

**VICTOR BABEȘ UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY OF TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITY CLINIC OF SURGICAL SEMIOLOGY I AND
THORACIC SURGERY**

GELU MIHAI BREAZA



**UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA**

SUMMARY

Ph.D. THESIS Ph.D.

**CLINICO-PATHOLOGICAL CORRELATIONS OF
PERIOPERATIVE COMPLICATIONS IN
PANCREATIC NEOPLASMS**

Scientific Advisor:
PROF. DR. ZARĂ FLAVIA

**Timișoara
2025**

I. INTRODUCTION

Pancreatic neoplasms represent one of the most lethal forms of cancer, with an extremely low five-year survival rate ranging between 5% and 10%. Although surgical resection remains the only potentially curative treatment, only a tiny proportion of patients are eligible for surgery at the time of diagnosis due to vague symptoms and late detection. Furthermore, even when feasible, pancreatic surgery is associated with a high incidence of perioperative complications, such as hemorrhage, pancreatic fistula, sepsis, or multi-organ failure, all of which significantly impact morbidity and mortality.

This thesis aims to investigate the correlations between clinicopathological characteristics and perioperative complications in the context of pancreatic neoplasms. The motivation behind this research lies in the need for a deeper understanding of the pathogenetic mechanisms that contribute to these complications and the need to optimize surgical and postoperative management to improve patient prognosis and quality of life.

In recent decades, advances in imaging technologies and surgical techniques—including minimally invasive approaches—have improved the diagnosis and treatment of pancreatic cancer. Nevertheless, perioperative complication rates remain high. Factors such as tumor location and histological type, tumor size, biological status, and patient comorbidities can decisively influence the occurrence of complications. These aspects require a detailed analysis of how tumor and clinical characteristics interact.

Internationally, research consortia such as the Pancreatic Cancer Action Network (PanCAN) and the European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas promote multidisciplinary approaches and personalized treatments. Nationally, the situation is marked by unequal access to advanced therapies, making local studies highly valuable in developing guidelines adapted to the Romanian healthcare system.

The main objectives of this research are:

- To identify the prevalence and types of perioperative complications based on patients' clinical and pathological profiles;
- To analyze risk factors for severe complications and their impact on postoperative outcomes;
- To compare complication rates across different types of surgical interventions;
- To assess the impact of histological tumor features on the incidence of perioperative complications;

To propose clinicopathological guidelines for identifying high-risk patients and tailoring surgical approaches accordingly.

This study will analyze a cohort of patients who underwent surgical intervention for pancreatic neoplasms using clinical data, histopathological findings, and biomarkers related to inflammation and immunity. The expected outcomes aim to enhance the prediction of perioperative complications and contribute to developing personalized treatment protocols, ultimately reducing morbidity in this challenging oncologic pathology.

II. GENERAL SECTION

Pancreatic cancer is among the most aggressive malignancies, with a five-year survival rate ranging from 5% to 10%. Surgical resection remains the only curative approach, but only about 20% of patients are eligible at the time of diagnosis due to advanced disease. The late onset of symptoms, such as vague abdominal pain, weight loss, or jaundice, often delays diagnosis. In Romania, incidence and mortality rates follow the global trend of increase, with the highest risk observed in individuals over 60 and in male patients, largely due to higher rates of smoking and alcohol consumption.

Risk factors for pancreatic neoplasms are divided into modifiable and non-modifiable. Smoking significantly increases the risk, with carcinogenic compounds directly affecting ductal cells. Obesity contributes through chronic inflammation and insulin resistance. Type 2 diabetes, especially long-standing, is both a risk factor and a potential early sign of pancreatic cancer. Chronic pancreatitis, particularly in its hereditary form, is strongly associated with malignancy due to a sustained proinflammatory environment. Genetically, KRAS mutations are the most prevalent (over 90%), followed by TP53, CDKN2A (p16), and SMAD4. These mutations affect pathways regulating proliferation, apoptosis, and cell cycle control.

Pancreatic tumors are classified into exocrine and endocrine neoplasms. Exocrine tumors account for about 95%, with ductal adenocarcinoma being the most common and aggressive form. Other types include adenosquamous carcinoma, acinar cell carcinoma, and mucinous neoplasms such as intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs). Endocrine tumors (e.g., insulinoma, gastrinoma) can be functional or non-functional, and usually have a slower progression. Differential diagnosis may be complicated by conditions such as groove pancreatitis, which mimics neoplastic lesions radiologically and clinically.

At the molecular level, pancreatic carcinogenesis involves multiple pathways. KRAS mutations activate proliferative signaling via RAF-MEK-ERK and PI3K-AKT cascades. TP53 mutations impair DNA repair and apoptosis.

CDKN2A mutations disrupt cell cycle regulation. SMAD4 mutations interfere with TGF- β signaling, favoring tumor invasion and metastasis. Epigenetic changes, such as promoter hypermethylation, also contribute to tumor progression. The tumor microenvironment, characterized by desmoplasia, fibroblast activation, and immune cell infiltration, creates a physical and biochemical barrier to therapy, supports tumor survival, and contributes to poor outcomes.

Perioperative complications in pancreatic surgery are common and severe. These include hemorrhage, pancreatic fistula, intra-abdominal infections, sepsis, delayed gastric emptying, and thromboembolic events. Hemorrhage may result from intraoperative vascular injury or tumor invasion of major vessels. Pancreatic fistula, defined by ISGPF, is one of the most significant complications, with Grade C fistulas requiring reoperation and associated with high mortality. Risk factors include small pancreatic duct diameter and soft gland texture.

Intra-abdominal infections can arise from anastomotic leaks or hematomas. Sepsis is a leading cause of postoperative mortality. Venous thromboembolism, including deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is common due to the hypercoagulable state of cancer patients. Prophylactic anticoagulation is essential.

Molecular and inflammatory mechanisms underpin many perioperative complications. Surgical trauma activates a systemic inflammatory response driven by cytokines such as IL-6, TNF- α , and IL-1. This can lead to SIRS, sepsis, and multi-organ failure. Apoptosis resistance caused by TP53 mutations contributes to chronic inflammation and impaired healing. Enzymes like elastase contribute to tissue degradation and fistula formation.

Desmoplasia in the tumor microenvironment impedes surgical dissection and promotes postoperative complications. Activated fibroblasts, immune cells (TAMs, MDSCs), and the extracellular matrix release cytokines and growth factors (TGF- β , PDGF) that exacerbate inflammation and fibrosis. Angiogenesis is abnormal, with fragile and dysfunctional vessels leading to poor perfusion, ischemia, and increased bleeding risk.

Hemodynamic and metabolic disturbances during surgery play a critical role. Major pancreatic resections can cause significant blood loss, hypotension, and hypoperfusion, leading to organ dysfunction. Anesthetic management is essential to maintain adequate perfusion. Postoperative hyperglycemia is common and correlates with infection risk. Electrolyte imbalances, such as hypocalcemia and metabolic acidosis, may occur, requiring correction to prevent complications.

Clinicopathological correlations are essential for identifying risk factors for complications. Clinical variables (age, comorbidities, tumor stage) and histological features (tumor subtype, differentiation grade, lymphovascular and perineural invasion) impact outcomes. Inflammatory markers such as CRP and IL-6 correlate with complication severity. The presence of a highly fibrotic or inflammatory tumor environment predicts poor healing and higher complication rates.

Advanced biomarkers, including genomic and proteomic profiles, are being used to stratify risk. Tumors with KRAS and TP53 mutations often behave more aggressively. Immunohistochemical evaluation of the tumor immune microenvironment reveals immune evasion and inflammation patterns that can inform prognosis and treatment planning.

Surgical management strategies focus on reducing complication rates. Modified Whipple procedures, such as pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, improve outcomes in selected patients. Minimally invasive and robotic techniques minimize blood loss, infection rates, and hospital stay. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols support early mobilization, feeding, and reduced complication incidence.

Postoperative care must be personalized based on risk stratification. Monitoring of biomarkers, imaging, and clinical status guides therapy adjustment. Targeted therapies such as PARP inhibitors may be considered for tumors with specific mutations (e.g., BRCA). Immunotherapy may be effective for tumors with microsatellite instability.

Integrating clinical, histological, and molecular data supports the development of risk-based treatment algorithms. Stratifying patients according to complication risk allows for tailored surgical and postoperative approaches. Clinical guidelines must reflect the current understanding of tumor biology, surgical risk, and personalized treatment strategies to improve survival and quality of life in patients with pancreatic neoplasms.

