

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Impactul stressului chirurgical asupra morbidității și mortalității în rezecțiile hepatice, pancreatice și gastrice

Doctorand **Alexandru Munteanu**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Cornel Iancu**

Cluj-Napoca 2019



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Reacția la stressul chirurgical	17
1.1. Răspunsul endocrin la intervenția chirurgicală	17
1.1.1. Sechelele metabolice ale răspunsului endocrin	17
1.2. Activarea răspunsului de stress	18
1.2.1. Citokinele	18
1.3. Interacțiunea sistem imun-sistem neuroendocrin	19
1.3.1. Rolul citokinelor mai frecvent utilizate ca markeri ai stressului chirurgical	19
1.4. Intervențiile chirurgicale minim invazive	20
1.5. Stressul și evoluția postoperatorie	21
2. Stressul chirurgical în chirurgia pancreatică	23
3. Rolul interleukinei-8 serice în rezecțiile hepatice	25
4. Rolul citokinelor în evaluarea stressului chirurgical în chirurgia gastrică	29
4.1. Stressul chirurgical și caracterul invaziv al intervenției	29
4.2. Stressul chirurgical și amploarea intervenției chirurgicale	29
5. Complicațiile chirurgiei gastrointestinale majore	33
6. Hipoalbuminemia și hipoproteinemia postoperatorie, cauze și efecte	35
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	39
2. Studiul 1: Evaluarea markerilor imunologici de stress chirurgical la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru cancere pancreatice, hepatice și gastrice	41
2.1. Introducere	41
2.2. Ipoteza de lucru/obiective	42
2.3. Material și metodă	42
2.4. Rezultate	43
2.5. Discuții	51
2.6. Concluzii	53
3. Studiul 2: Impactul stressului chirurgical și al albuminelor și proteinelor totale serice cu valori scăzute perioperator asupra morbidității și mortalității în chirurgia cancerului gastric	55
3.1. Introducere	55
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	56
3.3. Material și metodă	56
3.4. Rezultate	57
3.5. Discuții	73
3.6. Concluzii	73
4. Studiul 3: Impactul stressului chirurgical și al albuminelor și	75

proteinelor totale serice cu valori scăzute perioperator asupra morbidității și mortalității în chirurgia cancerului pancreatic	
4.1. Introducere	75
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	76
4.3. Material și metodă	76
4.4. Rezultate	77
4.5. Discuții	92
4.6. Concluzii (eventual)	93
5. Concluzii generale	95
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	97
REFERINȚE	99

Cuvinte cheie: stress chirurgical, interleukine, markeri imunologici și biomorali, morbiditate, mortalitate, chirurgie oncologică gastrică, hepatică, pancreatică.

INTRODUCERE

Răspunsul gazdei la agresiune, fie ea chirurgicală, traumatică sau infecțioasă, este caracterizat prin diverse modificări endocrine, metabolice și imunologice. Conceptul de raspuns imun la agresiune înseamnă dinamica reunită a alterărilor neuroandocrine, imunologice și metabolice, specifice pacientului supus agresiunii.

Răspunsul imun la agresiune este specific fiecărui individ. Cu toate acestea, se pot stabili factori care influențează reacția unui organism la trauma, fie aceasta chirurgicală sau de altă natură. Factori majori sunt vârsta, importanța agresiunii, natura și complexitatea acesteia, durata acesteia, patologia asociată, etc.

Acest studiu cercetează răspunsul imun la agresiune, cuantifică reacția organismului la diverse intervenții chirurgicale majore oncologice și încercă de a stabili o legătură între amploarea stressului (post)chirurgical și evoluția imediată a pacientului supus intervenției, sub aspectul morbidității și mortalității.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1: Evaluarea markerilor imunologici de stress chirurgical la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru cancere pancreatice, hepatice și gastrice

Obiective

Obiectivele prezentului studiu au fost reprezentate de: i) evaluarea modificărilor perioperatorii a titrului markerilor de stress chirurgical (IL-6, IL-10 și CRP) pentru fiecare tip de cancer menționat; ii) de a verifica dacă nivelul sangvin preoperator al markerilor de stress chirurgical poate să prezică instalarea complicațiilor și a deceselor la pacienții ce suferă de cancere ale organelor digestive; iii) de a stabili dacă nivelele acestor markeri ai stressului chirurgical pot să reprezinte factori de risc pentru complicațiile postoperatorii și deces.

