

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ - NAPOCA

OVIDIU BUDIȘCĂ

**CORELAȚII MORFOFUNCȚIONALE ALE
BONTULUI PANCREATIC RESTANT
DUPĂ PANCREATECTOMII PARȚIALE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT PENTRU OBTINEREA TITLULUI
ȘTIINȚIFIC DE DOCTOR ÎN ȘTIINȚE MEDICALE,
DOMENIUL MEDICINĂ, SPECIALITATEA CHIRURGIE

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC

Prof. Dr. GHEORGHE FUNARIU

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE

1. NOȚIUNI DE ANATOMIE CHIRURGICALĂ A PANCREASULUI

- 1.1. Ontogeneză
- 1.2. Configurația pancreasului
- 1.3. Mijloace de fixare
- 1.4. Raporturile pancreasului
- 1.5. Vascularizația pancreasului
 - 1.5.1. Arterele Pancreasului
 - 1.5.2. Venele pancreasului
 - 1.5.3. Drenajul limfatic pancreatic
- 1.6. Microcirculația pancreasului
- 1.7. Inervația pancreasului

2. STRUCTURA ȘI FUNCȚIILE PANCREASULUI

- 2.1. Structura pancreasului exocrin
 - 2.1.1. Unitatea acinară
 - 2.1.1.1. Exocitoză – endocitoză
 - 2.1.1.2. Conținutul luminal
 - 2.1.2. Sistemul ductal
 - 2.1.2.1. Sistemul ductal intralobular
 - 2.1.2.2. Sistemul ductal interlobular
 - 2.1.2.3. Ductul pancreatic principal
 - 2.1.3. Replicarea și regenerarea celulelor pancreatice
 - 2.1.3.1. Modularea replicării celulare
 - 2.1.3.2. Regenerarea pancreatică după injurii
- 2.2. Secreția exocrină
 - 2.2.1. Compoziția sucului pancreatic
 - 2.2.2. Reglarea secreției pancreasului exocrin
 - 2.2.2.1. Mecanisme hormonale
 - 2.2.2.2. Controlul nervos

2.3. Pancreasul endocrin

3. REZEȚII PANCREATICE PARȚIALE. INDICAȚII OPERATORII

- 3.1. Cancerul pancreasului exocrin
 - 3.1.1. Terapia rezecțională
 - 3.1.2. Tratament paliativ
- 3.2. Tumori pancreatice endocrine
- 3.3. Tumori benigne pancreatice
- 3.4. Pancreatita cronică
- 3.5. Traumatismele duodenului și pancreasului
- 3.6. Tumori ampulare

4. REZEȚIILE PANCREATICE PARȚIALE. TEHNICĂ CHIRURGICALĂ

- 4.1. Istoric
- 4.2. Rezeții proximale
 - 4.2.1. Duodenopancreatectomia cefalică (DPC)
 - 4.2.2. Duodenopancreatectomia standard modernă (DPCm)
 - 4.2.3. Duodenopancreatectomia radicală extinsă
 - 4.2.4. Duodenopancreatectomia cu păstrarea pilorului (DPCpp)
 - 4.2.5. Pancreatectomia cefalică cu conservarea duodenului și pancreatico-jejunostomie (Operația Beger)
 - 4.2.6. Pancreatectomia cefalică cu conservarea duodenului și pancreatico-jejunostomie longitudinală (Operația Frey)
 - 4.2.7. Pancreatectomia cefalică cu păstrarea duodenului, căii biliare și papilei (operația Nagakawa)
 - 4.2.8. Pancreatectomia subtotală
- 4.3. Rezeții distale

5. REZECȚII PANCREATICE. PROGNOSTIC. COMPLICAȚII POSTOPERATORII

- 5.1. Factori prognostici în chirurgia pancreatică
- 5.2. Complicații postoperatorii
 - 5.2.1. Complicații generale după rezecția pancreatică
 - 5.2.2. Complicații chirurgicale
 - 5.2.2.1. Abscese intraabdominale
 - 5.2.2.2. Hemoragia
 - 5.2.2.3. Fistula pancreatică
 - 5.2.2.4. Evacuarea gastrică întârziată
- 5.3. Evaluarea funcției pancreatice postrezeccionale. Gradul insuficienței pancreatice

CONTRIBUȚII PERSONALE

6. STUDIU EXPERIMENTAL AL MODIFICĂRILOR MORFOFUNCȚIONALE ȘI REGENERATIVE LA CÂINE

- 6.1. Considerații anatomice și topografice asupra pancreasului la câine
- 6.2. Ipoteza de lucru
- 6.3. Material și metodă
- 6.4. Rezultate
- 6.5. Discuții
- 6.6. Concluzii

7. REZECȚIILE PANCREATICE PARȚIALE – STUDIU CLINIC

- 7.1. Ipoteza de lucru
 - 7.1.1. Definirea problemei
 - 7.1.2. Scopul lucrării
 - 7.1.3. Motivația lucrării
- 7.2. Material și metodă
 - 7.2.1. Studiu descriptiv al rezecțiilor pancreatice parțiale
- 7.3. Rezultate
 - 7.3.1. Prevalența
 - 7.3.2. Corelații: simptomatologie – complicații postoperatorii
 - 7.3.3. Corelații: boli asociate – complicații postoperatorii
 - 7.3.4. Corelații: localizare tumorală – complicații postoperatorii
 - 7.3.5. Corelații: histopatologie tumorală – complicații postoperatorii
 - 7.3.6. Corelații: metastaze tumorale – complicații postoperatorii
 - 7.3.7. Corelații: invazie tumorală – complicații postoperatorii
 - 7.3.8. Corelații: tactică chirurgicală – complicații postoperatorii
 - 7.3.9. Corelații: Procedeu operator – mortalitate postoperatorie
 - 7.3.10. Analiza multivariată a factorilor implicați în rata mortalității
- 7.4. Discuții
- 7.5. Concluzii

8. CORELAȚII MORFO-FUNCȚIONALE ÎN EVOLUȚIA BONTULUI PANCREATIC RESTANT DUPĂ PANCREATECTOMII PARȚIALE

- 8.1. Material și metodă
- 8.2. Rezultate
- 8.3. Discuții
 - 8.3.1. Modificări ale bontului pancreatic restant
 - 8.3.2. Evaluarea insuficienței exocrine
 - 8.3.3. Alterarea metabolismului glucidic
- 8.4. Concluzii

CONCLUZII GENERALE

BIBLIOGRAFIE

Cuvinte cheie: rezecții pancreatice parțiale, duodenopancreatectomia cefalică, anastomoza pancreatojejunală, anastomoza pancreatogastrică, complicații, bont pancreatic, fibroză, funcție exocrină și endocrină.

INTRODUCERE

Pancreasul – datorită poziției sale ascunse, retroperitoneale – a rămas mult timp un organ ermetic, în ciuda patologiei sale polimorfe și foarte grave de cele mai multe ori.

Localizarea într-o zonă de interferență vasculară, complexitatea inervației, precum și relațiile cu organele din jur, sporesc gradul de dificultate al intervențiilor chirurgicale, cu atât mai mult cu cât diversele sale entități patologice au o istorie subclinică de lungă durată, iar atunci când devin clinice – anunțându-se prin dureri severe – sunt deseori deasupra resurselor terapeutice.

Numărul mare de procedee tehnice – care vizează în special refacerea continuității digestive (cu sau fără efectuarea anastomozei pancreato-enterice), duce la concluzia că “standardul de aur” în chirurgia pancreatică încă nu a fost atins.

Rezultatele postoperatorii – grevate de complicații redutabile și frecvente – comparabile cu atitudinea conservatoare, mai ales în afecțiunile neoplazice, au determinat în multe locuri revizuirea indicațiilor operatorii tentându-se – în unele cazuri – o abordare non-rezețională a acestor entități patologice pancreatice.

Scopul acestei lucrări – pornind de la un studiu de supraviețuire privind rezultatele postoperatorii după rezecțiile pancreatice, realizat într-un interval de 12 ani (1995–2006) în Cl. Chirurgie I Tg.-Mureș, corelat cu rezultate similare din alte centre chirurgicale din țară – este de a constata modificările morfologice și funcționale ce se produc la nivelul pancreasului restant, de a stabili factorii care concură la producerea acestor modificări și de a căuta mijloace tehnice chirurgicale pentru a reduce modificările patologice, respectiv să întârzie sau să prevină insuficiența pancreatică exocrină și endocrină ce se instalează pe bontul pancreatic restant.

Studiul acestor modificări este de o reală valoare în practica clinică, având în vedere că accidentele de circulație, pancreatita acută și cronică, tumorile benigne și maligne sunt în continuă creștere, necesitând de cele mai multe ori o rezolvare chirurgicală.

Lucrarea de față este concepută în două părți principale:

Prima, partea generală, este inspirată din studiu bibliografic și cuprinde la rândul ei cinci capitole.

Cea de a doua parte este partea de cercetări personale și cuprinde:

- ✚ *Cercetări experimentale.* Este descris un model experimental de pancreatită cronică prin ligatură ductală, fezabil și reproductibil, fiind singurul model care produce modificări de tipul fibrozei pancreatice și nu leziuni de pancreatită acută. Sunt evidențiate – în măsura posibilităților – modificările bontului pancreatic restant, atât după ligatura ductală, cât și după diferite tipuri de rezecții pancreatice parțiale.
- ✚ *Studiu clinic.* Modificări morfofiziologice la nivelul bontului pancreatic restant după pancreatectomiile parțiale, considerând că modificările apărute pot fi studiate cel mai bine după aceste procedee. Mai mult, eșantioanele de studiu pot fi ușor comparate cu ale altor centre chirurgicale de profil.
- ✚ *Urmărire la distanță.* Sunt evaluate corelațiile morfo-funcționale în evoluția bontului pancreatic restant după pancreatectomia parțială.
- ✚ *Concluzii generale, sinteza acestui studiu.*
- ✚ *Bibliografia este trecută la sfârșitul tezei și cuprinde 417 titluri.*

I. PARTEA GENERALĂ

1. NOȚIUNI DE ANATOMIE CHIRURGICALĂ A PANCREASULUI.

Sunt detaliate noțiunile de dezvoltare și anatomie chirurgicală a pancreasului: ontogeneza, configurația, mijloacele de fixare și raporturile pancreasului. Ocupând o poziție centrală în cavitatea abdominală, pancreasul deține raporturi cu o serie de artere și vene de importanță majoră în irigația sanguină a organelor din etajul supra și inframezocolic. În acest sens, se pune un accent special pe vascularizația pancreasului, inclusiv aspecte legate de microcirculația organului, accentuându-se controversesele în terminologia, originea și distribuția vasculară.

