracteristicile lor, metastazele pancreatice renale se distanțează față de celelalte

fiind frecvent metacrone, izolate, unice și apărând la intervale mari de timp, de cele mai multe ori la peste 10 ani, de la momentul diagnosticării tumorii primare. Toate acestea se traduc printr-un comportament blând și limitat și le fac fezabile pentru tratamentul local, cea mai indicată fiind rezecția completă a metastazei, impusă și de caracterul heterogen al acesteia.

Pe de altă parte metastazele din cancerele non-renale sunt frecvent asociate cu alte tipuri de metastaze viscerale care le încadrează la boală oligometastatică sau extensivă. În acest context, apare o subgrupă foarte rară de metastaze pancreatice izolate sau sub formă de boală oligometastatică care pot beneficia de tratament local chirurgical.

Utilitatea markerilor tumorali este evidentă în cazul metastazelor pancreatice non-renale ale căror tumori primare sunt asociate acestora. Merită menționat rolul CEA și CA 19.9 în patologia metastatică gastro-intestinală, CA125 în cea ovariană sau AFP în cazul hepatocarcinomului. Nu pot tranșa diagnosticul histopatologic, dar impun realizarea de examene imagistice de înaltă performanță capabile să evidențieze posibilele recidive ale bolii neoplazice și tratamentul acestora.

Frecvent, patologia oncologică metastatică renală se înregistrează la pacienți vârstnici care prezintă tare asociate. Chiar și în contextul metastazei izolate sau bolii oligometastatice, decizia terapeutică este dependentă de acestea. Pentru pacienții care sunt buni candidați pentru tratamentul chirurgical, rezecția pancreatică este de ales.

Metastazele pancreatice non-renale se regăsesc la pacienți cu grupe de vârstă diferite, dar frecvent caracterul multivisceral limitează tratamentul local, inclusiv pe cel chirurgical. Pentru patologia colo-rectală și cea a melanomului malign, posibilitățile terapeutice sistemice pot reduce extensia bolii la nivel de boală oligometastatică care poate beneficia de tratament local.

Tipul de rezecție pancreatică nu este standardizat. Se pot utiliza egală măsură rezecțiile pancreatice standard, cât și cele limitate (non-standard), singura condiție fiind aceea de rezecție completă a metastazei pancreatice. Pentru rezecțiile standard, un beneficiu este acela de realizare a unei limfodiseccții loco-regionale, dar multiple studii au arătat un nivel redus de metastazare în acești ganglioni. Mai mult decât atât ratele de supraviețuire în cele mai multe studii sunt superpozabile.

Complicațiile postoperatorii după rezecția pancreatică pentru metastaze, se suprapun peste cele ale intervenției chirurgicale pentru patologia oncologică primară în contextul unor centre experiență crescută în rezecția pancreatică.

Postoperator, acești pacienți trebuie reevaluați oncologic și în cele mai frecvente cazuri este necesar tratamentul adjuvant sub diverse forme.

Recidiva este frecventă mai ales în subgrupul non-renal, este multiviscerală și frecvent trată sistemică.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

De ce sa rezecăm metastazele pancreatice?

În primul rând ideea de rezecție a unei metastaze, pleacă de la bogată experiență în metastazele cancerului colo-rectal sub diverse forme hepatice, pulmonare cerebrale. În egală măsură experiența acumulată în rezecția pancreatică e asociată cu rate scăzute de morbiditate și mortalitate. La acestea contribuie și o mai bună înțelegere a comportamentului anumitor tipuri de cancere (renal, colo-rectal, melanom), capabilă să ofere în contextul unui caracter izolat și apariția după un timp îndelungat al metastazei pancreatice, posibilitatea rezecției. Nu în ultimul rând trebuie amintit rolul experienței și progresului în domeniul imagisticii și oncologiei, instrumente valoroase în diagnosticarea și tratarea metastazelor pancreatice. Un rol aparte îl deține ecoendoscopia capabilă să tranșeze diagnosticul preoperator și strategia terapeutică.