III. SPECIAL SECTION

The primary aim of the doctoral research is to investigate the clinicopathological correlations associated with perioperative complications in patients undergoing surgical treatment for pancreatic neoplasms. The research is grounded in improving postoperative outcomes and identifying predictive factors that can guide risk stratification and personalized surgical management. The specific scientific objectives of the research are as follows:

- To evaluate the prevalence and types of perioperative complications in patients with pancreatic neoplasms based on their clinical and pathological characteristics.
- To identify significant risk factors associated with severe complications and to assess their impact on postoperative evolution and prognosis.
- To perform a comparative analysis of complications after different surgical interventions, including classical pancreaticoduodenectomy, pylorus-preserving Whipple procedure, and distal pancreatectomy.
- To assess the histological features of pancreatic tumors and their influence on the incidence and severity of complications.
- To propose a set of clinicopathological guidelines that could help identify high-risk patients preoperatively and adapt the therapeutic approach accordingly.
- To explore the role of molecular and immunohistochemical markers in predicting complications and guiding personalized postoperative care.
- To correlate systemic inflammatory responses and gut microbiome dysbiosis with the development of specific postoperative complications, including infections and pancreatic fistulas.

The research approach is retrospective and prospective, incorporating clinical records, histopathological analysis, and advanced laboratory investigations. The expected outcome is to improve the accuracy of perioperative risk prediction and contribute to developing individualized treatment protocols for patients with pancreatic cancer.

Study 1 presents a comprehensive clinical case and literature-based analysis of groove pancreatitis (GP)—a rare form of segmental chronic pancreatitis affecting the anatomical space between the pancreatic head, duodenum, and common bile duct. This condition, more commonly encountered in middle-aged males with chronic alcohol and tobacco use, is characterized by fibrotic and inflammatory changes in the pancreaticoduodenal groove, often mimicking malignancies both clinically and radiologically.

The case involves a 66-year-old female patient with a significant smoking history and multiple cardiovascular comorbidities, who presented with right upper quadrant and epigastric pain, radiating posteriorly, and notable weight loss. Laboratory tests revealed elevated lipase levels ($>10\times$ normal), suggesting an acute inflammatory pancreatic process. Imaging (contrast-enhanced CT) showed diffuse pancreatic calcifications and a markedly dilated main pancreatic duct (~ 12.5 mm), raising the possibility of malignancy. A modest increase in CA 19-9 was also noted preoperatively ($1.5\times$ upper normal limit), further complicating the diagnostic picture.

Despite the potential benefits of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), the gastroenterology team determined that local anatomical alterations—specifically duodenal stenosis and cystic compression—rendered the procedure both high-risk and technically unfeasible. Given the progressive symptoms, imaging findings, and oncologic uncertainty, the multidisciplinary team opted for surgical intervention.

The patient underwent a classic cephalic pancreatoduodenectomy (Whipple procedure) with continuous loop reconstruction. Surgical techniques included pancreaticojejunal end-to-end intussusception anastomosis, choledochojejunostomy with a Kehr T-tube, and a gastrojejunostomy of Rachel-Polya type completed with a Braun side-to-side anastomosis. Intraoperatively, the duodenal and pyloric walls were found to be thickened and displaced anteriorly by a 4 cm cephalopancreatic cyst. The dissection was difficult due to severe local inflammation and fibrosis, especially in the hepatic hilum, where multiple 1 cm lymph nodes were discovered. An anatomical variant was also identified: an elongated, dilated cystic duct that joined the common bile duct in its retroduodenal segment.

The patient had an uneventful recovery and was discharged on postoperative day nine. Histopathology confirmed groove pancreatitis with extensive fibrosis, chronic inflammation, duodenal wall hyperplasia, and PanIN-1/2 lesions, without malignancy or nodal involvement. This rare presentation in a female, absent alcohol use, was further complicated by a vascular variant (hepatic artery from the SMA) and the presence of premalignant PanIN lesions. Diagnostic challenges persist due to overlapping imaging and biomarker profiles with pancreatic cancer. Groove pancreatitis involves obstruction of the accessory duct, with alcohol and tobacco as contributing factors. While conservative and endoscopic treatments exist, they often yield limited long-term success due to high recurrence and anatomical complexity. In advanced or ambiguous cases, surgery remains the gold standard. Pancreatoduodenectomy not only provides definitive histological diagnosis but also resolves the obstructive and inflammatory components. The presence of PanIN lesions, although not invasive, supports the notion that chronic inflammation may serve as a precursor to neoplasia. Thus, surgical intervention can be both curative and preventive.

Reported literature shows varying success rates depending on the approach. In one series of 84 patients with groove pancreatitis, duodenal resection alone led to complete symptom remission in 93% of cases, while classic Whipple yielded an 84% success rate. However, the Whipple procedure remains the preferred option when malignancy cannot be excluded or when

duodenal stenosis is severe. The morbidity associated with this operation—up to 45%—is largely due to chronic inflammation and extensive fibrosis, which complicate surgical dissection and increase the risk of bleeding, pancreatic fistula, and delayed gastric emptying.

The literature documents only a limited number of cases describing the coexistence of groove pancreatitis with neoplastic lesions. This underscores the importance of surgical histological confirmation when clinical, laboratory, and imaging data remain inconclusive. Advanced imaging modalities (e.g., MRCP, endoscopic ultrasound-guided biopsy) can help, but none offer absolute certainty.

In conclusion, this study confirms that cephalic pancreatoduodenectomy remains a critical surgical option in the management of groove pancreatitis, especially when complicated by anatomical anomalies or suspected malignancy. Early surgical intervention is preferable to avoid the intraoperative challenges posed by progressive fibrosis. A multidisciplinary approach involving surgeons, gastroenterologists, radiologists, and pathologists is essential to achieving accurate diagnosis and optimal therapeutic outcomes in this rare but significant clinical entity.

This retrospective study of 123 patients undergoing pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy examined the link between systemic inflammation, gut microbiome dysbiosis, and postoperative complications. Patients with adverse outcomes showed reduced microbial diversity and lower levels of protective genera (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), alongside increased pathogenic taxa (*Enterobacteriaceae*, *C. difficile*). These alterations correlated with elevated inflammatory markers, impaired gut barrier integrity, and higher rates of complications such as fistulas, infections, and thromboembolic events. The findings underscore the role of preoperative microbiome composition in influencing surgical outcomes and suggest that gut dysbiosis may predispose patients to postoperative morbidity through immune dysfunction. In parallel, inflammatory biomarkers were measured preoperatively in all patients. Levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and procalcitonin were markedly elevated in Group A. In particular, IL-6 levels were on average 30 times higher in the complication group, reflecting a hyperactivated inflammatory state. Procalcitonin levels—an established marker for bacterial infection and sepsis—were also nearly three times higher in this group. These biomarker elevations were positively correlated with the number and severity of postoperative complications.

Statistical regression models confirmed the predictive power of combined microbiome and inflammation variables. The most significant

independent predictors of postoperative complications were: IL-6 \geq 30 pg/mL (OR 4.5), CRP \geq 40 mg/L (OR 3.7), procalcitonin \geq 0.5 ng/mL (OR 3.2), Shannon Index $<$ 2 (OR 5.4), Lactobacillus abundance $<$ 25% (OR 3.9), and Enterobacteriaceae $>$ 30% (OR 3.6). These results demonstrate that both immune status and microbial composition independently and synergistically influence surgical outcomes.

Patients with both high inflammation and marked dysbiosis (Group A1) had the highest complication rate, reaching 60%. In contrast, patients without inflammation or dysbiosis (Group B2) had a complication rate of only 10%. The data supports a synergistic model in which gut microbiota imbalance exacerbates systemic inflammation, and vice versa, increasing vulnerability to postoperative adverse events such as sepsis, fistula formation, and wound dehiscence.

Beyond infection risk, the study explored coagulation parameters. Fibrinogen and D-dimer levels were significantly elevated in patients with dysbiosis, indicating a prothrombotic state. These patients also demonstrated a higher incidence of thromboembolic complications, likely linked to a combination of systemic inflammation and endothelial dysfunction mediated by microbiome-derived endotoxins. These insights underscore that gut dysbiosis can influence not only local gastrointestinal outcomes but also systemic vascular and immune complications.

While the study provides compelling evidence, the authors acknowledge several limitations. As a retrospective single-center study, the findings are subject to selection and information bias, and may not be generalizable to other populations. The lack of prospective microbiome sampling limits the ability to track temporal changes in microbial profiles. Additionally, intraoperative variables such as operative time, blood loss, and anesthetic management were not included in the analysis, despite their potential impact on inflammatory status. Lifestyle factors and dietary habits, which could influence both inflammation and microbial composition, were also not assessed.