2. STRUCTURA ȘI FUNCȚIILE PANCREASULUI.

Sunt trecute în revistă date actuale privind structura și secreția pancreasului exocrin, capacitatea și limitările regenerării parenchimului pancreatic, precum și morfologia, distribuția, vascularizația și controlul nervos ale structurilor insulare endocrine.

3. REZEȚII PANCREATICE PARȚIALE. INDICAȚII OPERATORII.

Rezețiile pancreatice sunt intervenții chirurgicale de anvergură, reprezentând doar o paliativ pe termen lung, cu o creștere semnificativă a supraviețuirii, având indicații în neoplazii ale pancreasului și complexului bilio-duodeno-pancreatic (tumori periampulare), în pancreatita cronică, în boli benigne sau cu malignitate scăzută a pancreasului, precum și în tot mai frecventele politraumatisme cu afectări duodeno-pancreatice.

4. REZEȚIILE PANCREATICE PARȚIALE. TEHNICĂ CHIRURGICALĂ

Sunt analizate rezețiile pancreatice parțiale, privite atât dintr-o perspectivă istorică, cât mai ales din cea pragmatică, urmărind în dinamică progresele actului chirurgical. Sunt evaluate principalele etape în evoluția tehnicilor de rezeție și respectiv reconstrucție, începând cu pionieratul chirurgiei pancreatice – duodenopancreatectomia cefalică standard Kausch-Whipple și ajungând în actualitate la tehnicile îmbunătățite reprezentate de duodenopancreatectomia standard modernă, duodenopancreatectomia radicală extinsă, duodenopancreatectomia cu păstrarea pilorului (DPCpp), pancreatectomia cefalică cu conservarea duodenului și pancreatico-jejunostomie (Operația Beger), pancreatectomia cefalică cu conservarea duodenului și pancreatico-jejunostomie longitudinală (Operația Frey), pancreatectomia cefalică cu păstrarea duodenului, căii biliare și papilei (operația Nagakawa), pancreatectomia subtotală.

5. REZEȚII PANCREATICE. PROGNOSTIC. COMPLICAȚII POSTOPERATORII.

Chirurgia pancreasului este cel puțin tot atât de complexă ca și patologia și diagnosticul bolilor acestui organ profund, în contact intim cu vase importante (vasele mezenterice superioare, vena portă, vasele splenice etc.), cu tubul digestiv și mai ales cu ductul biliar principal. Rata mare a complicațiilor (între 18–54% în centre specializate), reclamă o evaluare a acestora, în contextul abordării chirurgiei pancreatice în centre regionale de excelență. Alte aspecte importante sunt legate de evaluarea factorilor prognostici în chirurgia pancreatică, evaluarea funcției pancreatice postrezeționale precum și gradul insuficienței pancreatice.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

Rezețiile pancreatice – proximale și distale – reprezintă singura opțiune curativă în tratamentul cancerelor pancreatice și al tumorilor maligne periampulare (cancer duodenal, coledoc inferior, ampuloame), având indicații și în tratamentul unor afecțiuni pancreatice benigne (pancreatită cronică pseudotumorală, pseudochisturi pancreatice, tumori benigne, traumatisme).

Evaluarea gradului insuficienței pancreatice exo- și endocrine postoperatorii în funcție de atitudinea față de bontul pancreatic restant după rezeții pancreatice parțiale, reprezintă scopul prezentei lucrări.

Abordarea acestei probleme într-o teză de doctorat mi se pare *importantă și actuală*, deoarece sunt puține lucrări care raportează rezultatele tratamentului chirurgical după rezețiile pancreatice parțiale, mai mult, analiza rezultatelor tratamentului chirurgical din lucrările publicate este greu de efectuat, deoarece nu există o unitate în definirea criteriilor de diagnostic, a indicațiilor operatorii și mai ales a criteriilor pe baza cărora sunt definite rezultatele.

6. STUDIU EXPERIMENTAL AL MODIFICĂRILOR MORFO-FUNCȚIONALE ȘI REGENERATIVE DUPĂ REZEȚIILE PANCREATICE LA CÂINE.

Sunt analizați factorii responsabili de producerea modificărilor biologice după rezețiile pancreatice parțiale. Studiul acestor modificări este de o reală valoare având în vedere gravele perturbări metabolice din insuficiența pancreatică postoperatorie. Cercetările experimentale au fost efectuate pe câini. Am preferat ca animal de experiență câinele pentru că este o specie accesibilă și prezintă avantaje în derularea studiului, deoarece atât fragilitatea țesutului pancreatic, cât și diametrul redus al canalului pancreatic principal (1,5–2,5 mm) la câine, constituie premisele unei

anastomoze deficitare din punct de vedere tehnic, ca și cauză principală a ratelor excesive ale morbidității și mortalității după rezecțiile pancreatice cefalice, similar patologiei umane.

Scopul acestui studiu experimental a fost realizarea unui model experimental de evaluare a complicațiilor tardive ale chirurgiei pancreatice, respectiv insuficienței pancreatice exo- și endocrină, în funcție de tipul de anastomoză pancreatico-enterică utilizat după rezecția pancreatică. Întrucât țesutul pancreatic nativ este friabil, moale, greu de anastomozat, iar ductele pancreatice, atât cel principal cât și accesoriu, sunt de calibru redus la câine, înainte de rezecția pancreatică propriu-zisă, am încercat realizarea unui model experimental de fibroză pancreatică parțială. În acest scop s-a efectuat obstrucția/ligatura canalelor pancreatice, fie selectiv, fie a ambelor, pentru a induce atât modificări de tipul fibrozei parenchimului, cât și dilatări ale ductelor pancreatice, în vederea unei anastomoze pancreatico-enterice ulterioare, mai fezabile.

Obstrucția ductală este singurul model experimental în care sunt induse doar modificări de pancreatită cronică, cu o rată redusă de declanșare a ischemiei și necrozei, caracteristice pancreatitei acute.

Obstrucția ductală, prin ligatură sau injectare retrogradă de Ethibloc a determinat precoce stază vasculară și ischemie la nivelul pancreasului, leziunile fiind mai accentuate la nivel cefalic și mai reduse în restul glandei. De asemenea s-au pus în evidență creșteri ale amilazei serice, normalizarea acestora, s-a înregistrat – în medie – după 8–10 zile de la obstrucția ductală.

Postoperator, o atenție deosebită s-a acordat depistării instalării clinice a insuficienței pancreatice exo- și endocrine (măsurarea glicemiei, nivelului amilazelor serice și determinarea prin metoda ELISA a elastazei pancreatice E1).

Rezecțiile pancreatice propriu-zise au fost realizate în medie, la 21 zile de la obstrucția ductală, când modificările parenchimului și dilatațiile ductale au fost evidente. Bontul restant pancreatic a fost reintrodus în circuitul digestiv, fie prin anastomoză pancreato-jejunală, fie prin pancreatico-gastroanastomoză sau a fost abandonat după ligatură sau ocluzie ductală cu material amorf. S-a reintervenit doar la 21 animale operate, la intervale de 21, 45 și 60 zile. La reintervenții s-a extirpat „în bloc” complexul anastomotiv pancreato-jejunal sau pancreato-gastric.

Biopsiile pancreatice au fost efectuate din zona de secțiune pancreatică, respectiv din pancreasul restant, la distanțe diferite de linia de rezecție. Pe toate prelevatele bioptice au fost urmărite, atât modificările degenerative morfovasculare cât și fenomenele regenerative, utilizând o metodă imunohistochimică de marcaj a celulelor de regenerare cu antigen Ki67. Determinările s-au făcut pe secțiunile obținute din piesele incluse în parafină, iar prelucrarea imunohistochimică pentru determinarea markerilor moleculari s-a realizat în laboratorul de imunohistochimie al Institutului Național de Cercetare – Dezvoltare în domeniul patologiei și științelor biomedicale „Victor Babeș” din București.

Rezultatele prezentului studiu demonstrează că modificările de tipul pancreatitei cronice la nivelul bontului pancreatic restant se instalează lent după obstrucția ductală. Indiferent de tipul de anastomoză pancreatico-enterică utilizat, în timp se produc modificări inflamatorii de grade diferite la nivelul pancreasului și intestinului care participă la anastomoză.

Din punct de vedere al regenerării pancreatice, inițial are loc o proliferare a celulelor ductale intralobulare și a fibroblaștilor periacinari dar la distanță, această proliferare este foarte redusă și interesează în principal celulele acinare. În procesul de regenerare pancreatică participă atât țesutul pancreatic exocrin, cât și epiteliul ductal și celulele insulare.

Pancreasul nu prezintă o regenerare spontană semnificativă, ci doar o regenerare limitată în timp, nefiind capabil să refacă celularitatea țesutului pancreatic normal.

7. REZECȚIILE PANCREATICE PARȚIALE. STUDIU CLINIC.

Am realizat un studiu de supraviețuire multicentric comparativ, în care a fost analizată o serie de **265 de rezecții pancreatice parțiale** (proximale și distale), realizate în Cl. Chirurgie I. Tg. Mureș și Cl. Chirurgie III Cluj Napoca, într-o perioadă de 12 ani (1 Ian. 1995 – 31 Dec. 2006).

S-a respectat aspectul calitativ al eșantionului de studiu prin stratificare. Eșantionul luat în studiu a fost exhaustiv, cuprinzând toți pacienții care au fost operați cu rezecții pancreatice în cele două clinici chirurgicale. Am aplicat pentru studiul statistic al datelor, metode de statistică descriptivă și statistică inferențială.