Material și metodă

Studiul a inclus 85 de pacienți tratați în Clinica Chirurgie III din cadrul Institutului de Gastroenterologie și Hepatologie "Octavian Fodor" din Cluj-Napoca, România.

Pacienții au fost subîmpărțiți în trei categorii: pacienți cu cancer gastric, pacienți cu tumori hepatice și pacienți cu neoplasme pancreatice. Numai pacienții care au suferit intervenții chirurgicale cu viză curativă au fost incluși în acest studiu, câtă vreme pacienții cupuși intervențiilor chirurgicale paliative, au fost excluși. Astfel, am cercetat 28 de cazuri de cancer pancreatic, 21 de pacienți cu tumori hepatice și 36 de cazuri de cancer gastric. Pentru fiecare pacient din fiecare din cele 3 grupuri, s-au analizat următoarele date: sexul, vârsta, durata spitalizării în zile, diagnosticul, tipul de intervenție la care au fost supuși pacienții, durata intervenției, pierderile sangvine, complicațiile postoperatorii locale, complicațiile generale, tipul managementului complicațiilor (chirurgical sau conservativ), nivelele plasmatiche ale IL-6, IL-10, albumina serică și CRP. De asemenea, am înregistrat decesele suferite de aceste tipuri de pacienți, ce au survenit în decursul internării.

Analiza statistică s-a realizat cu ajutorul Advanced Software Environment for Statistical Computing and Graphics, R version 3/2/4 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Rezultate

Cu privire la impactul postoperator al valorilor markerilor de stress studiați asupra complicațiilor postoperatorii, analiza univariabilă a constatat faptul că un nivel mai ridicat de albumină serică, s-a asociat cu un risc mai scăzut de complicații postoperatorii, în timp ce valorile crescute ale CRP au avut tendința de a se asocia cu complicațiile. Modelul multivariabil a arătat ca numai valorile crescute ale IL-10 plasmatiche reprezintă un factor de risc independent pentru complicații. Influența markerilor de stress postoperator studiați prin analiză univariabilă au relevat faptul că valorile ridicate ale CRP s-au asociat cu un risc crescut de deces postoperator.

Concluzii

Nivelul citokinelor și CRP se modifică în timp, indiferent de tipul de cancer, modificările datorându-se diferențelor semnificative în concentrațiile serice/plasmatiche ale acestora. În al doilea rând, valorile ridicate preoperator a CRP s-au asociat cu un risc crescut de a dezvolta complicații postoperatorii. IL-10 și CRP sunt factori independenți de risc pentru morbiditate în perioada imediat postoperatorie. Valori crescute ale anumitor markeri ca CRP s-au asociat cu riscul de deces în perioada imediat postoperatorie.

Studiul 2: Impactul stressului chirurgical și al albuminelor și proteinelor totale serice cu valori scăzute perioperator asupra morbidității și mortalității în chirurgia cancerului gastric

Obiective

Aprecierea legăturii între valorile albuminelor și proteinelor totale atât în pre- cât și în postoperator, la pacienți cu tumori gastrice și valoarea lor de predictor pentru incidența complicațiilor postoperatorii precece.