Nonetheless, the study presents several key clinical implications. First, the preoperative measurement of inflammatory and microbiome-related markers may serve as a practical tool for risk stratification. Second, the findings justify future exploration of targeted prehabilitation strategies, such as preoperative use of probiotics, prebiotics, or fecal microbiota transplantation (FMT), to reduce dysbiosis and modulate systemic inflammation. Emerging research suggests that restoring microbial balance before surgery can improve gut barrier function, reduce endotoxemia, and attenuate exaggerated immune responses, thereby lowering complication rates.

Furthermore, optimization of comorbidities—particularly diabetes—was identified as critical in reducing postoperative risk. Diabetic patients in the study had significantly higher complication rates, likely due to impaired immune function and wound healing. This highlights the importance of integrated preoperative metabolic control alongside microbiome and inflammatory monitoring.

The study concludes that personalized surgical care for pancreatic cancer should incorporate a multidisciplinary risk assessment model that includes gut microbiota profiling and inflammatory status. Future directions include prospective validation of these findings in multicenter trials, as well as the application of machine learning models to develop predictive algorithms based on microbiome-inflammation signatures. These efforts align with broader trends in precision medicine and have the potential to significantly improve outcomes in complex surgical oncology.

Study 3 investigates the therapeutic effects of personalized modulation of the gut microbiome in pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD), focusing on its impact on postoperative recovery and complication rates. The research emphasizes a precision-medicine approach that integrates individualized dietary interventions, targeted probiotics, and selective antimicrobial therapies to correct dysbiosis and reduce inflammation, particularly in the context of surgical treatment.

The study included a cohort of pediatric patients diagnosed with IBD—either Crohn's disease or ulcerative colitis—who were undergoing either surgical or conservative therapy. All participants were monitored over a three-month intervention period that combined nutritional modifications with personalized microbial therapies. The goal was to improve microbial diversity, reduce systemic inflammation, and enhance overall clinical outcomes, especially in the postoperative setting.

Baseline assessments included stool sample analysis for microbiome profiling using 16S rRNA sequencing, blood tests for inflammatory markers such as CRP, IL-6, and procalcitonin, as well as clinical activity indices such as the Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) and the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). After the three-month intervention period, follow-up evaluations were conducted using the same parameters to assess changes in microbial composition, inflammatory status, and clinical symptoms.

The results revealed significant improvements in the clinical condition of the majority of patients. Symptomatically, patients reported a notable decrease in stool frequency, improved stool consistency, reduced abdominal pain and bloating, and increased energy and appetite. These changes were reflected in

significantly reduced PCDAI and PUCAI scores across the cohort. Physicians rated over 90% of the patients as either “improved” or “in remission” following the intervention.

The study emphasizes the pivotal role of dietary changes in restoring gut microbiota balance in pediatric IBD patients. Increased intake of whole foods and reduced consumption of processed items correlated with higher levels of beneficial bacteria such as *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia muciniphila*, alongside decreased pro-inflammatory taxa. Microbial diversity improved significantly post-intervention, supported by multi-omics analyses revealing enhanced SCFA production, bile acid metabolism, and reduced systemic inflammation, including marked drops in IL-6 and CRP levels. Early-life factors like cesarean delivery and antibiotic exposure were linked to severe dysbiosis and poorer outcomes. Importantly, microbiome restoration reduced postoperative complications, advocating for integration of microbiome-based strategies into perioperative care. The study's limitations include its relatively small sample size and the absence of a randomized control group, although the personalized nature of the interventions posed methodological challenges for traditional trial design. Another limitation is the reliance on 16S rRNA sequencing, which lacks strain-level resolution and may miss functional shifts in microbial communities. However, integrating metabolomic and transcriptomic data partly compensated for this limitation by providing insight into microbial functionality.

In conclusion, this study demonstrates that personalized gut microbiome modulation can significantly improve clinical outcomes and reduce postoperative risks in pediatric IBD patients. Targeting microbial composition and immune response represents a promising avenue for integrating microbiome-based therapy into routine surgical and medical care. The findings support a future where microbiota profiling becomes a standard component of perioperative risk assessment and therapeutic planning, especially in immunologically vulnerable populations such as pediatric IBD patients.

Future directions include expanding the study to a multicenter trial, incorporating shotgun metagenomic sequencing for more profound microbial and functional resolution, and developing clinical algorithms to identify which patients will most likely benefit from preoperative microbiome modulation. Long-term follow-up studies are also warranted to determine the durability of microbiome restoration and its impact on disease recurrence, quality of life, and healthcare costs.

Study 4 explores the clinicopathological correlations influencing the occurrence and severity of perioperative complications in patients diagnosed

with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) located in the pancreatic head. The study centers around a retrospective cohort of 56 patients treated surgically over a 16-year period, between January 2008 and December 2023, at the Department of General Surgery, Municipal Emergency Clinical Hospital in Timișoara. All included patients had histologically confirmed, resectable primary PDAC of the pancreatic head and underwent pancreaticoduodenectomy with negative resection margins. This extended analysis aims to identify both clinical and histopathological factors that contribute to poor postoperative outcomes, to improve perioperative management and risk stratification.

The study group included adult patients (aged over 18) with no previous pancreatic neoplasms or unresectable tumors. Collected data encompassed demographic details (age, sex), presenting symptoms, lesion size, imaging characteristics, surgical technique (classic or modified Whipple), presence of preoperative biliary stents, postoperative complications, tumor stage and grade, recurrence rates, oncological treatments, and survival outcomes. Histological and immunohistochemical data were processed in compliance with national and international protocols, with proper ethical approvals obtained.

Perioperative complications recorded included pancreatic fistula, biliary or enteric leakage, acute postoperative pancreatitis, hemorrhage, sepsis, and multi-organ failure. These events were analyzed in relation to tumor characteristics (size, differentiation grade, lymphovascular invasion, perineural invasion), microenvironmental features (stromal composition, immune infiltration), and patient comorbidities. Fistula and hemorrhage emerged as the most frequent and severe complications, often associated with poor tissue healing, surgical difficulty, and underlying biological risk factors.

The pancreatic tumor microenvironment was a focal point of this study. PDAC is characterized by a dense, fibrotic stroma (desmoplasia), which creates both a mechanical barrier to drug delivery and an immunosuppressive environment. The extracellular matrix and stromal cells impair immune cell infiltration and inhibit cytotoxic immune activity. Hypoxia, resulting from disorganized and functionally immature vasculature, contributes to ischemic injury, poor perfusion, and delayed wound healing. These microenvironmental factors have a direct impact on the risk of anastomotic leakage and infectious complications.

An immunohistochemical profiling of the tumor immune microenvironment revealed significant heterogeneity among cases. Tumors classified as Immunotype A, associated with low-grade fibrosis and better immune infiltration, were linked to improved survival and fewer complications. In contrast, Immunotype C tumors, with extensive desmoplasia and poor immune

presence, were correlated with higher rates of pancreatic fistula and overall perioperative morbidity. This suggests that the immunophenotype of PDAC could serve as a predictive marker for postoperative risk and prognosis.

Inflammatory markers were also evaluated as part of the systemic response to surgical stress. Elevated levels of IL-6, CRP, and TNF- α were consistently observed in patients who developed complications. These cytokines are known to play key roles in the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) that can follow major abdominal surgery. Their persistent elevation postoperatively was associated with sepsis, delayed healing, and higher mortality. This reinforces the link between baseline inflammatory status and postoperative risk.

In addition to inflammation, metabolic and nutritional factors were analyzed. Patients with pre-existing metabolic imbalance (e.g., diabetes, hypoalbuminemia) or poor nutritional status (weight loss, sarcopenia) experienced more frequent and severe complications. Malnutrition was found to negatively affect tissue repair, immune defense, and surgical tolerance, supporting the need for preoperative nutritional optimization protocols.

Gut microbiome analysis, though not a primary endpoint, showed that patients with dysbiosis—marked by low microbial diversity and overgrowth of pathogens—had a higher risk of postoperative sepsis and wound infections, highlighting the potential of microbiome-targeted prevention.

Surgically, the modified Whipple procedure slightly reduced rates of delayed gastric emptying and biliary leakage, but complication rates for pancreatic fistula and hemorrhage were similar to those of the classical technique. This suggests that patient and tumor factors are more decisive than the surgical approach itself.

Genetic mutations such as KRAS, TP53, and SMAD4 were frequently identified. They correlate with aggressive tumor histology and poorer prognosis, though not directly linked to specific complications. Their inclusion in perioperative planning could improve predictive accuracy.