Au fost incluși în studiu toți bolnavii cu rezecții pancreatice parțiale în această perioadă, cu vârsta de peste 18 ani, având consimțământul informat scris și semnat (de pacienți și/sau reprezentanți legali), urmărindu-se totodată și indicațiile operatorii, tehnicile operatorii utilizate, morbiditatea și mortalitatea operatorie.

Criteriile de excludere a pacienților din cadrul de cercetare au fost, în cea mai mare parte, selectate pe parcurs, dictate de menținerea unei rigurozități și mai ales a posibilităților de analiză comparativă a rezultatelor. Au fost excluși din studiu, bolnavii care au necesitat alte tipuri de rezecții: pancreatectomii totale, rezecții multiviscerale (rezecții pancreatice asociate cu gastrectomii totale, colectomii sau tumori retroperitoneale), sau pancreatectomii cu reconstrucții vasculare (vena mezenterică superioară, vena portă, artera hepatică sau trunchiul celiac), precum și pacienții cu laparatomii exploratorii.

Modalitățile de analiză a lotului de bolnavi au fost detaliate în secțiunea Material și Metode, obiectivul principal fiind reprezentat de evaluarea corelației dintre procedeul de rezecție, modificările structurale ale țesutului pancreatic restant și gradul insuficienței pancreatice postoperatorii.

Din punct de vedere statistic au interesat numeroase aspecte ce caracterizează patologia cu indicație de rezecție pancreatică, corelate cu morbiditatea și mortalitatea perioperatorii, în vederea determinării factorilor de risc, statistic semnificativi, în evoluția postoperatorie a acestor bolnavi.

Studiul descriptiv (prevalența) realizat în prima parte, a urmărit o definire a lotului de pacienți din punctul de vedere al omogenității, clasificând aspecte de natura:

- ✚ frecvenței anuale, repartiției pe grupe de vârstă și sexe, repartiției geografice, urban/rural;
- ✚ simptomatologiei clinice, boli asociate, sensibilității și specificității diagnosticului imagistic;
- ✚ tehnicilor de rezecție utilizate, tipul și extinderea rezecției, refacerea continuității digestive cu sau fără anastomoză pancreatico-enterică;
- ✚ datelor morfologice și de prelevare bioptică ale pieselor operatorii cu confirmare histologică pre- sau postoperatorie;
- ✚ variabilității cazuisticii tumorale (consistență, origine histologică, natură evolutivă);
- ✚ aprecierii localizării și consistenței tumorale (solide/chistice/mixte) stabilite intraoperator;
- ✚ aprecierii depășirii perimetrului parenchimal/capsular – chirurgical și histopatologic;
- ✚ evaluării invaziei viscerale și vasculare adiacente, diseminării ganglionare, prezenței diseminării metastatice
- ✚ complicațiilor postoperatorii, mortalității generale.

O importanță deosebită a fost acordată studiului analitic al cazuisticii operate, unde problematica de interes s-a focalizat pe dezbateră următoarelor corelații:

- ✚ simptomatologie – complicații postoperatorii;
- ✚ boli asociate – complicații postoperatorii;
- ✚ localizare tumorală – complicații postoperatorii;
- ✚ histopatologie tumorală – complicații postoperatorii;
- ✚ metastaze tumorale – complicații postoperatorii;
- ✚ invazie tumorală – complicații postoperatorii;
- ✚ tactică chirurgicală – complicații postoperatorii;
- ✚ procedeu operator – mortalitate postoperatorie;

Analiza multivariată a factorilor implicați în rata mortalității, identifică cu ajutorul tabelor de regresie logistică, inclusiv evaluarea valorii p, returnată prin aplicarea testului de inferență, următorii factori de risc ce influențează semnificativ morbiditatea și mortalitatea perioperatorie în studiul nostru: prezența icterului (p=0.011; OR: 5,23; 95% IC: 1,45–18,92), forma histopatologică de chistadenocarcinom (p=0,0308; OR: 8,019; 95% IC: 1,121–54,062), fistula pancreatică (p=0.002; OR: 7,04; 95% IC: 1,95–25,32), hemoragia intraperitoneală (p=0.001; OR: 15,51; 95% IC: 3,02–79,58), pancreatita bontului (p=0.005; OR: 14,89; 95% IC: 2,26–98,10) și sepsisul sistemic postoperator (p=0.003; OR:8,34; 95% IC: 2,01–34,54).

Parcurgerea acestor etape a generat în final câteva concluzii pertinente, necesare pentru elaborarea unui algoritm de evaluare al acestei cazuistici (cea mai mare raportată până acum în România), în ideea îmbunătățirii conduitei terapeutice:

📖 Patologia studiată afectează predominant sexul masculin, raportul bărbați/femei fiind de 1,8:1.

📖 Media de vârstă a pacienților a fost de 57,62 ani, preponderent în decadele V–VI.

📖 Eșantionul de bolnavi este reprezentativ pentru pacienții cu suferințe pancreatice din Transilvania, de pe un areal geografic răspândit concentric în jurul celor două clinici (CHIRURGIE I Târgu Mureș, CHIRURGIE III Cluj Napoca), conform adresabilității și accesibilității bolnavilor.

📖 Eșantionul este reprezentativ pentru un anumit moment al evoluției bolii, anume acela în care bolnavul necesită o intervenție chirurgicală, fapt ce explică frecvența mare a complicațiilor.

📖 Explorările imagistice utilizate în diagnosticul acestor bolnavi, au fost ecografia (la toți bolnavii), CT și ERCP, în funcție de accesibilitatea la aceste explorări și de complexitatea cazului.

📖 Analizele uzuale de laborator nu sunt specifice pentru diagnostic.

📖 Rezejecțiile pancreatice sunt intervenții chirurgicale de anvergură, având indicații principale în neoplazii ale pancreasului și complexului bilio-duodeno-pancreatic, în pancreatita cronică, precum și în alte boli benigne pancreatice.

📖 Duodenopancreatectomia cefalică, cuprinzând îndepărtarea porțiunii distale gastrice, coledocul distal și blocul duodenopancreatic (rezejecția parenchimului pancreatic până la marginea dreaptă a Venei Porte), limfadenectomia ganglionilor pancreatici aferenți tumorii reprezintă procedeul de elecție în cancerul cefalopancreatic și tumori ale regiunii periampulare.

📖 În timpul de refacere a continuității digestive, atitudinea față de bontul pancreatic restant se ia în funcție de: consistența parenchimului pancreatic restant, diametrul canalului Wirsung și nu în ultimul rând de experiența chirurgului.

📖 Un bont pancreatic friabil, de consistență scăzută, cu un canal Wirsung nedilatat este predispus la apariția fistulei pancreatice astfel încât se recomandă de câte ori este posibil, păstrarea pancreasului în circuitul digestiv, de preferință cu protezarea canalului pancreatic principal, pentru a întârzia apariția pancreatitei cronice a bontului restant și a diabetului zaharat secundar.

📖 Multitudinea tehnicilor de refacere a continuității pancreato-digestive demonstrează totuși că metoda ideală nu a fost găsită încă, principala preocupare a chirurgilor fiind axată în special pe prevenirea complicațiilor precoce postoperatorii.

📖 Anastomoza pancreato-gastrică (wirsungo-gastrică), este o tehnică de anastomoză mai sigură, având o morbiditate și mortalitate mai scăzute decât mult mai tradiționala anastomoză pancreatojejunală.

📖 Numărul bolnavilor cu complicații postoperatorii a fost de 111 (41,89%). Dintre aceștia 35,14% au avut complicații generale și 64,86% complicații locale.

📖 Din analiza complicațiilor, constatăm că au fost prezente toate complicațiile chirurgiei pancreatice, chiar și cele mai rare, cum sunt: ocluzia intestinală, tromboza venei porte, stenoza duodenală.

📖 Fistula pancreatică constituie complicația cea mai frecventă după duodeno-pancreatectomia cefalică (în studiul nostru, a apărut la 27 bolnavi, cu o rată de 10,19% și mortalitate consecutivă de 18,52%), fiind urmată de sepsis, accidente hemoragice și pancreatita bontului restant.

📖 Un procent considerabil din complicațiile specifice chirurgiei rezejecționale pancreatice (fistule anastomotice, pancreatita bontului, accidente hemoragice), au evoluat spre stări septice, crescând numărul reintervențiilor și rata mortalității acestor bolnavi.

📖 S-a reintervenit la 30 pacienți (11,32%), înregistrând 15 (50%) decese.

📖 Durata medie de spitalizare, în lotul studiat, a fost de 18 zile. A fost influențată de apariția complicațiilor postoperatorii și reintervențiilor consecutive, crescând semnificativ (29,75 zile), în cazul acestor bolnavi.

📖 Mortalitatea postoperatorie (10,57%) a fost influențată statistic semnificativ ($p < 0,05$), de prezența icterului preoperator, tipul histologic al tumorii, precum și de complicațiile postoperatorii: fistula anastomotică, accidente hemoragice, pancreatita bontului și stările septice de origine intraabdominală.

8. CORELAȚII MORFO-FUNCȚIONALE ÎN EVOLUȚIA BONTULUI PANCREATIC RESTANT DUPĂ PANCREATECTOMII PARȚIALE.

Duodenopancreatectomia cefalică se practică încă de la începutul secolului trecut. Procedul a devenit comun pentru variate boli benigne și maligne ale pancreasului și regiunii periampulare. În ciuda recentelor îmbunătățiri ale tehnicilor chirurgicale și managementului postoperator chirurgia rezecțională pancreatică este asociată cu rată crescută a complicațiilor postoperatorii. Deși mortalitatea postoperatorie a scăzut în centrele mari la valori sub 5%, morbiditatea continuă să rămână crescută, cu rate cuprinse între 20–40%. Anastomoza pancreatodigestivă pare să fie crucială în aceste operații complexe, dehiscenta acesteia crescând morbiditatea și mortalitatea prin apariția consecutivă a pancreatitei acute, hemoragiei din vasele mari adiacente, a peritonitei și sepsisului. Pentru reducerea ratei fistulei pancreatice post-rezecționale au fost dezvoltate de-a lungul timpului o multitudine de procedee chirurgicale ce vizează managementul pancreasului restant. Unul dintre acestea este reprezentat de utilizarea anastomozei pancreatogastrice în locul celei pancreatojejunale.