În cazul metastazelor renale, caracterele acestora: izolate, cu creștere lentă și un interval lung de timp de apariție după rezecția carcinomului renal, le fac potrivite pentru tratamentul chirurgical. Aceasta abordare este susținută de majoritatea ghidurilor oncologice actuale. Rezecția pancreatică pentru metastazele pancreatice poate fi efectuată în condiții de siguranță și trebuie efectuată la toți pacienții candidați chirurgicali la care se anticipează o rezecție completă (marginii de siguranță negative), mai ales în metastazele pancreatice metacrone, aceasta fiind asociată cu intervale crescute de supraviețuire globală și intervale libere de boală. În ceea ce privește tipul de rezecție pancreatică, cea limitată ar trebui să fie de primă intenție, fără a periclita siguranța oncologică, dar cu o funcție pancreatică mai bună prin păstrarea parenchimului pancreatic. Conform studiului actual efectuat pe cei 17 pacienți cu rezecții pancreatice electiv pentru metastaze pancreatice renale, au fost identificate elemente asociate cu o supraviețuire mai bună precum: antecedente de carcinom renal stâng, localizare corporeo-caudală, pacienți asimptomatici și cu un interval mai mare de 2 ani de la nefrectomie.

Pentru categoria de metastaze pancreatice non-renale, raritatea și originea heterogenă nu oferă posibilitățile unor concluzii tranșante. Diagnosticul lor este mult mai dificil și trebuie luat în considerare la orice pacient cu o tumoră pancreatică și un cancer în antecedente. Analiză imagistică și histologică minuțioasă preoperatorie este capabilă să tranșeze diagnosticul final de metastază pancreatică și să o diferențieze de patologia malignă primară a pancreasului. Din această analiză derivă o serie de caracteristici importante în planul de tratament al acestor pacienți. Evaluarea oncologică multidisciplinară este în măsură să determine tipul de terapie. Chirurgia poate fi un instrument important în boala oligometastatică sau izolată a acestei categorii de pacienți și trebuie adaptată fiecărui pacient în parte.

O problemă de diagnostic diferențial, mai ales, în cazul metastazelor pancreatice cu origine în carcinomul renal cu celule clare, este adenocarcinomul pancreatic primitiv cu celule clare. Analiza imunohistochimică tranșează diagnosticul și orientează strategia terapeutică.

Studiul comparativ între metastazele renale și cele non-renale, arată prognostic mai bun în privința supraviețuirii și intervalului liber de boală pentru categoria renală.

Perspectivile se referă la:

1. impunerea unor protocoale oncologice de monitorizare și diagnosticare mai riguroase, mai ales în cazul pacienților cu carcinom renal în antecedente
2. utilizarea de noi biomarkeri tumorali / teste genetice capabile să stratifice pacienții cu risc de dezvoltare de metastaze, să diagnosticheze precoce recidiva și să personalizeze terapia oncologică
3. utilizarea extensivă a ecoendoscopiei, capabilă să tranșeze diagnosticul preoperator
4. utilitatea tehnicilor chirurgicale minimal invazive
5. utilizarea tipurilor de rezecție pancreatică limitată (non-standard) ori de câte ori este posibil
6. studii comparative cu alte terapii locale sau sistemice