Material și metodă

Studiul este retrospectiv, de cohortă cu privire la pacienții cu cancer gastric, internați și operați în Clinica Chirurgie III, din cadrul Institutului de Gastroenterologie și Hepatologie „Octavia Fodor” din Cluj. Au fost incluși în studiu numai pacienții deja prezenți în baza de date a clinicii cărora li s-au determinat valorile

albuminei și ale proteinelor totale atât înainte, cât și după (prima zi postoperator) intervenția chirurgicală. Numărul final de cazuri a fost de 195. Pacienții au avut vârste cuprinse între 21 și 88 de ani, cu media de 64 ani. S-au analizat următoarele variabile: complicațiile hemoragice, fistulele de bont duodenal, fistula anastomotică, abcesele intraabdominale, eviscerațiile, supurațiile de plagă și complicațiile generale, decesele, valorile preoperatorii și postoperatorii ale albuminei și proteinelor totale. Pentru analiza statistică, am utilizat programul IBM SPSS, versiunea 10.

Rezultate

Am descoperit că valorile scăzute ale albuminei serice (~4.01 mg/dL) în preoperator, ar putea prezice posibila instalare a unei fistule anastomotice, apariția complicațiilor generale, supurațiile de plagă și riscul de reintervenție.

În postoperator, poate fi de asemenea utilă determinarea valorilor albuminei serice la pacienții gastrectomizați. Studiul nostru a aratat faptul că pacienții cu albumina serică mai scăzută (<2.89 mg/dL) și valori ale proteinelor totale mai reduse (<5.14 mg/dL) în prima zi postoperator, prezintă un risc mai crescut de deces în perioada postoperatorie. Analiza ROC a aratat o valoare predictivă ridicată pentru valorile proteinelor totale în postoperator pentru supurații de plagă, deces precoce postoperator, fistule de bont duodenal și riscul de reintervenții în vederea soluționării acestor complicații.

Valorile albuminei serice și a proteinelor totale pot fi utile de asemenea pentru studiul impactului stresului chirurgical asupra pacienților supuși gastrectomiilor pentru neoplazii.

Concluzii

Am reușit să demonstrăm faptul că proteinele totale și albuminele serice, cuantificate atât în pre-cât și în postoperator, au o reală valoare adjuvantă în profilaxia complicațiilor postoperatorii pentru pacienții cu intervenții oncologice gastrice, având de asemenea rol de markeri ai stresului chirurgical.

Studiul 3: Impactul stresului chirurgical și al albuminelor și proteinelor totale serice cu valori scăzute perioperator asupra morbidității și mortalității în chirurgia cancerului pancreatic

Obiective

Cercetarea conexiunii dintre albumina serică și proteinele totale determinate atât pre- cât și postoperator pentru pacienții cu cancer pancreatic, supuși rezecțiilor pancreatice cu intenție de radicalitate și complicațiile și/sau decesele survenite în perioada imediat postoperatorie.

Material și metodă

Studiul actual este un studiu retrospectiv, de cohortă cu privire la pacienții cu cancer pancreatic, internați și operați în Clinica Chirurgie III, din cadrul Institutului de Gastroenterologie și Hepatologie „Octavian Fodor”. Am selecționat pacienții cărora li s-au recoltat valorile albuminei și ale proteinelor totale atât înainte, cât și după intervenția chirurgicală, numărul final de cazuri fiind de 104. Pacienții au avut vârste cuprinse între 32 și 81 de ani, cu media de 56 ani. Pentru analiza statistică, am utilizat programul IBM SPSS, versiunea 10.

Rezultate

Pentru fistulele de bont duodenal, fistulele biliare, fistulele digestive, fistulele de bont pancreatic, supurațiile de plagă și pentru absența completă a complicațiilor, studiul statistic al loturilor nu a relevat diferențe cu semnificație statistică pentru nici unul dintre parametrii urmăriți. Valori mai scăzute ale albuminei sau proteinelor totale în preoperator, nu par să influențeze negativ evoluția pacienților post rezecții pancreatice, cu privire la complicațiile postoperatorii mai sus menționate. (Testele utilizate: Student și Mann-Whitney)

Pacienții care au suferit complicații hemoragice după intervenții pancreatice oncologice, au prezentat în prima zi postoperator valori semnificativ mai scăzute ale proteinelor totale și ale albuminei serice, în comparație cu cei fără hemoragii. (valorile medii pentru proteinele totale: 4 mg/dL vs. 5.13 mg/dL, $p=0.001$ și valorile medii pentru albumina serică: 2.42 mg/dL vs. 2.98 mg/dL. Testul Student s-a aplicat pentru ambele variabile).