Logistic regression identified age >70, elevated IL-6, poor differentiation (G3), lymphovascular invasion, and severe desmoplasia as independent predictors of major postoperative complications. Patients meeting at least three of these criteria had a fivefold increased risk of severe events like fistula, sepsis, or organ failure. The study highlights clinical, histological, and molecular factors shape perioperative risk in pancreatic head adenocarcinoma. Traditional markers like age and comorbidities are insufficient; integrating tumor biology, immune profiling, and inflammatory markers enables more accurate risk stratification and personalized surgical planning. The findings support

individualized perioperative protocols and stronger interdisciplinary collaboration to improve outcomes. Future research should validate these models and explore real-time tools like advanced imaging and omics technologies.

IV. FINAL CONCLUSIONS

This doctoral thesis focused on the detailed analysis of clinicopathological correlations involved in the occurrence of perioperative complications in patients with pancreatic neoplasms. Given the aggressive nature of pancreatic cancers and the substantial challenges posed by their surgical management, the research aimed to offer an integrated perspective on the risk factors, pathogenic mechanisms, and strategies for optimizing perioperative outcomes.

The clinical and experimental data collected over the course of this research confirm that the incidence of perioperative complications is significantly influenced by a combination of demographic, biological, and histopathological variables. Among the most relevant factors identified were advanced age, associated comorbidities (particularly diabetes mellitus and hypertension), elevated systemic inflammatory status, and specific histological characteristics of the tumors. These elements influence both the short-term postoperative course and the overall prognosis of affected patients.

A comparative analysis of different surgical techniques applied in patients with pancreatic neoplasms revealed important differences in terms of complication rates and severity. Minimally invasive approaches, while associated with shorter recovery times and reduced intraoperative blood loss, presented technical limitations in cases involving locally advanced tumors. In contrast, cephalic duodenopancreatectomy (Whipple procedure) remains the gold standard for tumors located in the pancreatic head. However, it continues to carry a significant risk of serious complications, including pancreatic fistula, postoperative hemorrhage, and intra-abdominal infections.

The research demonstrated that systemic inflammation and gut microbiome dysbiosis play an essential role in modulating postoperative risk. Patients with pre-existing pro-inflammatory states, as evidenced by elevated levels of IL-6, CRP, and procalcitonin, were more prone to infectious complications and delayed tissue healing. Moreover, those with severe intestinal dysbiosis showed increased susceptibility to sepsis, bile leakage, and anastomotic failure. These findings suggest that preoperative modulation of systemic and intestinal inflammation could serve as an effective strategy to reduce perioperative morbidity.

The immune and stromal microenvironment of pancreatic tumors also influenced postoperative outcomes. Tumors exhibiting severe desmoplasia and low immune infiltration were associated with higher rates of pancreatic fistula and hemorrhage. In contrast, tumors with favorable immunophenotypes (e.g., Immunity A) showed fewer complications and improved survival. These findings highlight the prognostic and predictive value of the tumor immune microenvironment in surgical risk assessment.

From a molecular standpoint, mutations such as KRAS, TP53, and SMAD4—frequently encountered in pancreatic adenocarcinoma—correlate with more aggressive biological behavior and poorer postoperative recovery. Although not all mutations directly predicted specific complications, their presence was often linked to poor differentiation and invasive features, reinforcing the importance of molecular profiling in risk stratification.

The thesis concludes that a successful perioperative strategy must integrate classic clinical assessment with detailed histological and molecular evaluation. Factors such as patient age, nutritional status, tumor differentiation, inflammatory biomarkers, and immunohistochemical features must be collectively considered to generate an individualized risk profile. Implementing tailored surgical techniques and targeted interventions—such as microbiome modulation, anti-inflammatory therapy, and enhanced nutritional support—may significantly reduce the burden of complications.

The results obtained from this research underscore the need for a multidisciplinary approach to managing patients with pancreatic cancer. Surgeons, oncologists, pathologists, microbiologists, and immunologists must collaborate in developing precision medicine strategies that integrate clinicopathological and molecular insights. Such collaboration is essential for improving short-term surgical outcomes and enhancing long-term survival and quality of life in this high-risk patient population.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR
BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
CLINICA UNIVERSITARĂ SEMIOLOGIE CHIRURGICALĂ I
ȘI CHIRURGIE TORACICĂ**

GELU MIHAI BREAZA



**UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA**

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

**CORELATII CLINICO-PATOLOGICE ALE
COMPLICATIILOR PERIOOPERATORII IN
NEOPLASMELE PANCREATICE**

Conducător Științific
PROF. DR. ZARĂ FLAVIA

**Timișoara
2025**

I. INTRODUCERE

Neoplasmele pancreatice reprezintă una dintre cele mai letale forme de cancer, cu o rată de supraviețuire la cinci ani extrem de scăzută, situată între 5% și 10%. Deși rezecția chirurgicală rămâne singura opțiune terapeutică cu potențial curativ, doar un procent redus de pacienți sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală în momentul diagnosticului, din cauza simptomatologiei vagi și a detecției întârziate. Mai mult, chiar și atunci când intervenția este fezabilă, chirurgia pancreatică se asociază cu o incidență crescută a complicațiilor perioperatorii, precum hemoragia, fistula pancreatică, sepsisul sau insuficiența multiorganică, toate având un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității.

Această teză își propune să investigheze corelațiile dintre caracteristicile clinicopatologice și complicațiile perioperatorii în contextul neoplasmelor pancreatice. Motivația acestei cercetări derivă din necesitatea unei înțelegeri mai profunde a mecanismelor patogenetice care contribuie la apariția acestor complicații, precum și din imperativul optimizării conduitei chirurgicale și postoperatorii, în vederea îmbunătățirii prognosticului și a calității vieții pacienților.

În ultimele decenii, progresele înregistrate în domeniul tehnologiilor imagistice și al tehnicilor chirurgicale – inclusiv dezvoltarea abordărilor minim invazive – au condus la îmbunătățirea diagnosticării și tratamentului cancerului pancreatic. Cu toate acestea, rata complicațiilor perioperatorii rămâne ridicată. Factori precum localizarea și tipul histologic al tumorii, dimensiunea tumorală, statusul biologic și comorbiditățile pacientului pot influența decisiv apariția complicațiilor. Aceste aspecte impun o analiză detaliată a interacțiunii dintre caracteristicile tumorale și cele clinice.

La nivel internațional, consorții de cercetare precum Pancreatic Cancer Action Network (PanCAN) și European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas promovează abordări multidisciplinare și tratamente personalizate. La nivel național, situația este caracterizată de un acces inegal la terapii avansate, ceea ce conferă o valoare deosebită studiilor locale în elaborarea unor ghiduri adaptate sistemului de sănătate din România.

Obiectivele principale ale acestei cercetări sunt următoarele:

- Identificarea prevalenței și tipurilor de complicații perioperatorii în funcție de profilul clinic și patologic al pacienților;
- Analiza factorilor de risc pentru complicațiile severe și a impactului acestora asupra evoluției postoperatorii;
- Compararea ratelor complicațiilor în funcție de tipurile de intervenții chirurgicale efectuate;

- Evaluarea influenței caracteristicilor histologice tumorale asupra incidenței complicațiilor perioperatorii;
- Propunerea unor ghiduri clinicopatologice pentru identificarea pacienților cu risc crescut și adaptarea individualizată a conduitei chirurgicale.

Studiul va analiza o cohortă de pacienți supuși intervenției chirurgicale pentru neoplasme pancreatice, utilizând date clinice, rezultate histopatologice și biomarkeri asociați inflamației și răspunsului imun. Rezultatele așteptate urmăresc îmbunătățirea capacității de predicție a complicațiilor perioperatorii și contribuția la elaborarea unor protocoale terapeutice personalizate, cu scopul final de a reduce morbiditatea asociată acestei patologii oncologice deosebit de provocatoare.

II. PARTEA GENERALA

Cancerul pancreatic se numără printre cele mai agresive malignități, cu o rată de supraviețuire la cinci ani cuprinsă între 5% și 10%. Rezecția chirurgicală rămâne singura opțiune terapeutică cu potențial curativ, însă doar aproximativ 20% dintre pacienți sunt eligibili pentru intervenție în momentul diagnosticului, din cauza stadiului avansat al bolii. Debutul tardiv al simptomatologiei, manifestată prin durere abdominală vagă, scădere ponderală sau icter, contribuie semnificativ la întârzierea diagnosticului. În România, incidența și mortalitatea urmează tendința globală ascendentă, cele mai mari riscuri fiind înregistrate la persoanele peste 60 de ani și la pacienții de sex masculin, pe fondul prevalenței crescute a fumatului și consumului de alcool.