BIBLIOGRAFIE

- (1) Zerbi A, Pecorelli N. Pancreatic metastases: An increasing clinical entity. *World J Gastrointest Surg* 2010 Aug 27;2(8):255-9.
- (2) Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch* 2004 Jun;444(6):527-35.
- (3) Spadaccini M, Conti Bellocchi MC, Mangiavillano B, Fantin A, Rahal D, Manfrin E, et al. Secondary Tumors of the Pancreas: A Multicenter Analysis of Clinicopathological and Endosonographic Features. *J Clin Med* 2023 Apr 12;12(8).
- (4) Al-Madhi S, Acciuffi S, Meyer F, Dolling M, Beythien A, Andric M, et al. The Pancreas as a Target of Metastasis from Renal Cell Carcinoma: Is Surgery Feasible and Safe? A Single-Center Experience in a High-Volume and Certified Pancreatic Surgery Center in Germany. *J Clin Med* 2024 Mar 26;13(7).
- (5) Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, De RN, Montalti R, Longo C, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World J Gastroenterol* 2011 Nov 21;17(43):4747-56.
- (6) Nakamura E, Shimizu M, Itoh T, Manabe T. Secondary tumors of the pancreas: clinicopathological study of 103 autopsy cases of Japanese patients. *Pathol Int* 2001 Sep;51(9):686-90.
- (7) Sellner F, Thalhammer S, Klimpfinger M. Isolated Pancreatic Metastases of Renal Cell Cancer: Genetics and Epigenetics of an Unusual Tumour Entity. *Cancers (Basel)* 2022 Mar 17;14(6).
- (8) Dudani S, de VG, Wells JC, Gan CL, Donskov F, Porta C, et al. Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. *JAMA Netw Open* 2021 Jan 4;4(1):e2021869.
- (9) Qiu J, Fu Y, Liu T, Wang J, Liu Y, Zhang Z, et al. Single-cell RNA-seq reveals heterogeneity in metastatic renal cell carcinoma and effect of anti-angiogenesis therapy in the pancreas metastatic lesion. *Cancer Lett* 2024 Oct 1;601:217193.
- (10) Faure JP, Tuech JJ, Richer JP, Pessaux P, Arnaud JP, Carretier M. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *J Urol* 2001 Jan;165(1):20-2.
- (11) Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995 Jan;13(1):8-10.
- (12) Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol* 2019 Dec;14(12):2109-19.

- (13) Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020 Jan;21(1):e18-e28.
- (14) Wayne M, Wang W, Bratcher J, Cumani B, Kasmin F, Cooperman A. Renal cell cancer without a renal primary. *World J Surg Oncol* 2010 Mar 22;8:18.
- (15) Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y, Zhang Q, et al. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One* 2011;6(12):e28650.
- (16) Cardoso D, Rosales A, Thiel DD, Asbun H, Stauffer JA. Pancreatic metastasectomy of renal cell carcinoma: a single institution experience. *Can J Urol* 2022 Feb;29(1):11020-3.
- (17) Boubaddi M, Marichez A, Adam JP, Chiche L, Laurent C. Long-term outcomes after surgical resection of pancreatic metastases from renal Clear-cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2024 Feb;50(2):107960.
- (18) Matei E, Ciurea S, Herlea V, Dumitrascu T, Vasilescu C. Surgery for an Uncommon Pathology: Pancreatic Metastases from Renal Cell Carcinoma-Indications, Type of Pancreatectomy, and Outcomes in a Single-Center Experience. *Medicina (Kaunas)* 2024 Dec 17;60(12).
- (19) Wang X, Qian L, Qian Z, Wu Q, Cheng D, Wei J, et al. Therapeutic options for different metastatic sites arising from renal cell carcinoma: A review. *Medicine (Baltimore)* 2024 May 24;103(21):e38268.
- (20) Hoshino Y, Shinozaki H, Kimura Y, Masugi Y, Ito H, Terauchi T, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: a case report and literature review of the clinical and radiological characteristics. *World J Surg Oncol* 2013 Nov 9;11:289.
- (21) Sellner F. Isolated Pancreatic Metastases of Renal Cell Carcinoma-A Paradigm of a Seed and Soil Mechanism: A Literature Analysis of 1,034 Observations. *Front Oncol* 2020;10:709.
- (22) Fahlbusch T, Luu AM, Braumann C, Lukas C, Uhl W, Kunzli BM. Lipomatous pancreas facilitates late onset of renal cell carcinoma metastases. *Acta Chir Belg* 2020 May 18;1-6.
- (23) Yano R, Yokota T, Morita M, Amano M, Ochi H, Azemoto N, et al. Metastasis from Renal Cell Carcinoma to Ectopic Pancreas Diagnosed after Resection. *Intern Med* 2023 Apr 1;62(7):1011-5.
- (24) Larsen AK, Krag C, Geertsen P, Jakobsen LP. Isolated malignant melanoma metastasis to the pancreas. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2013 Nov;1(8):e74.