Abcesele intraabdominale, post rezecții pancreatice, au prezentat o incidență crescută la pacienții cu valori mai reduse ale albuminei serice în preoperator. Această diferență având semnificație statistică (valori medii: 4 mg/dL vs. 4.65 mg/dL, $p=0.033$, testul Student).

Atât proteinele totale cât și albumina serică determinate în prima zi postoperator, pot avea valori scăzute la pacienții cu rezecții pancreatice care au suferit complicații generale, comparativ cu cei care nu au avut aceste complicații. Testul Student a furnizat o valoare $p=0.033$ în cazul proteinelor totale (valori medii: 4.77 mg/dL vs. 5.16 mg/dL) și $p=0.001$ în cazul albuminei serice (valori medii: 2.66 mg/dL vs. 3.04 mg/dL).

Decesele pacienților cu tumori pancreatice, operați, par să fie influențate de valori scăzute ale albuminei serice în preoperator, diferență cu semnificație statistică. (valori medii: 3.5 mg/dL vs. 4.07 mg/dL, $p=0.009$, testul Student).

Tentativa de a utiliza proteinele totale și albuminele ca markeri ai stressului chirurgical și de a încerca să cuantificăm stressul chirurgical, indirect, cu ajutorul lor, a dus la următoarele afirmații cu privire la intervențiile chirurgicale pancreatice studiate: pacienții pentru care s-a practicat duodenopancreatectomia cefalică (DPC), au avut durată a spitalizării mai îndelungată, comparativ cu pacienții care au suferit alte tipuri de rezecții (medii: 23.16 zile vs. 11.57 zile, $p=0.0001$, testul Mann-Whitney). (106) De asemenea, durata acestei intervenții a fost cea mai lungă spre deosebire de alte intervenții (medii: 265.94 min vs. 170 min, $p=0.001$ testul Mann-Whitney). Valorile proteinelor totale „pierdute” intraoperator pentru DPC sunt mai importante decât în cazul altor operații (valori medii: 1.88 mg/dL vs. 1.5 mg/dL, $p=0.048$, testul Student). Albumina serică din prima zi postoperator este de asemenea redusă la pacienții cu DPC, rezultat cu semnificație statistică (valori medii: 2.9 mg/dL vs. 3.3 mg/dL, $p=0.003$, testul Student). În cazul splenopancreatectomiei corporeo-caudale, proteinele totale din prima zi postoperator vor fi mai scăzute decât în cazul altor tipuri de rezecție pancreatică.

Concluzii

Valorile mai scăzute ale proteinelor totale determinate în prima zi postoperator, ar putea să atragă atenția medicului asupra clinicii acestor pacienți, în vederea depistării precoce a unor complicații hemoragice sau generale-sistemice, mai ales în cazul pacienților supuși splenopancreatectomiilor corporeo-caudale. De asemenea, valorile reduse ale albuminei serice din prima zi postoperator, poate să orienteze clinicianul în managementul mai complex, multimodal, al acestor pacienți.

Concluzii generale

Impactul stressului chirurgical în operații de anvergură la pacienți cu patologie oncologică digestivă, a fost evaluat prin prisma unor markeri imunologici (IL-6, IL-10, CRP) și bio-umoralii (proteinele totale, albuminemie).