Factorii de risc pentru neoplasmele pancreatice sunt clasificați în modificabili și nemodificabili. Fumatul crește semnificativ riscul, compușii carcinogeni având efecte directe asupra celulelor ductale. Obezitatea contribuie prin inflamație cronică și rezistență la insulină. Diabetul zaharat de tip 2, în special cel cu durată îndelungată, este atât un factor de risc, cât și un posibil semn precoce al cancerului pancreatic. Pancreatita cronică, în special în forma sa ereditară, este puternic asociată cu malignizarea datorită unui mediu proinflamator persistent. La nivel genetic, mutațiile genei KRAS sunt cele mai frecvente (peste 90%), urmate de TP53, CDKN2A (p16) și SMAD4, afectând căile de reglare a proliferării, apoptozei și controlului ciclului celular.

Tumorile pancreatice sunt clasificate în neoplasme exocrine și endocrine. Neoplasmele exocrine reprezintă aproximativ 95% dintre cazuri, adenocarcinomul ductal fiind forma cea mai frecventă și agresivă. Alte tipuri includ carcinomul adenoscuamos, carcinomul acinar și neoplasmele mucinoase, precum neoplasmele papilare mucinoase intraductale (IPMN). Tumorile endocrine (ex. insulinom, gastrinom) pot fi funcționale sau nefuncționale și, în

general, prezintă o evoluție mai lentă. Diagnosticul diferențial poate fi complicat de afecțiuni precum pancreatita Groove, care mimează radiologic și clinic leziunile neoplazice.

La nivel molecular, carcinogeneza pancreatică implică multiple căi de semnalizare. Mutațiile KRAS activează căile proliferative RAF-MEK-ERK și PI3K-AKT. Mutațiile TP53 compromit repararea ADN-ului și induc apoptoza deficitară. Mutațiile CDKN2A perturbă controlul ciclului celular, iar cele ale SMAD4 afectează semnalizarea TGF- β , favorizând invazia tumorală și metastazarea. Modificările epigenetice, precum hipermetilarea promotorilor, contribuie, de asemenea, la progresia tumorală. Microambientul tumoral, caracterizat prin desmoplazie, activarea fibroblastelor și infiltrarea celulelor imune, generează o barieră fizică și biochimică la tratament, susține supraviețuirea tumorală și contribuie la prognosticul nefavorabil.

Complicațiile perioperatorii în chirurgia pancreatică sunt frecvente și severe. Printre acestea se numără hemoragia, fistula pancreatică, infecțiile intraabdominale, sepsisul, întârzierea golirii gastrice și evenimentele tromboembolice. Hemoragia poate rezulta din lezarea vasculară intraoperatorie sau din invazia tumorală a vaselor majore. Fistula pancreatică, conform definiției ISGPF, reprezintă una dintre cele mai importante complicații, iar fistulele de grad C impun reintervenții și se asociază cu mortalitate crescută. Factorii de risc includ diametrul redus al ductului pancreatic și consistența moale a glandei.

Infecțiile intraabdominale pot apărea în urma dehiscentelor anastomotice sau a formării de hematoame. Sepsisul reprezintă una dintre principalele cauze de mortalitate postoperatorie. Tromboembolismul venos, incluzând tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară, este frecvent din cauza stării de hipercoagulabilitate asociate pacienților oncologici, impunând profilaxie anticoagulantă riguroasă.

Mecanismele moleculare și inflamatorii stau la baza multor complicații perioperatorii. Trauma chirurgicală activează un răspuns inflamator sistemic, mediat de citokine precum IL-6, TNF- α și IL-1, ce poate duce la SIRS, sepsis și insuficiență multiorganică. Rezistența la apoptoză determinată de mutațiile TP53 contribuie la inflamație cronică și vindecare deficitară. Enzimele proteolitice, precum elastaza, facilitează degradarea tisulară și formarea fistulelor.

Desmoplazia din microambientul tumoral îngreunează disecția chirurgicală și favorizează complicațiile postoperatorii. Fibroblastele activate, celulele imune (TAM, MDSC) și matricea extracelulară eliberează citokine și factori de creștere (TGF- β , PDGF) ce amplifică inflamația și fibroza. Angiogeneza este anormală, cu vase fragile și disfuncționale, determinând perfuzie deficitară, ischemie și risc crescut de sângerare.

Tulburările hemodinamice și metabolice din timpul intervenției au un rol critic. Rezechțiile pancreatice majore pot provoca pierderi semnificative de sânge, hipotensiune și hipoperfuzie, conducând la disfuncție organică. Managementul anestezic este esențial pentru menținerea unei perfuzii adecvate. Hiperglicemia postoperatorie este frecventă și corelată cu riscul de infecție. Dezechilibrele electrolitice, precum hipocalcemia și acidoza metabolică, necesită corecție rapidă pentru a preveni complicațiile.

Corelațiile clinicopatologice sunt esențiale pentru identificarea factorilor de risc asociați complicațiilor. Variabilele clinice (vârsta, comorbidități, stadiul tumoral) și caracteristicile histologice (subtipul tumoral, gradul de diferențiere, invazia limfovasculară și perineurală) influențează semnificativ prognosticul. Markerii inflamatori, precum CRP și IL-6, se corelează cu severitatea complicațiilor. Prezența unui mediu tumoral puternic fibros sau inflamator anticipează o vindecare deficitară și un risc crescut de complicații.

Biomarkerii avansați, incluzând profiluri genomice și proteomice, sunt utilizați pentru stratificarea riscului. Tumorile cu mutații KRAS și TP53 prezintă, de regulă, un comportament mai agresiv. Evaluarea imunohistochimică a microambientului imun tumoral evidențiază tipare de evaziune imună și inflamație care pot ghida prognosticul și planificarea terapeutică.

Strategiile chirurgicale actuale vizează reducerea incidenței complicațiilor. Procedeele modificate de tip Whipple, precum duodenopancreatectomia cu prezervarea pilorului, pot îmbunătăți evoluția postoperatorie la pacienții selectați. Tehnicile minim invazive și robotice reduc pierderile sangvine, incidența infecțiilor și durata spitalizării. Protocoalele Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) susțin mobilizarea precoce, reluarea alimentației și reducerea complicațiilor.

Îngrijirea postoperatorie trebuie personalizată pe baza stratificării riscului. Monitorizarea biomarkerilor, a imagisticii și a stării clinice permite ajustarea terapeutică. Terapia țintită, precum inhibitorii PARP, poate fi luată în considerare în cazul tumorilor cu mutații specifice (ex. BRCA). Imunoterapia ar putea fi eficientă la pacienții cu instabilitate microsatelitară.

Integrarea datelor clinice, histologice și moleculare sprijină dezvoltarea algoritmilor terapeutici ghidați de risc. Stratificarea pacienților în funcție de riscul de complicații permite individualizarea abordărilor chirurgicale și postoperatorii. Ghidurile clinice trebuie să reflecte în mod actualizat înțelegerea biologiei tumorale, a riscurilor chirurgicale și a strategiilor terapeutice personalizate, cu scopul de a îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții pacienților cu neoplasme pancreatice.

III. PARTEA SPECIALA

Obiectivul principal al cercetării doctorale constă în investigarea corelațiilor clinicopatologice asociate complicațiilor perioperatorii la pacienții supuși tratamentului chirurgical pentru neoplasmelor pancreatice. Această cercetare are la bază necesitatea îmbunătățirii rezultatelor postoperatorii și identificarea unor factori predictivi care să permită o stratificare corectă a riscului și o conduită chirurgicală personalizată.

Obiectivele științifice specifice ale cercetării sunt următoarele:

- Evaluarea prevalenței și tipurilor de complicații perioperatorii la pacienții cu neoplasme pancreatice, în funcție de caracteristicile lor clinice și patologice;
- Identificarea factorilor de risc semnificativi pentru complicațiile severe și analiza impactului acestora asupra evoluției postoperatorii și prognosticului;
- Realizarea unei analize comparative a complicațiilor apărute în urma diferitelor tipuri de intervenții chirurgicale, incluzând duodenopancreatectomia clasică, procedura Whipple cu preservarea pilorului și pancreatectomia distală;
- Evaluarea trăsăturilor histologice ale tumorilor pancreatice și influența acestora asupra incidenței și severității complicațiilor;
- Propunerea unui set de ghiduri clinicopatologice care să permită identificarea preoperatorie a pacienților cu risc crescut și adaptarea conduitelor terapeutice;
- Explorarea rolului markerilor moleculari și imunohistochimici în predicția complicațiilor și în ghidarea îngrijirii postoperatorii personalizate;
- Corelarea răspunsurilor inflamatorii sistemice și a disbiozei microbiomului intestinal cu dezvoltarea unor complicații postoperatorii specifice, precum infecțiile sau fistulele pancreatice.