- (25) Goyal J, Lipson EJ, Rezaee N, Edil BH, Schulick R, Wolfgang CL, et al. Surgical resection of malignant melanoma metastatic to the pancreas: case series and review of literature. *J Gastrointest Cancer* 2012 Sep;43(3):431-6.
- (26) Portale TR, Di B, V, Mosca F, Trovato MA, Scuderi MG, Puleo S. Isolated pancreatic metastasis from melanoma. Case report. *G Chir* 2011 Mar;32(3):135-7.
- (27) Reddy S, Wolfgang CL. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol* 2009 Mar;10(3):287-93.
- (28) Sperti C, Moletta L, Patane G. Metastatic tumors to the pancreas: The role of surgery. *World J Gastrointest Oncol* 2014 Oct 15;6(10):381-92.
- (29) Untch BR, Allen PJ. Pancreatic metastasectomy: the Memorial Sloan-Kettering experience and a review of the literature. *J Surg Oncol* 2014 Jan;109(1):28-30.
- (30) Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol* 2008 May;35(5):433-44.
- (31) Mizukoshi K, Matsumori T, Kurokawa K, Takeda H, Yamamoto S, Uza N, et al. Pancreatic metastasis of malignant melanoma presenting as a tumor occluding the main pancreatic duct. *Clin J Gastroenterol* 2022 Oct;15(5):994-8.
- (32) Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines(R) Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021 Apr 1;19(4):364-76.
- (33) Gamboa AC, Lowe M, Yushak ML, Delman KA. Surgical Considerations and Systemic Therapy of Melanoma. *Surg Clin North Am* 2020 Feb;100(1):141-59.
- (34) Nikfarjam M, Evans P, Christophi C. Pancreatic resection for metastatic melanoma. *HPB (Oxford)* 2003;5(3):174-9.
- (35) Guerra F, Coletta D, Deutsch GB, Giuliani G, Patriti A, Fischer TD, et al. The role of resection for melanoma metastases to the pancreas. *HPB (Oxford)* 2022 Dec;24(12):2045-52.
- (36) Masetti M, Zanini N, Martuzzi F, Fabbri C, Mastrangelo L, Landolfo G, et al. Analysis of prognostic factors in metastatic tumors of the pancreas: a single-center experience and review of the literature. *Pancreas* 2010 Mar;39(2):135-43.
- (37) Matei E, Ciurea S, Herlea V, Dorobantu BM, Vasilescu C. Colorectal Pancreatic Metastases: A Three-Case Series and Literature Review. *Chirurgia (Bucur)* 2025 Feb;120(1):117-24.
- (38) Pingpank JF, Jr., Hoffman JP, Sigurdson ER, Ross E, Sasson AR, Eisenberg BL. Pancreatic resection for locally advanced primary and metastatic nonpancreatic neoplasms. *Am Surg* 2002 Apr;68(4):337-40.