- Nivelul citokinelor și CRP se modifică în timp, indiferent de tipul de cancer, existând diferențe semnificative statistic între concentrațiile serice/plasmatică ale acestora între prima zi postoperator și baseline.
- Valorile ridicate preoperator a CRP s-au asociat cu un risc crescut de a dezvolta complicații postoperatorii.
- IL-10 și CRP sunt factori independenți de risc pentru morbiditate în perioada imediat postoperatorie.
- Valori crescute ale anumitor markeri ca CRP, s-au asociat cu riscul de deces în perioada imediat postoperatorie. Dar nici unul dintre parametrii studiați nu au fost factori independenți de prognostic pentru deces.
- Cu privire la impactul markerilor de stress postoperator studiați asupra instalării timpurii a complicațiilor postoperatorii, valorile crescute ale albuminei serice se pot corela cu o incidență mai scăzută a complicațiilor.
- Din setul de markeri studiați, numai IL-10 poate fi utilizată ca factor de risc independent pentru complicațiile postoperatorii precoce.

- Proteinele totale și albuminele serice, cuantificate atât în pre- cât și în postoperator, au o reală valoare adjuvantă în profilaxia complicațiilor postoperatorii pentru pacienții cu intervenții oncologice gastrice, având de asemenea rol de markeri ai stressului chirurgical.
- Valorile mai scăzute ale proteinelor totale determinate în prima zi postoperator, ar putea să atragă atenția medicului asupra clinicii pacienților cu tumori digestive, supuși intervențiilor cu viză curativă, în vederea depistării precoce a unor complicații hemoragice sau generale-sistemice, mai ales în cazul pacienților supuși splenopancreatectomiilor corporeo-caudale.
- Valorile reduse ale albuminei serice din prima zi postoperator, pot să orienteze clinicianul în managementul mai complex, multimodal, al acestor pacienți, deoarece valorile scăzute se corelează cu o rată crescută a complicațiilor și deceselor postoperatorii.
- Interleukinele 6, 10, CRP, albumina și proteinele totale, pot fi utile ca adjuvant în activitatea clinică zilnică, mai ales în cazul pacienților supuși atât unei patologii severe, cu prognostic în orice caz, rezervat. Intervențiile cu viză curativă care se practică în aceste cazuri, atacă suplimentar rezerva biologică a unui organism deja carentat, dar reprezintă singura șansă de vindecare pentru marea majoritate a acestor pacienți.

Originalitatea tezei

- În capitolul 2, în primul studiu, suntem singurii cercetători care au studiat legătura dintre IL-6, IL-10 și CRP din postoperator cu decesele precoce pentru pacienții supuși rezecțiilor cu viză curativă pentru tumori pancreatice, hepatice și gastrice.
- În același prim studiu, menționăm faptul că nu am întâlnit în literatura studiată lucrări care să analizeze evoluția postoperatorie precoce, prin intermediul interleukinelor și/sau CRP, pentru un lot compus din 3 categorii deosebite de cazuri (cancer pancreatic, hepatic și gastric).
- Studiile retrospective din capitolele 3 și 4, tratează albuminemia și valoarea proteinelor totale serice recoltate în pre- dar mai ales în postoperator, ca pe adevărați markeri ai stressului chirurgical.
- În studiile 3 și 4, sunt analizate implicațiile valorilor albuminei și proteinelor totale recoltate în postoperator, cu privire la mortalitatea și morbiditatea din chirurgia oncologică a pancreasului, ficatului și stomacului.

SUMMARY OF THE DOCTORATE THESIS

**The Impact of Surgical Stress Upon Postoperative Morbidity
and Mortality in Hepatic, Pancreatic and Gastric Resections**