În acest capitol, sunt analizate rezultatele tardive după rezecții pancreatice parțiale, în funcție de tipul anastomozei pancreatoenterice realizate, prin analiza unui subgrup, format din pacienți în viață la momentul investigației.

Rezultatele studiului nostru demonstrează că indiferent patologie și de procedul operator utilizat, în timp, funcția exocrină pancreatică se depreciază progresiv, pe măsură ce țesutul pancreatic exocrin se distruge, fiind înlocuit cu țesut fibros. Alterările sistemului ductal pot de asemenea juca un rol important în deteriorarea funcției exocrine, probabil prin scăderea secreției sucului pancreatic.

Insuficiența pancreatică exocrină, cu maldigestie dezvoltă în timp o stare de malnutriție care poate avea un impact prognostic important. De aceea tratamentul de substituție enzimatică orală este de importanță majoră, nu numai pentru a reduce steatoreea caracteristică acestor bolnavi.

Instalarea diabetului postoperator depinde de amploarea rezecției, localizarea cefalică sau distală, precum și de starea parenchimului pancreatic restant. În perioada imediat postoperatorie, riscul hipoglicemiei este mai mare decât în cazul pancreatectomiei totale; administrarea somatostatinelor diminuează eliberarea de glucagon – responsabil pentru nivelele glicemice crescute din perioada imediat postoperatorie (așa numita hiperglicemie “de securitate”). Menținerea pentru perioade mai lungi a hiperglicemiei “de securitate”, riscă să distrugă celulele insulare restante, prin așa numitul efect de “glucotoxicitate” – hiperglicemia, prin ea însăși – fiind capabilă să ducă la diminuarea secreției de insulină endogenă. Aceste trăsături se datorează atât deficitului de glucagon pancreatic – hormon de importanță esențială în procesele de gluconeogeneză și glicogenoliză, cât și insuficienței exocrine postoperatorii. Evaluarea și mai ales tratamentul acestei forme de diabet postoperator este dificilă – implicând corectarea proceselor de malabsorbție precum și doze mici – controlate de insulină. La distanță, chiar dacă diabetul este controlat corect, el alterează calitatea vieții acestor bolnavi.

În concluzie, lucrarea de față și-a propus și realizat evaluarea corelației dintre procedul de rezecție, modificările structurale ale țesutului pancreatic restant și a gradului insuficienței pancreatice postoperatorii, pe un eșantion semnificativ de bolnavi ce a permis inferența statistică spre populația generală.

La mai bine de 100 de ani de la prima rezecție în bloc a capului pancreasului, chirurgia de exereză a acestui „organ ascuns” este încă grevată de limitările rezecțiilor radicale, complicațiile redutabile dominate de fistula pancreatică, precum și modificările degenerative ale bontului pancreatic restant, urmate de alterări ireversibile ale homeostaziei acestor bolnavi.

Rezecția pancreatică radicală este posibilă la un număr scăzut de pacienți cu carcinom pancreatic, ampular, duodenal și canal biliar distal, reprezentând doar o paliativă pe termen lung, cu o creștere semnificativă a supraviețuirii.

Duodenopancreatectomia cefalică, cuprinzând îndepărtarea porțiunii distale gastrice, coledocul distal și blocul duodenopancreatic (rezecția parenchimului pancreatic până la marginea dreaptă a Venei Porte), limfadenectomia ganglionilor pancreatici aferenți tumorii, reprezintă

procedeu de elecție în cancerul cefalopancreatic și tumori ale regiunii periampulare. Cea mai frecventă indicație de rezecție a fost reprezentată de carcinomul pancreatic ductal.

În timpul de refacere a continuității digestive, atitudinea față de bontul pancreatic restant se ia în funcție de consistența parenchimului organului, diametrul canalului Wirsung și nu în ultimul rând de experiența chirurgului. Este necesară efectuarea unei anastomoze pancreato-jejunale sau pancreato-gastrice care să mențină permeabilitatea Wirsung-ului cât mai mult, pentru a evita condițiile de apariție a pancreatitei cronice, aceasta fiind urmată de pierderea progresivă a structurii și funcției țesutului glandular exo- și endocrin. Este de preferat protezarea anastomozei pancreatodigestive, tot ca și procedeu de profilaxie a insuficienței pancreatice.

Operațiile cele mai frecvente au fost pancreatojejunostomiile, la 51,57% pacienți și pancreatogastrostomiile, în 45,33% cazuri, restul de 3,1% fiind reprezentate de obstrucții ductale. De remarcat faptul că, dacă în prima perioadă luată în studiu, montajele pancreatojejunale erau predominante, în ultimii ani există o preferință netă pentru anastomoza pancreatogastrică.

Atât pe animalele de experiență cât și la om, anastomoza pancreato-gastrică (wirsungogastrică), este o tehnică de anastomoză sigură, având o morbiditate și mortalitate mai scăzute decât mult mai tradiționala anastomoză pancreatojejunală.

Fistula pancreatică reprezintă cea mai frecventă și mai redutabilă complicație după rezecțiile pancreatice proximale și distale, fiind urmată de accidente hemoragice, pancreatita bontului restant. Stările septice intraabdominale, având originea în complicațiile locale specifice (fistule anastomotice, pancreatita postoperatorie), au reprezentat cele mai frecvente complicații generale, în rândul acestor bolnavi.

Duodenopancreatectomia cefalică demască adeseori o steatoree latentă, insuficiența pancreatică exocrină subclinică devenind manifestă postoperator, fapt demonstrat de reducerea nivelului amilazelor în suc pancreatic.

În evoluția pacienților cu duodenopancreatectomie cefalică, se produce o reorganizare conjunctivă a bontului pancreatic restant, cu evoluție spre pancreatita cronică, această deteriorare implacabilă nefiind afectată de nici un procedeu chirurgical.

Explorările imagistice (ecografică și computertomografică) a bontului pancreatic restant pun în evidență, fără excepție, modificări de pancreatită cronică. Examenul computer-tomografic cu substanță de contrast permite obținerea unor detalii de finețe asupra conturului, structurii și anturajului pancreatic și demonstrează existența pancreatitei cronice a bontului restant. Pancreatografia prin rezonanță magnetică s-a impus recent pentru evaluarea precisă a bontului pancreatic restant și a funcției exocrine a acestuia.

Duodenopancreatectomia cefalică poate constitui un factor decisiv în apariția diabetului, la pacienții cu pancreatită cronică sau chiar la cei cu pancreas indemn la momentul operației, ca și consecință a evoluției leziunilor degenerative a bontului restant.

Deși problemele de dezbatere sunt, foarte probabil, mai numeroase decât cele discutate, actualul studiu are meritul unei analize de tip monografic, ilustrând capacitatea de diagnostic și tratament în patologia pancreatică cu indicații de rezecții parțiale din două centre universitare românești de referință, pe o perioadă determinată.

Cercetarea reprezintă o analiză a momentului, din cunoștințele noastre și din datele publicate, fiind primul demers de acest gen, ca mod de abordare și cazuistică analizată, realizând însă, în mod cert, o perspectivă personală, cu elemente discutabile și deschise completărilor, prin studii complementare și reconsiderarea tehnicilor chirurgicale și metodelor de cercetare.

CURRICULUM VITAE

Date personale:

- **Numele și prenumele:** Budișcă Ovidiu–Aurelian
- **Data și locul nașterii:** 24 iulie 1967, Timișoara, jud. Timiș
- **Naționalitatea:** română
- **Starea civilă:** căsătorit, 1copil

Activitate profesională:

- **iulie 2008 – mai 2009:** Manager, Spitalul Municipal Toplița, jud. Harghita;
- **2008 – prezent:** Medic primar chirurg, Spitalul Clinic Județean Mureș ;
- **1997 – 2008:** Medic specialist chirurg, Spitalul Clinic Județean Mureș ;
- **1993 – 1997:** Medic secundar chirurg, Spitalul Clinic Județean Mureș ;
- **1993:** Medic stagiar, Spitalul Clinic Județean Mureș.

Activitate didactică:

- **1996 – prezent:** Asistent universitar, Catedra de Chirurgie I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș.
- **1993 – 1996:** Preparator universitar, Catedra de Chirurgie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș.

Educație și formare:

- **2008:** Școala Națională de Sănătate Publică și Management Sanitar, curs Management Spitalicesc;
- **2000 – prezent:** Doctorand în Științe Medicale, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca;
- **1986 – 1992:** Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, Profil medicină generală;
- **1981 – 1985:** Liceul de Științe ale Naturii „Unirea” Târgu Mureș, Secția biologie-chimie.

Activitate științifică:

- **Prim autor:** 5 lucrări publicate în reviste de specialitate : *Clujul Medical, Revista de Medicină și Farmacie* Târgu Mureș:
 - BUDIȘCĂ O., BUD V.: Corelații morfo-funcționale în evoluția bontului pancreatic restant după duodenopancreatectomia cefalică. *Clujul Medical*, 2007, vol LXXX 4:887-893.
 - BUDIȘCĂ O., COPOTOIU C., BUD V.: Rezecții pancreatice – tehnici, rezultate. *Clujul Medical*, 2007, vol LXXX 3:660-668.
 - BUDIȘCĂ O., COPOTOIU C., BUD V., STRAT A.: Tratatamentul chirurgical al pseudochisturilor pancreatice. *Revista de Medicină și Farmacie*, Tg.Mureș, 2003, Vol.49.