- (39) Anderloni A, Ballare M, Pagliarulo M, Orsello M, Ramponi A, Del PM. Metachronous pancreatic metastasis of an ovarian serous papillary adenocarcinoma after 8 years. *J Gastrointest Oncol* 2013 Dec;4(4):E27-E29.
- (40) Benbrahim FZ, Ankri M, Essaber H, Bakkari AE, Alloui S, Jerguigue H, et al. A rare metastasis of an ovarian adenocarcinoma occurring 13 years later: A case report. *Radiol Case Rep* 2024 Dec;19(12):6217-9.
- (41) Gunay Y, Demiralay E, Demirag A. Pancreatic metastasis of high-grade papillary serous ovarian carcinoma mimicking primary pancreas cancer: a case report. *Case Rep Med* 2012;2012:943280.
- (42) Hadzri MH, Rosemi S. Pancreatic metastases from ovarian carcinoma--diagnosis by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Med J Malaysia* 2012 Apr;67(2):210-1.
- (43) Silva RG, Dahmouch L, Gerke H. Pancreatic metastasis of an ovarian malignant mixed Mullerian tumor identified by EUS-guided fine needle aspiration and Trucut needle biopsy. *JOP* 2006 Jan 11;7(1):66-9.
- (44) Lee M, Song JS, Hong SM, Jang SJ, Kim J, Song KB, et al. Sarcoma metastasis to the pancreas: experience at a single institution. *J Pathol Transl Med* 2020 May;54(3):220-7.
- (45) Ohsawa M, Mikuriya Y, Ohta K, Tanada M, Yamamoto N, Teramoto N, et al. Rare pancreatic metastasis of undifferentiated pleomorphic sarcoma originating from the pelvis: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2020;68:140-4.
- (46) Chamale JB, Bruno M, Mandojana F, Jose L, Armando L, Alejandro D. Malignant fibrous histiocytoma in the right portion of the mandible with metastasis in pancreas. *Int J Surg Case Rep* 2017;41:71-5.
- (47) Goldblum JR. An approach to pleomorphic sarcomas: can we subclassify, and does it matter? *Mod Pathol* 2014 Jan;27 Suppl 1:S39-S46.
- (48) Yamamoto H, Watanabe K, Nagata M, Honda I, Watanabe S, Soda H, et al. Surgical treatment for pancreatic metastasis from soft-tissue sarcoma: report of two cases. *Am J Clin Oncol* 2001 Apr;24(2):198-200.
- (49) Colvin JS, Morris-Stiff G, Cruise M, Purysko A. Pancreatic metastasis from an osseous solitary fibrous tumour. *BMJ Case Rep* 2017 May 9;2017.
- (50) Makino Y, Shigekawa M, Kegasawa T, Suda T, Yoshioka T, Iwahashi K, et al. A case report of pancreatic metastasis from synovial sarcoma successfully treated by metastasectomy with adjuvant chemotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2016 Sep;95(39):e4789.
- (51) Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer* 1978 Jun;41(6):2250-66.

- (52) Qorbani A, Nelson SD. Primary pulmonary undifferentiated pleomorphic sarcoma (PPUPS). *Autops Case Rep* 2019 Jul;9(3):e2019110.
- (53) Abe N, Hikichi T, Waragai Y, Takahashi Y, Kobashi R, Yanagita T, et al. Retroperitoneal liposarcoma with pancreatic metastasis and gastric cancer: a case report. *Clin J Gastroenterol* 2023 Apr;16(2):164-70.
- (54) Lambade PN, Lambade D, Saha TK, Bande CR, Ramakrishana A. Malignant fibrous histiocytoma: an uncommon sarcoma with pathological fracture of mandible. *J Maxillofac Oral Surg* 2015 Mar;14(Suppl 1):283-7.
- (55) Nishimura C, Naoe H, Hashigo S, Tsutsumi H, Ishii S, Konoe T, et al. Pancreatic metastasis from mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a case report. *Case Rep Oncol* 2013 May;6(2):256-62.
- (56) Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HP, Eng C. Somatic and occult germ-line mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. *Cancer Res* 2000 Dec 15;60(24):6822-5.
- (57) Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993 Nov 18;329(21):1531-8.
- (58) Jasim S, Jimenez C. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Management of endocrine manifestations, surgery and ablative procedures, and systemic therapies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020 Mar;34(2):101354.
- (59) Yang M, Ding H, Cai M, He YA, Cai Y, Zeng Y, et al. Pheochromocytoma of the pancreas: A report of three cases and a literature review. *Oncol Lett* 2016 Aug;12(2):959-62.
- (60) Taieb D, Wana GB, Ahmad M, Lussey-Lepoutre C, Perrier ND, Nolting S, et al. Clinical consensus guideline on the management of pheochromocytoma and paraganglioma in patients harbouring germline SDHD pathogenic variants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023 May;11(5):345-61.
- (61) Deeks ED. Belzutifan: First Approval. *Drugs* 2021 Nov;81(16):1921-7.
- (62) Sukrithan V, Perez K, Pandit-Taskar N, Jimenez C. Management of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas: when and what. *Curr Probl Cancer* 2024 Aug;51:101116.
- (63) Scott AT, Pelletier D, Maxwell JE, Sherman SK, Keck KJ, Li G, et al. The Pancreas as a Site of Metastasis or Second Primary in Patients with Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol* 2019 Aug;26(8):2525-32.