Metodologia cercetării este mixtă, cuprinzând atât o componentă retrospectivă, cât și una prospectivă, bazându-se pe analiza fișelor clinice, a datelor histopatologice și a investigațiilor de laborator avansate. Rezultatele așteptate vizează creșterea acurateții predicției riscului perioperator și contribuția la dezvoltarea unor protocoale terapeutice individualizate pentru pacienții cu cancer pancreatic.

Studiul 1 prezintă o analiză clinică detaliată, susținută de literatura de specialitate, a unui caz de pancreatită Groove (PG)—o formă rară de pancreatită cronică segmentară ce afectează spațiul anatomic dintre capul pancreasului, duoden și canalul coledoc. Această afecțiune, întâlnită mai frecvent la bărbați de vârstă mijlocie cu consum cronic de alcool și tutun, se caracterizează prin modificări fibroinflamatorii la nivelul șanțului pancreatoduodenal, mimând adesea o patologie tumorală atât clinic, cât și imagistic.

Cazul analizat implică o pacientă în vârstă de 66 de ani, cu un istoric îndelungat de fumat și multiple comorbidități cardiovasculare, care s-a prezentat cu dureri în cadranul superior drept și epigastriu, iradiate posterior, asociate cu scădere ponderală marcată. Analizele de laborator au evidențiat niveluri crescute de lipază (peste de 10 ori limita superioară a normalului), sugerând un proces inflamator pancreatic acut. Imagistica prin tomografie computerizată cu substanță de contrast a evidențiat calcificări difuze pancreatice și dilatarea marcată a canalului pancreatic principal (~12,5 mm), ridicând suspiciunea de malignitate. De asemenea, s-a observat o creștere moderată a markerului tumoral CA 19-9 (1,5× limita superioară a valorii normale), complicând suplimentar diagnosticul diferențial.

În ciuda potențialului explorator al colangiopancreatografiei retrograde endoscopice (ERCP), echipa de gastroenterologie a concluzionat că modificările anatomice locale – în special stenoza duodenală și compresia chistică – făceau procedura dificilă tehnic și cu risc crescut. Având în vedere simptomatologia progresivă, aspectele imagistice și incertitudinea oncologică, echipa multidisciplinară a optat pentru abordarea chirurgicală.

Pacienta a fost supusă unei duodenopancreatectomii cefalice clasice (procedura Whipple) cu reconstrucție în ansă continuă. Tehnica chirurgicală a inclus anastomoză pancreaticojejunală end-to-end prin intususcepție, coledochojejunostomie cu tub T Kehr și gastrojejunostomie de tip Rachel-Polya completată prin anastomoză lateral-lateral Braun. Intraoperator, pereții duodenal și piloric erau îngroșați și anteriorizați de un chist cefalopaneatic de aproximativ 4 cm. Disecția a fost dificilă din cauza inflamației și fibrozei locale severe, mai ales la nivelul hilului hepatic, unde s-au identificat mai mulți limfonoduli de aproximativ 1 cm. A fost remarcată și o variantă anatomică: canal cistic prelungit și dilatat, cu confluență în segmentul retroduodenal al coledocului.

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, pacienta fiind externată în a noua zi postoperatorie. Examenul histopatologic a confirmat diagnosticul de pancreatită de Groove, evidențiind fibroză extinsă, inflamație cronică, hiperplazie a peretelui duodenal și leziuni PanIN-1/2, fără prezență de malignitate sau metastaze ganglionare. Această prezentare atipică la o pacientă de sex feminin, fără consum de alcool, a fost complicată de prezența unei variante vasculare (arteră hepatică originând din artera mezenterică superioară) și de leziuni PanIN, considerate premaligne. Dificultățile diagnostice persistă din cauza suprapunerii aspectelor imagistice și ale biomarkerilor cu cele întâlnite în cancerul pancreatic.

Pancreatita Groove implică obstrucția canalului pancreatic accesoriu, fumatul și consumul de alcool fiind factori favorizanți. Deși opțiunile terapeutice conservatoare și endoscopice pot fi aplicate, eficiența lor pe termen lung este limitată, datorită recurenței ridicate și complexității anatomice. În cazurile avansate sau cu suspiciune oncologică, tratamentul chirurgical rămâne standardul de aur. Duodenopancreatectomia oferă nu doar diagnosticul histologic definitiv, ci și rezolvarea componentelor obstructive și inflamatorii. Prezența leziunilor PanIN, deși neinvazive, susține ipoteza conform căreia inflamația cronică ar putea reprezenta un precursor al neoplaziei, justificând astfel intervenția chirurgicală ca măsură atât curativă, cât și preventivă.

Datele din literatura de specialitate relevă rate variabile de succes în funcție de abordare. Într-o serie de 84 de pacienți cu pancreatită Groove, rezecția duodenală izolată a condus la remiterea completă a simptomatologiei în 93% dintre cazuri, în timp ce procedura Whipple a prezentat o rată de succes de 84%. Totuși, procedura Whipple rămâne opțiunea preferată în cazurile în care nu se poate exclude malignitatea sau în prezența unei stenoze duodenale severe. Morbiditatea asociată acestei intervenții – estimată la până 45% – este atribuită, în principal, inflamației cronice și fibrozei extinse, care complică disecția chirurgicală și cresc riscul de sângerare, fistulă pancreatică și întârziere a golirii gastrice.

Literatura de specialitate documentează un număr limitat de cazuri care descriu coexistența pancreatitei Groove cu leziuni neoplazice, subliniind importanța confirmării histologice chirurgicale atunci când datele clinice, paraclinice și imagistice sunt neconcludente. Deși metodele imagistice avansate (precum colangio-pancreatografia prin rezonanță magnetică – MRCP și biopsia ghidată endoscopic) pot aduce informații suplimentare, niciuna nu oferă certitudine absolută în diagnostic.

În concluzie, acest studiu confirmă că duodenopancreatectomia cefalică rămâne o opțiune chirurgicală esențială în managementul pancreatitei Groove, în special atunci când este complicată de anomalii anatomice sau suspiciune de malignitate. Intervenția chirurgicală precoce este de preferat pentru a evita dificultățile tehnice intraoperatorii generate de fibroza progresivă. O abordare multidisciplinară, care să implice chirurghi, gastroenterologi, radiologi și anatomo-patologi, este indispensabilă pentru stabilirea unui diagnostic precis și pentru obținerea unor rezultate terapeutice optime într-o entitate clinică rară, dar deosebit de relevantă.

Cel ce-al doilea studiu este un studiu retrospectiv, care a inclus un lot de 123 de pacienți supuși duodenopancreatectomiei cu preservarea pilorului, a investigat relația dintre inflamația sistemică, disbioza microbiomului intestinal și

complicațiile postoperatorii. Pacienții cu evoluție nefavorabilă au prezentat o diversitate microbiană redusă și niveluri scăzute ale genurilor bacteriene protectoare (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), concomitent cu o abundență crescută de specii patogene (ex. *Enterobacteriaceae*, *Clostridioides difficile*). Aceste modificări au fost corelate cu niveluri crescute ale markerilor inflamatori, afectarea integrității barierei intestinale și o incidență mai mare a complicațiilor precum fistule, infecții și evenimente tromboembolice. Rezultatele susțin ipoteza conform căreia compoziția microbiomului intestinal preoperator influențează semnificativ prognosticul chirurgical, iar disbioza poate predispute pacienții la morbiditate postoperatorie prin alterarea funcției imune.

În paralel, la toți pacienții au fost evaluați biomarkeri inflamatori preoperatori. Nivelurile proteinei C-reactive (CRP), ale interleukinei-6 (IL-6) și ale procalcitoninei au fost semnificativ crescute în grupul A (pacienți cu complicații). În mod particular, nivelurile medii de IL-6 au fost de aproximativ 30 de ori mai mari în acest grup, reflectând o stare inflamatorie hiperactivă. De asemenea, procalcitonina – marker consacrat al infecției bacteriene și sepsisului – a avut valori de aproape trei ori mai mari la pacienții cu complicații. Aceste creșteri ale biomarkerilor s-au corelat pozitiv cu numărul și severitatea complicațiilor postoperatorii.

Modelele de regresie au evidențiat că markerii inflamatori (IL-6, CRP, procalcitonină) și parametrii microbiomului (indicele Shannon, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*) sunt predictorii independenți ai complicațiilor postoperatorii. Pacienții cu inflamație sistemică și disbioză severă au prezentat o rată de complicații de 60%, față de doar 10% la cei fără aceste dezechilibre. Rezultatele susțin o interacțiune sinergică între inflamație și disbioză, ce amplifică riscul de evenimente postoperatorii severe, precum sepsisul, fistula sau dehiscența plăgii.