- BUDIȘCĂ O., COPOTOIU C., IOANCEO A.: Tub digestiv de stress. *Revista de Medicină și Farmacie*, Târgu Mureș, 2001, vol. 47/I.
- BUDIȘCĂ O., COPOTOIU C., JERZISCHKA E., IOANCEO A.: Alegerea bolnavului pentru transplant hepatic. *Revista de Medicină și Farmacie*, Târgu Mureș, 2001, vol. 47/I.
- **Co-autor:** 5 lucrări publicate în reviste de specialitate: *Chirurgia București*, *Revista de Medicină și Farmacie Târgu Mureș*, *Revista de chirurgie toracică*:
 - COPOTOIU C., MUREȘAN A., COPOTOIU S., MOLNAR C., BUDIȘCĂ O., PĂLTINEANU B.: Tratatamentul chirurgical în pancreatita cronică: tehnică operatorie – VIDEOFILM. *Revista de Medicină și Farmacie*, Târgu Mureș, 2001, vol. 47/I.
 - MUREȘAN A., TOMA L., BUDIȘCĂ O., LATA A., SORLEA S., COTUȚIU M.: Evoluția postoperatorie precoce la bolnavii arteriopati cu intervenții de revascularizare. *Revista de Medicină și Farmacie*, Târgu Mureș, 2001, vol. 47/I.
 - M.BURUIAN, V.BUD, O.BUDIȘCĂ: Puncția-biopsie percutanată cu ghidaj computer-tomografic în diagnosticul proceselor expansive toraco-mediastino-pleuropulmonare: indicații, contraindicații, tehnică, rezultate, avantaje și dezavantaje. *Jurnalul de Chirurgie Toracică*, 1999, vol.4, nr.1:59-63.
 - BUD V., COPOTOIU C., COROȘ F., BUDIȘCĂ O., ȘERBA N.: Modificări histopatologice tardive la nivelul bontului pancreatic restant după duodenopancreatectomia cefalică. *Chirurgia*, București, 1998, 93(2):97-100.
 - BUD V., COPOTOIU C., COROȘ F., BUDIȘCĂ O., ȘERBA N.: Fistula pancreatică după duodenopancreatectomia cefalică, Incidență, importanță și particularități terapeutice, *Chirurgia*, București, 1998, 93:23-26.
- **Prim autor/co-autor:** 34 lucrări prezentate la diverse manifestări științifice și de specialitate.
- **Participant la diverse manifestări științifice de specialitate:**
 - Conferința Națională de Chirurgie, Târgu Mureș, România, 2009;
 - Congresul Național de Chirurgie, ediția a XXIV-a, Eforie Nord, România, 2008;
 - Simpozionul Secțiunii Române IASGO „Actualități în Oncologia Digestivă”, ediția a X-a, București, România, 2008;
 - Congresul Național al Asociației Române pentru Chirurgie Endoscopică și alte Tehnici Intervenționale, ediția a III-a, Timișoara, România, 2006;
 - Congresul Național de Chirurgie, ediția a XXIII-a, Băile Felix, România, 2006;
 - Simpozionul Secțiunii Române IASGO „Actualități în Chirurgia Hepato-Bilio-Pancreatică”, ediția a VII-a, București, România, 2005;
 - Sesiunea Jubiliară 75 de ani de la înființarea Institutului Oncologic „Prof. Dr. I. Chiricuță”, Cluj Napoca, România, 2004;
 - Congresul Național de Chirurgie ediția a XXII-a, Târgu Mureș – Sovata, România, 2004;
 - Simpozionul IASG „Actualități în Diagnosticul și Tratatamentul Cancerului Colorectal”, ediția a VI-a, București, România, 2004;
 - Reuniunea Chirurgilor din Moldova, ediția a XXVIII-a, Piatra Neamț, România, 2002;
 - Simpozionul de Herniologie, ediția I, Cluj Napoca, România, 2001;

- Reuniunea Chirurgilor din Moldova, ediția a XXVII-a, Piatra Neamț, România, 2001;
 - Congresul Național de Chirurgie, ediția a XX-a, Constanța, România, 2000;
 - Conferința Națională de Chirurgie Toraco-Pulmonară, ediția a II-a, Târgu Mureș, România, 1999;
 - Congresul Național de Angiologie și Chirurgie Vasculară, ediția a III-a, Cluj Napoca, România, 1999;
 - Simpozionul Național de Chirurgie, ediția a IV-a, Târgu Mureș, România, 1999.
- **Cursuri postuniversitare urmate/susținute:**
 - Curs Internațional DONORG, UMF Târgu Mureș, România, 2007 ;
 - Curs Postuniversitar „Actualități în Chirurgia Hepato-Biliară, UMF Târgu Mureș, România, 2006;
 - Curs Postuniversitar al Secțiunii Române IASGO „Actualități în Chirurgia Hepato-Bilio-Pancreatică”, București, România, 2005;
 - Curs Postuniversitar „Asistența de Urgență a Politraumatizaților cu Componenta Abdominală”, Târgu Mureș – Sovata, România, 2004;
 - Curs Postuniversitar al IASG „Actualități în Diagnosticul și Tratamentul Cancerului Colorectal”, București, România, 2004;
 - Curs Practic Postuniversitar de Microchirurgie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, România, 2004;
- **Membru în Societății Științifice și Asociații Profesionale:**
 - Societatea Română de Chirurgie (1997);
 - Asociația Română pentru Chirurgie Endoscopică și alte Tehnici Intervenționale (2004)
- **Limbi străine cunoscute:**
 - engleză (scris, citit, vorbit) ;
 - franceză (scris, citit, vorbit).

**THE „IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY
CLUJ – NAPOCA**

OVIDIU BUDIȘCĂ

Postgraduate Paper

**MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL
CORELATIONS IN REMNAND
PANCREATIC STUMP AFTER PARTIAL
PANCREATIC RESECTIONS**

- Abstract -

SCIENTIFIC LEADER

Prof. Dr. GHEORGHE FUNARIU

– 2009 –

CONTENTS

GENERAL PART

INTRODUCTION

1. ANATOMICAL ASPECTS OF HUMAN PANCREAS

- 1.1. Ontogenesis
- 1.2. The actual pancreas (as such)
- 1.3. Fixation
- 1.4. Relationships
- 1.5. Vascularisation of the pancreas
 - 1.5.1. Arterial Supply
 - 1.5.2. Venous Drainage
 - 1.5.3. Lymphatic System
- 1.6. Microcirculation
- 1.7. Nervous System

2. FINE STRUCTURE AND PANCREATIC FUNCTIONS

- 2.1. Exocrine Pancreas
 - 2.1.1. The Acinar Unit
 - 2.1.1.1. Exocytosis – Endocytosis
 - 2.1.1.2. Luminal Contents
 - 2.1.2. The Duct System
 - 2.1.2.1. Intralobular Duct System
 - 2.1.2.2. Interlobular Duct System
 - 2.1.2.3. Main Pancreatic Duct
 - 2.1.3. Acinar and Duct Cell Replication and Regeneration
 - 2.1.3.1. Modulation of Cell Replication
 - 2.1.3.2. Pancreatic Regeneration after Injury
- 2.2. Exocrine Secretion
 - 2.2.1. Composition of Exocrine Pancreatic Secretion
 - 2.2.2. Regulation of Exocrine Secretion
 - 2.2.2.1. Hormonal Control of Pancreatic Exocrine Secretion
 - 2.2.2.2. Neural Regulation of Pancreatic Exocrine Function
- 2.3. Endocrine Pancreas

3. INDICATION OF PANCREATIC RESECTIONS

- 3.1. Exocrine pancreatic cancer
- 3.2. Endocrine tumors
- 3.3. Benigne pancreatic tumors
- 3.4. Chronic Pancreatitis
- 3.5. Duodenal and Pancreatic Trauma
- 3.6. Periampullay tumors

4. PANCREATIC RESECTION. OPERATIVE PROCEDURES

- 4.1. History
- 4.2. Proximal Resections
 - 4.2.1. Standard Kausch – Whipple Pancreatoduodenectomy
 - 4.2.2. Modern Pancreaticoduodenectomy
 - 4.2.3. Radical extended Pancreaticoduodenectomy
 - 4.2.4. Pylorus-preserving Pancreaticoduodenectomy
 - 4.2.5. Duodenum-Preserving Pancreatic Head Resection (Beger)
 - 4.2.6. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey)

- 4.2.7. Resection of the Head of Pancreas with the preservation of the Duodenum, Bile Duct, and Papilla (Nagakawa)
- 4.2.8. Subtotal Pancreatectomy
- 4.3. Distal Pancreatectomy

5. PROGNOSIS AND COMPLICATIONS AFTER PANCREATIC RESECTION

- 5.1. Prognostic Factors in Pancreatic Surgery
- 5.2. Postoperative Complications
 - 5.2.1. General Complications after Pancreatic Resection
 - 5.2.2. Surgical Complications
 - 5.2.2.1. Intraabdominal Abscess
 - 5.2.2.2. Hemorrhage
 - 5.2.2.3. Pancreatic fistula
 - 5.2.2.4. Delayed gastric evacuation
- 5.3. Assessment of pancreatic functions after resection. Pancreatic Insufficiency

PERSONAL CONTRIBUTIONS

6. MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES AND REGENERATION IN CANINE

PANCREAS. EXPERIMENTAL STUDY

- 6.1. Anatomical and topographical considerations in canine pancreas
- 6.2. Hypothesis
- 6.3. Material and Methods
- 6.4. Results
- 6.5. Discussions
- 6.6. Conclusions

7. PANCREATIC RESECTIONS – CLINICAL STUDY

- 7.1. Hypothesis
 - 7.1.1. Purpose and structure of the paper
 - 7.1.2. Intent of the study
 - 7.1.3. Consideration of the study
- 7.2. Material and Methods
- 7.3. Results
 - 7.3.1. Prevalence
 - 7.3.2. Interrelations: symptomatology – postoperative complications
 - 7.3.3. Interrelations: associated diseases – postoperative complications
 - 7.3.4. Interrelations: tumor localization – postoperative complications
 - 7.3.5. Interrelations: tumor histopathology – postoperative complications
 - 7.3.6. Interrelations: tumor metastases – postoperative complications
 - 7.3.7. Interrelations: tumor invasion – postoperative complications
 - 7.3.8. Interrelations: tactic surgery – postoperative complications
 - 7.3.9. Interrelations: operator procedure – postoperative mortality
 - 7.3.10. Multivariate analysis factors involved in mortality
- 7.4. Discussions
- 7.5. Conclusions

8. MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CORELATIONS OF REMNANT PANCREATIC

STUMP AFTER PANCREATIC RESECTIONS

- 8.1. Material and Methods
- 8.2. Results
- 8.3. Discussions

- 8.3.1. Changes of the pancreatic stump
 - 8.3.2. Assessment of exocrine insufficiency
 - 8.3.3. Alteration of carbohydrate metabolism
- 8.4. Conclusions

GENERAL CONCLUSIONS

REFERENCES

Key words: Pancreatoduodenectomy, periampullary disease, pancreatico-jejunostomy, pancreatico-gastrostomy, pancreatic stump, fibrosis, complications, endocrine function, exocrine activity

Due to its deep, retroperitoneal location the pancreas remained mostly unreachable for surgeons over the time, although the conditions developed by pancreatic disease were polymorphic and severe.