- (64) Takeda E, Kimura J, Okabayashi T, Sui K, Tabuchi M, Murokawa T, et al. Clinicopathological features and surgical outcomes of pancreatic metastasis from thyroid cancer. *Am J Surg* 2022 Sep;224(3):856-62.
- (65) Yoon JH, Jeon MJ, Kim M, Hong AR, Kim HK, Shin DY, et al. Unusual metastases from differentiated thyroid cancers: A multicenter study in Korea. *PLoS One* 2020;15(8):e0238207.
- (66) Song SH, Hur YH, Cho CK, Koh YS, Park EK, Kim HJ, et al. Pancreatic metastasis from papillary thyroid cancer: a case report and literature review. *Korean J Clin Oncol* 2023 Jun;19(1):32-7.
- (67) Girard R, Djelouah M, Barat M, Fornes P, Guegan S, Dupin N, et al. Abdominal metastases from Merkel cell carcinoma: Prevalence and presentation on CT examination in 111 patients. *Diagn Interv Imaging* 2021 Aug 28.
- (68) Sanchez Melgarejo JF, Sanchez Fernandez MJ, Alcaraz ME. Pancreatic metastasis of Merkel-cell carcinoma: a rare neoplasm of the pancreas. *Rev Esp Enferm Dig* 2020 Jun;112(6):506-7.
- (69) Lingamaneni P, Laswi H, Krbanjevic A, Moturi K, Katiyar V, Gupta S. Merkel Cell Carcinoma With Isolated Pancreatic Metastasis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2021 Jan;9:23247096211027413.
- (70) Pokhrel A, Wu R, Wang JC. Review of Merkel cell carcinoma with solitary pancreatic metastases mimicking primary neuroendocrine tumor of the pancreas. *Clin J Gastroenterol* 2023 Oct;16(5):641-62.
- (71) Ouellette JR, Woodyard L, Toth L, Termuhlen PM. Merkel cell carcinoma metastatic to the head of the pancreas. *JOP* 2004 Mar;5(2):92-6.
- (72) Bachmann J, Kleeff J, Bergmann F, Shrikhande SV, Hartschuh W, Buchler MW, et al. Pancreatic metastasis of Merkel cell carcinoma and concomitant insulinoma: case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2005 Sep 1;3:58.

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Matei E**, Ciurea S, Herlea V, Dumitrascu T, Vasilescu C. *Surgery for an Uncommon Pathology: Pancreatic Metastases from Renal Cell Carcinoma-Indications, Type of Pancreatectomy, and Outcomes in a Single-Center Experience*. Medicina (Kaunas). 2024 Dec 17;60(12):2074. doi: 10.3390/medicina60122074. PMID: 39768953; PMCID: PMC11678890.

Factor de impact: 2,4

<https://www.mdpi.com/1648-9144/60/12/2074>

2. **Matei E**, Ciurea S, Herlea V, Dorobantu BM, Vasilescu C. *Colorectal Pancreatic Metastases: A Three-Case Series and Literature Review*. Chirurgia (Bucur). 2025 Feb;120(1):117-124. doi: 10.21614/chirurgia.3083. PMID: 40051324.

Factor de impact: 0,8

<https://revistachirurgia.ro/pdfs/2025-1-117.pdf>

3. **Matei E**, Ciurea S, Herlea V, Dorobantu BM, Vasilescu C. *Pancreatic Resection for Non-Renal Pancreatic Metastases - Experience of a Single Surgical Center*. Chirurgia (Bucur). 2025 Apr;120(2):169-177. doi: 10.21614/chirurgia.3119. PMID: 40367310.

Factor de impact: 0,8

<https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2025-2-169.pdf>