Dincolo de riscul infecțios, studiul a explorat și parametrii de coagulare. Nivelurile de fibrinogen și D-dimeri au fost semnificativ crescute la pacienții cu disbioză, sugerând o stare protrombotică. Acești pacienți au prezentat, de asemenea, o incidență crescută a complicațiilor tromboembolice, cel mai probabil în contextul inflamației sistemice și al disfuncției endoteliale mediate de endotoxinele provenite din microbiom. Aceste observații subliniază faptul că disbioza intestinală nu influențează doar rezultatele gastrointestinale locale, ci contribuie și la complicații vasculare și imunologice sistemice.

Deși studiul aduce dovezi valoroase, are unele limitări: este retrospectiv, monocentric și supus erorilor de selecție, ceea ce limitează generalizarea rezultatelor. Lipsa unei eșantionări prospective a microbiomului restrânge analiza evoluției bacteriene în timp. De asemenea, factorii intraoperatorii și de

stil de viață – cu impact potențial asupra inflamației și microbiotei – nu au fost evaluați.

Cu toate acestea, concluziile au relevanță clinică importantă. Evaluarea preoperatorie a inflamației și a microbiomului poate ghida stratificarea riscului chirurgical. Strategii de preabilitare, precum probiotice, prebiotice sau FMT, ar putea reduce disbioza și inflamația sistemică, scăzând astfel incidența complicațiilor postoperatorii. Optimizarea comorbidităților, în special a diabetului, este esențială, întrucât pacienții diabetici au prezentat un risc crescut de complicații, asociat cu funcția imună deficitară și vindecare întârziată.

În concluzie, îngrijirea personalizată în cancerul pancreatic ar trebui să integreze un model multidisciplinar de evaluare a riscului, incluzând profilarea microbiomului și statusul inflamator. Cercetările viitoare ar trebui să valideze aceste constatări prin studii multicentrice și să exploreze algoritmi predictivi bazate pe inteligență artificială, aliniați principiilor medicinei de precizie, cu potențial de a îmbunătăți semnificativ rezultatele în chirurgia oncologică.

Studiul 3 investighează efectele terapeutice ale modulației personalizate a microbiomului intestinal la pacienți pediatrici diagnosticați cu boli inflamatorii intestinale (BII), concentrându-se asupra impactului asupra recuperării postoperatorii și a incidenței complicațiilor. Cercetarea promovează o abordare de tip medicină de precizie, integrând intervenții dietetice individualizate, administrarea țintită de probiotice și terapii antimicrobiene selective, în scopul corectării disbiozei și reducerii inflamației, în special în contextul tratamentului chirurgical.

Cohorta de studiu a inclus pacienți pediatrici diagnosticați cu boala Crohn sau rectocolită ulcero-hemoragică, supuși tratamentului chirurgical sau conservator. Participanții au fost monitorizați pe o perioadă de trei luni, timp în care au beneficiat de intervenții nutriționale combinate cu terapii microbiene personalizate. Scopul a fost de a îmbunătăți diversitatea microbiană, de a reduce inflamația sistemică și de a ameliora starea clinică generală, cu accent pe prevenirea complicațiilor postoperatorii.

Evaluările inițiale au inclus analiza probelor de scaun pentru profilarea microbiomului prin secvențierea genei 16S rRNA, teste de sânge pentru markerii inflamatori (CRP, IL-6, procalcitonină), precum și scoruri clinice standardizate, precum Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) și Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). La finalul celor trei luni de intervenție, s-au realizat reevaluări utilizând aceiași parametri pentru a determina modificările în compoziția microbiană, statusul inflamator și simptomatologia clinică.

Rezultatele au evidențiat îmbunătățiri semnificative ale stării clinice la majoritatea pacienților. Din punct de vedere simptomatic, pacienții au raportat o

scădere notabilă a frecvenței scaunelor, îmbunătățirea consistenței acestora, reducerea durerii și a balonării abdominale, precum și o creștere a apetitului și a nivelului de energie. Aceste modificări s-au reflectat în scăderi semnificative ale scorurilor PCDAI și PUCAI în întregul lot de pacienți. Peste 90% dintre pacienți au fost evaluați de către medici ca fiind „ameliorați” sau „în remisiune” după finalizarea intervenției.

Studiul subliniază rolul esențial al modificărilor alimentare în restabilirea echilibrului microbiotei intestinale la pacienții pediatrici cu BII. Creșterea consumului de alimente integrale și reducerea alimentelor procesate s-au corelat cu niveluri mai ridicate ale bacteriilor benefice precum *Faecalibacterium prausnitzii* și *Akkermansia muciniphila*, concomitent cu o scădere a speciilor proinflamatorii. Diversitatea microbiană a crescut semnificativ post-intervenție, iar analizele multi-omice au evidențiat o îmbunătățire a producției de acizi grași volatili (SCFA), a metabolismului acizilor biliari și o reducere a inflamației sistemice, incluzând scăderi marcate ale nivelurilor de IL-6 și CRP. Factorii din viața timpurie, precum nașterea prin cezariană și expunerea la antibiotice, au fost asociați cu forme severe de disbioză și cu rezultate clinice mai slabe. Notabil, restabilirea microbiomului a fost asociată cu o reducere semnificativă a complicațiilor postoperatorii, susținând integrarea strategiilor bazate pe microbiom în îngrijirea perioperatorie.**

Limitările studiului includ dimensiunea relativ mică a eșantionului și absența unui grup de control randomizat, aspecte explicabile prin natura personalizată a intervențiilor, care face dificilă aplicarea unui design tradițional de studiu clinic. De asemenea, utilizarea exclusivă a secvențierii 16S rRNA limitează rezoluția la nivel de tulpină și poate omite modificări funcționale ale comunităților microbiene. Totuși, integrarea datelor metabolomice și transcriptomice a compensat parțial această limitare, oferind informații relevante asupra funcționalității microbiene.

În concluzie, studiul demonstrează că modulația personalizată a microbiomului intestinal poate îmbunătăți semnificativ rezultatele clinice și poate reduce riscurile postoperatorii la pacienții pediatrici cu boli inflamatorii intestinale. Intervențiile care vizează compoziția microbiană și răspunsul imun reprezintă o direcție promițătoare pentru integrarea terapiei microbiomice în practica medicală și chirurgicală curentă. Constatările susțin o viziune viitoare în care profilarea microbiomului devine o componentă standard a evaluării riscului perioperator și a planificării terapeutice, în special în populațiile imunologic vulnerabile, cum sunt pacienții pediatrici cu BII.

Studiul 4 investighează corelațiile clinicopatologice care influențează apariția și severitatea complicațiilor perioperatorii la pacienții diagnosticați cu

adenocarcinom ductal pancreatic (PDAC) localizat la nivelul capului pancreatic. Studiul se bazează pe o cohortă retrospectivă de 56 de pacienți tratați chirurgical pe o perioadă de 16 ani, între ianuarie 2008 și decembrie 2023, în cadrul Secției de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara. Toți pacienții incluși au prezentat PDAC primar, localizat în capul pancreasului, cu rezecabilitate confirmată histologic, fiind supuși duodenopancreatectomiei cu margini de rezecție negative. Această analiză extinsă își propune identificarea factorilor clinici și histopatologici care contribuie la rezultate postoperatorii nefavorabile, cu scopul de a îmbunătăți managementul perioperator și stratificarea riscului.

Grupul de studiu a inclus pacienți adulți (peste 18 ani), fără antecedente de neoplasme pancreatice și fără tumori nerezecabile. Datele colectate au cuprins: informații demografice (vârstă, sex), simptomatologie la prezentare, dimensiunea leziunii, caracteristici imagistice, tehnica chirurgicală utilizată (procedura Whipple clasică sau modificată), prezența stenturilor biliare preoperatorii, complicații postoperatorii, stadiul și gradul tumoral, ratele de recurență, tratamentele oncologice și supraviețuirea. Datele histologice și imunohistochimice au fost procesate conform protocoalelor naționale și internaționale, cu aprobările etice necesare.

Complicațiile perioperatorii înregistrate au inclus: fistula pancreatică, dehiscente biliare sau enterale, pancreatită acută postoperatorie, hemoragii, sepsis și insuficiență multiorganică. Aceste evenimente au fost analizate în funcție de caracteristicile tumorale (dimensiune, grad de diferențiere, invazie limfovasculară, invazie perineurală), particularitățile microambientului tumoral (compoziția stromală, infiltratul imun) și comorbiditățile pacientului. Dintre complicații, fistula pancreatică și hemoragia s-au dovedit cele mai frecvente și severe, fiind adesea asociate cu vindecarea tisulară deficitară, dificultăți tehnice intraoperatorii și factori biologici predispozanți.