Lying next to a major vascular junction, having a rich local innervation and a complex organ neighbouring, the surgical approach of the pancreas is even more difficult.

Because of a long lasting subclinical state of the disease the moment it becomes symptomatic often means non-resectability (unoperable).

The large numbers of surgical procedures regarding mainly re-establishment of biliary-pancreatic gastro-intestinal continuity reveals actually that a gold-standard procedure hasn't been reached as yet.

Postoperative results, often marked by major complications, appear similar to those of the conservative treatment, mostly in neoplastic disease. This particular aspect generated a reconsideration of the operative indications with a tendency of non-resectional approach of the pancreatic pathological entities.

The aim of this paper is to identify the morphological and functional changes that appear on the pancreatic remnant, to point out factors that favour these changes and to improve surgical techniques in order to decrease pathological changes. This would delay or even prevent exocrine and endocrine pancreatic insufficiency that occur with the pancreatic stump.

The study of these changes is really valuable in clinical practice due to an increase in the incidence of road accidents, acute and chronic pancreatitis, benign and malignant pancreatic tumors that often require surgical treatment.

The paper has two parts:

- the first one, including reference study, comprising five chapters and
- the second part, of personal research, comprising:

Experimental research. An experimental model of chronic pancreatitis due to pancreatic duct ligation, which is feasible and reproducible, was described as being the only one able to induce pancreatic fibrosis and not acute pancreatitis. Changes of the pancreatic stump both after the ductal ligation and after pancreatic resections have been emphasized.

Clinical study. Morphophysiological changes of the pancreatic remnant are better emphasized after partial pancreatectomies. The study can then easily be compared to similar cohorts from other trained centers.

Follow-up. The correlation between morphological and functional features of the pancreatic stump after partial pancreatectomies has been evaluated.

General conclusions – the synthesis of the study.

References – in the end of the paper, comprising 417 titles.

I. GENERAL PART

1. SURGICAL ANATOMY OF THE PANCREAS

Details regarding the embryology and surgical anatomy of the pancreas have been presented: ontogenesis, configuration, fixation and anatomic relationships.

As it has a central site in the abdomen, the pancreas is closely attached to major vessels that provide blood supply for both upper and lower abdominal organs. This is why we paid special attention to organ's vasculature, highlighting elements of microcirculation. Controversy regarding terminology, vascular origin and distribution has also been mentioned.

2. STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE PANCREAS.

Most recent data about anatomical structure and excretory function of the exocrine pancreas have been detailed, along with aspects regarding parenchymal regeneration, vascular supply and innervation of endocrine islets.

3. PARTIAL PANCREATECTOMIES. SURGICAL INDICATIONS

Pancreatic resections are highly complex procedures, with a long term palliative character, and an increased survival rate, being performed for pancreatic and periampullary cancers, chronic pancreatitis, some benign or low-malignancy pancreatic conditions as well as in major abdominal trauma involving duodenal or pancreatic injury.

4. PARTIAL PANCREATECTOMIES. SURGICAL TECHNIQUE

Partial pancreatic resections have been analyzed both through a hystorical view and, mostly, a pragmatcal view. Progress in the surgical technique has been gradually achieved.

The main resectional and reconstructive procedures have been mentioned in a chronological manner: standard pancreatoduodenectomy Kausch-Whipple with its latest improved versions-modern standard Whipple, radical extended pancreatico-duodenectomy, pylorus preserving pancreatico-duodenectomy, duodenum preserving pancreatico-duodenectomy and pancreatico-jejunostomy (Beger's procedure), duodenum preserving pancreatico-duodenectomy and longitudinal pancreatico-jejunostomy (Frey's procedure), cephalic pancreatic resections with preservation of the duodenum, common bile duct and ampulla (Nagakawa), subtotal pancreatectomies.

5. PANCREATIC RESECTIONS. OUTCOME. POSTOPERATIVE COMPLICATIONS.

Pancreatic resection is one of the most difficult intraabdominal operation, as complex as the pathology and diagnosis of this „hidden organ”, closely attached to major vessels that provide blood supply for both upper and lower abdominal organs. High rates of complications (18–54% in volume surgical institutions), require critical assesement of pancreatic pathology and surgical procedures in order to concentrate pancreatic resections in specialized pancreatic surgery units. Other important aspects are: surgical outcome and evaluation of postoperative pancreatic functions.

II. SPECIAL PART (PERSONAL CONTRIBUTION)

Pancreatic resection still remains the single therapeutical choice, performed for pancreatic and periampullary cancers, chronic pancreatitis, some benign or low-malignancy pancreatic conditions as well as in major abdominal trauma involving duodenal or pancreatic injury.

Assessment of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency correlated with remnant pancreatic stump after pancreatic resections, represents the aim of this study.

In this respect, we considered that an overview of morphological and functional changes in remnant pancreatic stump from both, a historical and a pragmatic viewpoint was useful, because of a lack of reports in this field. Also, the results are not comparable because of the variety of diagnostic criteria, surgical indications and results.

6. MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES AND REGENERATION IN CANINE PANCREAS. EXPERIMENTAL STUDY

In this chapter we have investigated factors involved in biological changes after pancreatic resections. The assessment of these changes is important, because of severe metabolic disturbances caused by pancreatic insufficiency. Experimental study was achieved in dogs, with certain benefits: condition of the pancreas and reduced ductal diameter which represents the factors affecting pancreaticointestinal anastomosis corresponding human pathology.

The aim of this study was to describe an experimental model of pancreatic insufficiency with a view to evaluating the complications of pancreatic surgery, within the terms of exocrine and endocrine impaired functions, related to the type of pancreaticointestinal anastomosis. Because of the soft texture of pancreatic normal tissue and reduced ductal diameter, we tried to achieve an experimental model of pancreatic fibrosis before the pancreatic resection. To that end, the following procedures should be applied: the ligation or obstruction (with Ethibloc) of pancreatic ducts with a view to inducing pancreatic fibrosis, to facilitate the pancreaticointestinal anastomosis after the pancreatico-duodenectomy.

Ductal ligation/obstruction induced rapid ischaemia and mild acute oedematous pancreatitis with fatty necrosis, especially in the head of pancreas, with elevated serum amylases, but they had normalized after 8–10 days after duct ligation. However, surgical ligation of the pancreatic duct alone has not been successful in inducing acute pancreatitis. Most laboratory animals developed chronic lesions in the pancreas characterized by atrophy and apoptosis of acinar and ductal tissue, but not significant necrosis or inflammation.

We followed up in postoperative period, the inducing of pancreatic insufficiency (level of serum glycemia, serum amylases and pancreatic elastase E1 through ELISA biochemical technique).

Pancreatic resections had been performed after a mean period of 21 days after ductal obstruction, when pancreatic fibrosis and ductal distention were obvious. Remnant pancreatic stump was reanastomosed either with the jejunum, with the stomach, or was abandoned through ligation or obstruction with Ethibloc. At 21, 45 and 60 postoperative days, the dogs were reoperated and pancreatic biopsies were taken from anastomotic region. Were analysed both degenerative (fibrous) changes and regenerative occurrences, using Ki-67 antigen and monoclonal antibodies (an immunohistochemical method) to determine the growth fraction of pancreatic cell population. The examinations were performed on formalin-fixed paraffin-embedded sections, at „Victor Babeş” National Institute for Research and Development in Pathology and Biomedical Sciences.

The results of experimental study confirm our hypothesis that pancreatic fibrosis grows slowly after ductal occlusion, with variable inflammatory tissue degree near the pancreatico-intestinal anastomosis.

In what concerns the pancreatic regeneration first a proliferation of duct intralobular cells takes place as well as of the periacini fibroblasts but at a distance, this proliferation is extremely reduced and it mainly concerns the acini cells. In the process of

pancreatic regeneration both the exocrine pancreatic tissue and the duct epithelium as well as the insular cells play an important role.

The pancreas does not regenerate itself spontaneously but a limited regeneration in time, not being able to remake the cells of normal pancreatic tissue.

7. PARTIAL PANCREATIC RESECTIONS - CLINICAL STUDY

I have performed a comparative multicentre survival survey where 265 partial pancreatic resections (proximal and distal) were performed in Surgery I Clinic of Tg. Mures and Surgery III Clinic of Cluj Napoca within 12 years (between January 1st, 1995 and December 31st, 2006).

The qualitative requirements of the study sample were observed through stratification. The survey sample was exhaustive comprising all the patients who were operated of pancreatic resections in both surgical hospitals. I have used statistic study of data, methods of descriptive and inferential statistics.

All the patients over 18 years old with partial pancreatic resections were included with their written and signed consent (of the patients/legal representatives), following at the same time the surgery indications, used surgery techniques, surgery morbidity and mortality.

The exclusion criteria of the patients of the survey were most of the time selected on the way, imposed by the maintenance of strictness and especially of the comparative analysis of the results. The patients needing other types of resections were excluded from the survey: total pancreatectomy, multivisceral resections (pancreas resections associated with total gastrectomy, colectomy or retroperitoneal tumors), or pancreatectomy resections (mesenteric superior vein, portal vein, hepatic artery or celiac trunk), as well as the patients with exploratory lapartomies.

The analysis manners of the monitored patients were detailed in the section Material and Methods, the main objective being represented by the evaluation of the correlation between the resection procedure, the structural modifications of the remaining pancreatic tissue and the degree of the pancreatic failure post surgery. From the statistic point of view we interested in many aspects characterizing the pathology with pancreatic resection indication correlated to the perioperative morbidity and mortality in order to determine the risk factors statistically significant in post operative evolutions of these patients. The descriptive study (prevalence) first made aimed a categorization of the patients study group concerning their homogeneity, classifying the following aspects:

- ✚ Annual frequency, age and sex range, geographical distribution, urban/rural;
- ✚ Clinical symptomatology, associated diseases, sensitivity and specificity of the imaging diagnosis;
- ✚ Used resection techniques, type and extent of the resection, recovery of the digestive continuity with or without pancreatic-enteric anastomosis;
- ✚ Morphological and bioptic sampling of the surgery pieces with pre- or postsurgery histological confirmation data;
- ✚ Variability of the tumor casuistic (consistency, histological origin, evolution);
- ✚ Appreciation of the tumor location and consistency (solid/cist/mixt) established during the operation;
- ✚ Appreciation of the overstepping the parenchymal/capsular area – both surgical and histopathological;
- ✚ Evaluation of visceral and adjacent vascular invasion, ganglion dissemination, the presence of metastasic dissemination;
- ✚ Post surgery complications, general mortality.

A special importance was conferred to the analytic study of the operated where the main issue focused on the debate of the following correlations:

- ✚ Symptomatology - post surgery complications;
- ✚ Associated diseases - post surgery complications;
- ✚ Tumor location - post surgery complications;
- ✚ Tumor histopathology - post surgery complications;
- ✚ Tumor metastasis - post surgery complications;
- ✚ Tumor invasion - post surgery complications;
- ✚ Surgery methods - post surgery complications;
- ✚ Surgical procedure - post surgery mortality;

The varied analysis of the involved factors in the rate of mortality as identified by the help of logistic regression tables including the evaluation of the P value returned by applying the inference test, the following risk factors significantly influencing the morbidity and pre surgery mortality in our case being: the presence of jaundice (p=0.011, OR: 5.23; 95% CI:1.45-18,92), histopathological form of cystadenocarcinoma (p=0.0308; OR:8.019; 95% CI:1.121-54,062), pancreatic fistula (p=0.002; OR: 7.04; 95% CI:1.95-25.32), intraperitoneal hemorrhage (p=0.001; OR:15.51; 95% CI: 3.02-79.58), pancreatitis stump (p=0.005; OR:14.89; 95% CI: 2.26-98.10) and systemic post operative sepsis (p=0.003; OR:8.34; 95% CI: 2.01-34.54).

Taking these steps finally generated some pertinent conclusions that were necessary to elaborate an evaluation algorithm of these cases (the greatest reported till now in Romania) for improving the management protocol:

- 📖 The studied pathology mostly affects the masculine sex, the men-women ratio being of 1.8 to 1.
- 📖 The average age of the patients was 57.62 years, mostly in the 5th to 6th decades.
- 📖 The range of patients is representative for patients from Transylvania suffering of pancreatic diseases, patients belonging to an area around the two Teaching Hospitals (Surgery I Tg. Mures, Surgery III Cluj Napoca), according to the patients addressability and accessibility.
- 📖 The sample is representative for a certain moment of the evolution of the disease namely the one when the patient needs surgery, that explaining the high frequency of complications.
- 📖 The imaging explorations used in diagnosing these patients were: the ultrasound (for all the patients) CT and ERCP, depending on the accessibility to these tests and to the complexity of the case.
- 📖 The usual lab tests are non specific for the diagnose.
- 📖 Pancreatic resections are highly complex surgical interventions being indicated in pancreatic neoplasia, as well as in the bile-duodenum-pancreatic complex, in chronic pancreatitis as well as in other benign pancreatic diseases.
- 📖 Cephalic duodenopancreatectomy comprising the removal of the gastric distal area, distal common bile duct and the duodenum-pancreatic block (resection of the pancreatic parenchyma up to the right edge of the portal vein), removal of the

pancreatic ganglions related to the tumor represents the procedure of choice in the cephalo pancreatic cancer and tumors of the periampullar area.

- 📖 During the recovery of the digestive continuity, the management towards the remaining pancreatitis stump is taken according to: the consistency of the remaining pancreatic parenchyma, diameter of the duct of Wirsung and not the least of the expertise of the surgeon.
- 📖 A friable pancreatitis stump, of low consistency, with a no dilated duct is predisposed to the occurrence of pancreatic fistula, therefore it is recommended as often as possible keeping the pancreas into the digestive circuit, preferably with the prosthetics of the main pancreatic duct, in order to delay chronic pancreatitis of the remaining stump and the diabetes mellitus as a secondary disease.
- 📖 The numerous recovery techniques for the pancreatic/digestive continuity demonstrates that the ideal method has not been found yet, the main concern of the surgery being the prevention of early post surgery complications.
- 📖 The pancreatic-gastric anastomosis (Wirsung – gastric), is a safer technique of anastomosis with a lower morbidity and mortality than traditional pancreatic jejunum anastomosis.
- 📖 The number of patients with post surgery complication was 111 (41.89%). 35.14% had general complications and 64.86% local complications.
- 📖 Analyzing the complications, we notice that all the complications of pancreatic surgery were present, even the most rare such as: intestinal occlusion, thrombosis of portal vein, duodenum stenosis.
- 📖 The pancreatic fistula is the most frequent complication after the cephalic pancreatoduodenectomy (in our survey it occurred to 27 patients with a 10.19% rate and consecutive mortality of 18.52%), being followed by sepsis, haemorrhagic accidents and pancreatitis of the remaining stump.
- 📖 A considerable percent of the complications specific to the resectional surgery of the pancreas (anastomosis fistulae, the pancreatitis of the stump, haemorrhagic accidents), evolved to septic conditions, increasing the number of revision surgery and the rate of mortality of these patients.
- 📖 30 patients were operated again (11.32%) and there were 15 deaths (50%).
- 📖 The average length of hospitalization in the sample group was 18 days. This was influenced by the post surgery complications and consecutive revision surgery the days of hospitalization being prolonged in the case of these patients.
- 📖 Post surgery mortality (10.57%) was significantly influenced ($p < 0.05$) by the presence of pre-surgery jaundice, the histological type of the tumor as well as the post surgery complications: anastomosis fistula, haemorrhagic accidents, pancreatitis of the stump and intra-abdominal septic conditions.

8. MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CORELATIONS OF THE REMNANT PANCREATIC STUMP AFTER PARTIAL PANCREATIC RESECTION

The cephalic pancreatoduodenectomy is being used since the beginning of the last century. The procedure has become common for a large scale of benign and malignant diseases of the pancreas and of the periampullar area. Despite of the latest improvements of surgery techniques and post surgery management the pancreas resection surgery is associated with a high rate of post surgical complications. Even if the post surgery

mortality was lower in the large centres under 5%, the morbidity continues to remain high, with rates from 20% to 40%, the pancreatic digestive anastomosis seems to be crucial in these complex surgeries, its rupture increasing the mortality and morbidity by further occurrence of acute pancreatitis, haemorrhagic in the large adjacent blood vessels, of peritonitis and sepsis. In order to reduce the rate of pancreatic post resectional fistula, over the time there were developed a variety of surgical procedures aiming at the management of the remaining pancreas. One of these is represented by the use of pancreato-gastric anastomosis replacing the pancreas jejunum anastomosis.

In this chapter the late results following the partial pancreatic resections are analyzed according to the type of the pancreas enteric made, by analyzing a sub group made up of living patients at the moment of investigation.

The results of our survey demonstrate that not depending on the pathology and the used surgical procedure, in time, the exocrine pancreatic function depreciates progressively as the pancreatic exocrine tissue is destroyed being replaced by fibro tissue. The alterations of the duct system may also play an important role in deteriorating the exocrine function probably by lowering the secretion of pancreatic enzymes.

The exocrine pancreatic failure with mal-digestion leads in time to a malnutrition that may have an important impact over the prognosis. That is why the treatment of oral enzymatic substitution is of a great importance not only to reduce the steatorrhea characteristic to these patients.

The occurrence of postoperative diabetes depends on the proportion of the resection, the distal or cephalic localization as well as the state of the remaining pancreatic parenchyma. During the following post-surgery condition, the risk of hypoglycemia is bigger than in the case of total pancreatectomy; administering the somatostatin diminishes the release of glucagon – responsible for high levels of sugar in blood of the early days after the operation (the so-called the “security hyperglycemia”). The maintenance of longer periods of the “security hyperglycemia” risks to destroy the remaining insular cells by the so-called effect of “glucotoxicity” – hyperglycemia by itself – being able to diminish the secretion of endogen insulin. These characteristics are due both to the lack of pancreatic glucagon – a very important hormone in the processes of gluconeogenesis and glycogenesis and in the post surgery exocrine failure. The evaluation and especially the treatment of this form of post-surgery diabetes is difficult – implying the correctness of the malabsorption processes as well as small, controlled doses of insulin. Even if the diabetes is properly controlled, it alters the quality of life of these patients.

In conclusion, this thesis proposed and realized an evaluation of the correlation between the resection procedure, structural modification of remaining pancreatic tissue and the degree of post surgery pancreatic failure, on a significant number of patients allowing the statistic inference to general population.

Almost 100 years after the first resection total of the head of the pancreas the surgical excision of this “hidden organ” is still entailed by the limitations of radical resections, the major complications of pancreatic fistula as well as the degenerative changes of the remaining pancreatic stump, followed by irreversible alterations of the homeostasis of these patients.

Radical pancreatic resection is possible for a small number of patients with pancreatic, ampullar, duodenal and distal common bile duct carcinoma, representing only a palliative procedure in the long run, with a significant increase in survival rates.

The cephalic pancreatoduodenectomy comprising the removal of gastric distal part, distal common bile duct and duodenum-pancreatic block (resection of the pancreatic parenchyma up to the right edge of portal vein), removal of the pancreatic ganglions related to the tumor represents the election procedure in the cephalo pancreatic cancer and tumors of the periampullar area.