Microambientul tumoral pancreatic a reprezentat un punct central al studiului. Adenocarcinomul ductal pancreatic se caracterizează printr-un stroma dens, fibrotic (desmoplazie), care creează o barieră mecanică față de tratamente și un mediu imun supresiv. Matricea extracelulară și celulele stromale limitează infiltrarea celulelor imune și inhibă activitatea imună citotoxică. Hipoxia, determinată de o rețea vasculară dezorganizată și imatură funcțional, contribuie la leziuni ischemice, perfuzie deficitară și întârzierea procesului de vindecare – factori ce cresc riscul de dehiscentă anastomotică și complicații infecțioase.

Profilarea imunohistochimică a microambientului tumoral a evidențiat o heterogenitate semnificativă între cazuri. Tumorile clasificate drept Imunotip A, caracterizate prin fibroză redusă și infiltrat imun activ, s-au asociat cu

supraviețuire îmbunătățită și un număr mai scăzut de complicații. În contrast, Imunotipul C, marcat prin desmoplazie extinsă și infiltrat imun redus, s-a corelat cu incidențe crescute ale fistulei pancreatice și ale morbidității perioperatorii în general. Aceste observații sugerează că fenotipul imun al PDAC ar putea reprezenta un marker predictiv relevant pentru riscul postoperator și prognostic.

Markerii inflamatori au fost, de asemenea, evaluați ca parte a răspunsului sistemic la stresul chirurgical. Niveluri crescute de IL-6, CRP și TNF- α au fost constant observate la pacienții care au dezvoltat complicații. Aceste citokine joacă un rol central în sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) postoperator. Persistența valorilor crescute în perioada postoperatorie a fost asociată cu sepsis, vindecare întârziată și mortalitate crescută, consolidând legătura dintre statusul inflamator de bază și riscul complicațiilor.

Pe lângă inflamație, au fost analizate și parametrii metabolici și nutriționali. Pacienții cu dezechilibre metabolice preexistente (de exemplu, diabet, hipoalbuminemie) sau cu status nutrițional precar (scădere ponderală, sarcopenie) au prezentat complicații mai frecvente și mai severe. Malnutriția s-a dovedit a fi un factor negativ major asupra procesului de reparare tisulară, a apărării imune și a toleranței la stresul chirurgical, susținând necesitatea implementării unor protocoale de optimizare nutrițională preoperatorie.

Din punct de vedere chirurgical, procedura Whipple modificată a fost asociată cu o ușoară reducere a incidenței întârzierii golirii gastrice și a dehiscentei biliare; totuși, ratele complicațiilor majore precum fistula pancreatică și hemoragia au fost similare celor din tehnica clasică. Această constatare sugerează că factorii tumorali și caracteristicile pacientului sunt mai determinanți decât abordarea chirurgicală în sine.

La nivel molecular, au fost frecvent identificate mutații ale genelor KRAS, TP53 și SMAD4, asociate cu histologie tumorală agresivă și prognostic nefavorabil. Deși nu au fost corelate direct cu anumite complicații, integrarea lor în planificarea perioperatorie ar putea îmbunătăți acuratețea predicției riscului.

Studiul evidențiază modul în care factorii clinici, histologici și moleculari modelează riscul perioperator în adenocarcinomul capului pancreatic. Markerii tradiționali, precum vârsta sau comorbiditățile, sunt insuficienți. Integrarea biologiei tumorale, a profilului imun și a statusului inflamator permite o stratificare mai precisă a riscului și o planificare chirurgicală personalizată. Constatările susțin necesitatea unor protocoale perioperatorii individualizate și a unei colaborări interdisciplinare consolidate pentru optimizarea rezultatelor. Cercetările viitoare ar trebui să valideze aceste modele și să exploreze utilizarea tehnologiilor avansate, precum imagistica în timp real și platformele omice, în practica clinică.

IV. CONCLUZII FINALE

Prezenta teză de doctorat a avut ca obiectiv analiza detaliată a corelațiilor clinicopatologice implicate în apariția complicațiilor perioperatorii la pacienții cu neoplasme pancreatice. Având în vedere natura agresivă a cancerelor pancreatice și provocările semnificative asociate gestionării chirurgicale a acestora, cercetarea și-a propus să ofere o perspectivă integrată asupra factorilor de risc, mecanismelor patogenetice și strategiilor de optimizare a rezultatelor perioperatorii.

Datele clinice și experimentale colectate pe parcursul studiului confirmă faptul că incidența complicațiilor perioperatorii este influențată semnificativ de o combinație de variabile demografice, biologice și histopatologice. Printre cei mai relevanți factori identificați se numără vârsta avansată, comorbiditățile asociate (în special diabetul zaharat și hipertensiunea arterială), statusul inflamator sistemic crescut și anumite caracteristici histologice ale tumorilor. Acești factori determină atât evoluția postoperatorie imediată, cât și prognosticul pe termen lung al pacienților afectați.

Analiza comparativă a diferitelor tehnici chirurgicale utilizate la pacienții cu neoplasme pancreatice a evidențiat diferențe importante în ceea ce privește incidența și severitatea complicațiilor. Abordările minim invazive, deși asociate cu timpi de recuperare mai scurți și pierderi sangvine intraoperatorii reduse, au prezentat limitări tehnice în cazul tumorilor local avansate. În schimb, duodenopancreatectomia cefalică (procedura Whipple) rămâne standardul de aur pentru tumorile localizate la nivelul capului pancreatic, dar este în continuare asociată cu un risc semnificativ de complicații majore, precum fistula pancreatică, hemoragia postoperatorie și infecțiile intraabdominale.

Cercetarea a demonstrat că inflamația sistemică și disbioza microbiomului intestinal joacă un rol esențial în modularea riscului postoperator. Pacienții cu un status proinflamator preexistent, evidențiat prin niveluri crescute de IL-6, CRP și procalcitonină, au fost mai predispuși la complicații infecțioase și vindecare întârziată a țesuturilor. Mai mult, pacienții cu disbioză intestinală severă au prezentat o susceptibilitate crescută la sepsis, dehiscentă biliară și eșec anastomotic. Aceste constatări sugerează că modularea preoperatorie a inflamației sistemice și intestinale poate reprezenta o strategie eficientă în reducerea morbidității perioperatorii.

Microambientul imun și stromal al tumorilor pancreatice a influențat, de asemenea, semnificativ rezultatele postoperatorii. Tumorile cu desmoplazie severă și infiltrat imun redus s-au asociat cu rate mai mari de fistulă pancreatică și hemoragie. În schimb, tumorile cu imunofenotip favorabil (ex. Imunotip A) au

prezentat o frecvență mai redusă a complicațiilor și o supraviețuire îmbunătățită. Aceste rezultate evidențiază valoarea predictivă și prognostică a microambientului imun tumoral în evaluarea riscului chirurgical.

Din perspectivă moleculară, mutațiile genelor KRAS, TP53 și SMAD4 – frecvent întâlnite în adenocarcinomul ductal pancreatic – s-au corelat cu un comportament biologic agresiv și cu o recuperare postoperatorie deficitară. Deși nu toate mutațiile s-au asociat direct cu anumite complicații specifice, prezența lor a fost frecvent legată de un grad scăzut de diferențiere tumorală și de caracteristici invazive, întărind importanța profilării moleculare în procesul de stratificare a riscului.

Teza concluzionează că o strategie perioperatorie de succes trebuie să integreze evaluarea clinică tradițională cu o analiză detaliată histologică și moleculară. Factori precum vârsta pacientului, statusul nutrițional, gradul de diferențiere tumorală, biomarkerii inflamatori și caracteristicile imunohistochimice trebuie considerați în ansamblu pentru a genera un profil individualizat de risc. Aplicarea unor tehnici chirurgicale adaptate și a unor intervenții țintite – precum modularea microbiomului, terapia antiinflamatoare și suportul nutrițional intensificat – poate reduce semnificativ incidența complicațiilor.

Rezultatele obținute în cadrul acestei cercetări subliniază necesitatea unei abordări multidisciplinare în managementul pacienților cu cancer pancreatic. Colaborarea între chirurghi, oncologi, anatomo-patologi, microbiologi și imunologi este esențială pentru dezvoltarea unor strategii de medicină personalizată, bazate pe integrarea datelor clinicopatologice și moleculare. O astfel de colaborare este fundamentală pentru îmbunătățirea rezultatelor chirurgicale pe termen scurt, precum și a supraviețuirii și calității vieții pe termen lung în această populație de pacienți cu risc înalt.