During the recovery of the digestive continuity, the attitude towards the remaining pancreatitis stump is taken according to: the consistency of the remaining pancreatic parenchyma, diameter of the duct of Wirsung and not the least of the expertise of the surgeon.

It is necessary to perform a pancreatico-jejunal or pancreatico-gastric anastomosis in order to maintain as long as possible the permeability of Wirsung duct and to avoid the occurrence of chronic pancreatitis the latter being followed by progressive loss of structure and function of exocrine and endocrine gland tissue. It is preferable to perform prosthetics of the pancreatic-digestive anastomosis as another prophylaxis of the pancreatic failure.

The most frequent surgeries were the pancreatico-jejunostomie, for 51.57% of patients and the pancreaticogastrostomy, for 45.33% of cases, the remaining of 3.1% being represented by obstruction of the duct. Note the fact that if during the first period of the survey, mounting of the pancreatic-jejunum were predominant, within the last years there has a quite obvious preference for pancreatic-gastric anastomosis.

The pancreatico-gastric anastomosis (Wirsung-gastric) is a safe technique with a lower morbidity and mortality than the traditional pancreatico-jejunal anastomosis both to lab tested animals and to humans.

The pancreatic fistula represents the most frequent and refutable complication in the proximal and distal pancreatic resections followed by haemorrhagic accidents, pancreatitis of the remaining stump. Intra-abdominal septic conditions coming from local specific complications (anastomotic fistulae, post surgery pancreatitis), represented the most frequent general complications among these patients.

The cephalic pancreatoduodenectomy often reveals a latent steatorrhea, pancreatic exocrine sub-clinic failure, becoming active after the surgery as it was demonstrated by the reduction of amylases levels in the pancreatic enzyme.

In the evolution of the patients who undertook cephalic pancreatoduodenectomy a conjunctive reorganization of the remaining pancreatic stump takes place, with an evolution to chronic pancreatitis. This implacable deterioration is not affected by any of the surgical procedure.

Imaging explorations (echography and CT) of the remaining pancreatic stump reveal, without exception modifications of chronic pancreatitis. The CT exam with contrast substance allows the obtaining of important details on the contour, structure and pancreatic area and it demonstrates the existence of chronic pancreatitis of the remaining stump. The pancreatography by IMR has been recently used in order for a precise evaluation of the remaining pancreatic stump and of its exocrine function.

The cephalic pancreatoduodenectomy may be a crucial factor in the occurrence of diabetes to patients with chronic pancreatitis or even to those with undamaged pancreas at the moment of the surgery as a consequence of remaining stump degenerative lesions.

Although several other issues still need to be tackled, this research has the advantage of being a monographic analysis focusing on the diagnosis and treatment of pancreatic pathology in two well know Romanian teaching hospitals over a limited time period.

The research is an analysis of current issues based on our knowledge and available published data. As far as we are aware it represents the first research of this type in terms of approach and studied cases. However, it includes a personal perspective and debatable elements and it is open further complementary research, able to review surgical techniques and research methods.

CURRICULUM VITAE

Personal data:

- **Name:** Budișcă Ovidiu Aurelian;
- **Date and place of the birth:** 24 iulie 1967, Timișoara, Timiș County;
- **Nationality:** Romanian;
- **Status:** married, with 1 child.

Professional activities:

- **July 2008 – May 2009:** Manager, Municipal Hospital Toplița, Harghita County;
- **1997 – until present:** Specialist in Surgery, Emergency County Hospital Mureș ;
- **1994 – 1997:** Residency in General Surgery, Emergency County Hospital Mureș ;
- **1993 – 1994:** Trainee(Junior) Doctor, Emergency County Hospital Mureș.

Academic activities:

- **1996 – to present:** Assistant Professor, First Department of Surgery, University of Medicine and Pharmacy, Târgu Mureș;
- **1993 – 1996:** Assistant in General Surgery, First Department of Surgery, University of Medicine and Pharmacy, Târgu Mureș.

Education and medical degree:

- **2008:** National School of Public Health and Sanitary Management, Hospital Management Course;
- **2000 – to present:** Post-graduate of Medical Science at the „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca;
- **1986 – 1992:** University of Medicine and Pharmacy Târgu Mureș, General Medicine Profile;
- **1981 – 1985:** High-school of Natural Sciences „Unirea” Târgu Mureș, Biology-Chemistry Profile.

Scientific activities:

- **First author:** 5 papers published in: *Clujul Medical*, and *Revista de Medicină și Farmacie* Târgu Mureș:
 - BUDIȘCĂ O., BUD V.: Functional and Morphological Correlations in the Evolution of Pancreatic Remnant After Pancreaticoduodenectomy. *Clujul Medical*, 2007, vol LXXX 4:887-893.
 - BUDIȘCĂ O., COPOTOIU C., BUD V.: Pancreatic Resection – Operative Procedures, Results. *Clujul Medical*, 2007, vol LXXX 3:660-668.
 - BUDIȘCĂ O., COPOTOIU C., BUD V., STRAT A.: Surgical Treatment in pancreatic Pseudocysts. *Revista de Medicină și Farmacie*, Tg.Mureș, 2003, Vol.49.
 - BUDIȘCĂ O., COPOTOIU C., IOANCIO A.: The Digestive Tract of Stress. *Revista de Medicină și Farmacie*, Târgu Mureș, 2001, vol. 47/I.

- BUDIȘCĂ O., COPOTOIU C., JERZICKA E.: Patient Selection for Liver Transplant. *Revista de Medicină și Farmacie*, Târgu Mureș, 2001, vol. 47/I.
- **Co-author:** 5 papers published in : *Chirurgia București*, *Revista de Medicină și Farmacie Târgu Mureș* and *Jurnalul de chirurgie toracică*:
 - COPOTOIU C., MUREȘAN A., COPOTOIU S., MOLNAR C., BUDIȘCĂ O., PĂLTINEANU B.: The Operative Surgical Treatment in Chronic Pancreatitis: VIDEOFILM. *Revista de Medicină și Farmacie*, Târgu Mureș, 2001, vol. 47/I.
 - MUREȘAN A., TOMA L., BUDIȘCĂ O., LATA A., SORLEA S., COTUȚIU M.: Postoperative Evolution in Patients after Revascularization Procedure. *Revista de Medicină și Farmacie*, Târgu Mureș, 2001, vol. 47/I.
 - M.BURUIAN, V.BUD, O.BUDIȘCĂ: Transcutanate CT Guided Fine Needle Biopsy in the Diagnosis of Mediastine and Pleuropulmonar Diseases. *Jurnalul de Chirurgie Toracică*, 1999, vol.4, nr.1:59-63.
 - BUD V., COPOTOIU C., COROȘ F., BUDIȘCĂ O., ȘERBA N.: Histopatological Changes of Remnant Pancreatic Stump after Cephalic Duodenopancreatectomy. *Chirurgia*, București, 1998, 93(2):97-100.
 - BUD V., COPOTOIU C., COROȘ F., BUDIȘCĂ O., ȘERBA N.: Pancreatic Fistula after Cephalic Duodenopancreatectomy. Incidence, Importance and the Therapeutic Features. *Chirurgia*, București, 1998, 93:23-26.
- **First author/co-author:** 34 papers sustained at national symposium or scientific manifestation. I have referred a number of work (diploma paper) by 16 medical student degree.
- **Participant at the following congresses, conferences and national symposia:**
 - The National Conference of Surgery, Târgu Mureș, Romania, 2009;
 - The XXIVth National Congress of Surgery, Eforie Nord, Romania, 2008;
 - The 10th Symposium of the Romanian Chapter of IASGO, „Recent Advances in Digestive Oncology”, Bucharest, Romania, 2008;
 - The 3rd National Congress of Romanian Association for Endoscopic Surgery and other interventional techniques, Timișoara, Romania, 2006;
 - The XXIIIrd National Congress of Surgery, Băile Felix, Romania, 2006;
 - The First International Humboldt Workshop on Surgical Research, Bucharest, Romania, 2005.
 - The VIIth Symposium of the Romanian Section of IASG „Recent Advances in Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery and Liver Transplant”, Bucharest, Romania, 2005;
 - The 75th Jubilee Session at the establishment of „Prof. Dr. I. Chiricuță” Oncology Institute, Cluj Napoca, Romania, 2004;
 - The XXIInd National Congress of Surgery, Târgu Mureș – Sovata, Romania, 2004;
 - The VIth Symposium of the Romanian Section of IASG „Recent Advances in Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer”, Bucharest, Romania, 2004;
 - The first Symposium of Herniology, Cluj Napoca, Romania, 2001;
 - The XXth National Congress of Surgery, Constanța, Romania, 2000;
 - The 2nd National Conference of Toracic Surgery, Târgu Mureș, Romania, 1999;
 - The 3rd National Congress of Angiology and Vascular Surgery, Cluj Napoca, Romania, 1999;

- The IVth National Symposium of Surgery, Târgu Mureș, Romania, 1999.
- **Postgraduate course:**
 - International Course DONORG, University of Medicine and Pharmacy, Târgu Mureș, Romania, 2007 ;
 - Postgraduate Course „Recent Advances in Hepato-Biliary Surgery, University of Medicine and Pharmacy, Târgu Mureș, Romania, 2006;
 - Postgraduate Course of the Romanian Chapter of IASGO „Recent Advances in Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery and Liver Transplant”, Bucharest, Romania, 2005;
 - Postgraduate Course and The First International Humboldt Workshop on Surgical Research „Intra-abdominal Sepsis: Unresolved issues”, Bucharest, Romania, 2005.
 - Postgraduate Course „Emergency Assessment of Abdominal Blunt Trauma in Critical Trauma Patients”, Târgu Mureș – Sovata, Romania, 2004;
 - Postgraduate Course IASGO „Recent Advances in Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer”, Bucharest, Romania, 2004;
 - Basic Practical Course in Microsurgery, „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca, Romania, 2004.
- **Member in the Society of Scientists and Professional Association:**
 - Romanian Surgical Society (1997);
 - Romanian Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Tehniques (2004).
- **Languages spoken:**
 - English (fluent) ;
 - French (fluent).