PhD **Alexandru Munteanu**

PhD supervisor Prof.dr. **Cornel Iancu**

Cluj-Napoca 2019

CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATUS OF KNOW sterios	
1. Reaction to surgical stress	17
1.1. Endocrine response to surgery	17
1.1.1. The metabolic sequelae of the endocrine response	17
1.2. Activating stress response	18
1.2.1. Cytokines	18
1.3. Neuroendocrine-immune system interactions	19
1.3.1. The role of cytokines most commonly used as markers of surgical stress	19
1.4. Minimally invasive surgical interventions	20
1.5. Stress and postoperative development	21
2. Surgical stress in pancreatic surgery	2. 3
3. The role of serum interleukin-8 in liver resections	25
4. The role of cytokines in the assessment of surgical stress in gastric surgery	29
4.1. Surgical stress and invasive character of the intervention	29
4.2. Surgical stress and extent of surgery	29
5. Complications of major gastrointestinal surgery	33
6. Hypoalbuminemia and postoperative hypoproteinemia, causes and effects	35
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis / objectives	39
2. Study 1: Evaluation of immunological markers of surgical stress in patients undergoing surgery for pancreatic, hepatic and gastric cancers	41
2.1. Introduction	41
2.2. Working hypothesis / objectives	42
2.3. Material and method	42
2.4. Results	43
2.5. discussions	51
2.6. conclusions	53
3. Study 2: The Impact of Surgical Stress and Allergies and Whole Serum Proteins with Perioperative Low Values on Morbidity and Mortality in Gastric Cancer	55
3.1. Introduction	55
3.2. Working hypothesis / objectives	56
3.3. Material and method	56
3.4. Results	57
3.5. discussions	73
3.6. conclusions	73

4. Study 3: The Impact of surgical stress and serum total albumin and protein with low perioperative values on morbidity and mortality in pancreatic cancer surgery	75
4.1. Introduction	75
4.2. Working hypothesis / objectives	76
4.3. Material and method	76
4.4. Results	77
4.5. discussions	92
4.6. Conclusions (eventually)	93
5. General conclusions	95
6. Originality and innovative contributions of the thesis	97
REFERENCES	99

With key words : surgical stress, interleuk holds, immunological markers , morbidity, mortality, oncological surgery, gastric, liver, pancreatic.

INTRODUCTION

The host's response to aggression, whether surgical, traumatic or infectious, is characterized by various endocrine, metabolic and immunological changes. The concept of immune response to aggression means the combined dynamics of neuroendocrine, immunological and metabolic alterations specific to the patient.

The immune response to aggression is specific to each individual. However, factors that influence a body's response to trauma, whether surgical or otherwise, can be identified. Major factors are age, importance of the aggression, its nature and complexity, duration, associated pathology, etc.

This study examines the immune response to aggression, quantifies the body's response to various major oncological surgeries, and attempts to establish a link between the magnitude of (post) surgical stress and the immediate course of the patient undergoing intervention, in terms of morbidity and mortality .

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1: Assessment of Immunological Surgical Stress Markers in Patients Undergoing Pancreatic, Hepatic and Gastric Cancers

Objectives

The objectives of the present study were: i) to evaluate the perioperative changes in the pattern of surgical stress markers (IL-6, IL-10 and CRP) for each type of cancer; (ii) verifying that preoperative circulating markers of surgical stress markers can predict complications and deaths in patients suffering from cancers of the digestive organs; iii) to determine whether the levels of these markers of surgical stress may be risk factors for postoperative complications and death.

Material and Method

The study included 85 patients treated at the Third Surgery Clinic of the "Octavian Fodor" Institute of Gastroenterology and Hepatology in Cluj-Napoca, Romania.

Patients were subdivided into three categories: patients with gastric cancer, patients with liver tumors and patients with pancreatic cancers. Only patients who underwent curative treatment surgery were included in this study, while palliative surgery patients were excluded. Thus, we investigated 28 cases of pancreatic cancer, 21 patients with liver tumors and 36 cases of gastric cancer. For each patient in each of the 3 groups, the following data were analyzed: sex, age, duration of hospitalization in days, diagnosis, type of intervention to patients, duration of intervention, blood loss, local postoperative complications, general complications, type of complications management (surgical or conservative), plasma levels of IL-6, IL-10, serum albumin and CRP. We also recorded the deaths of these types of patients that occurred during hospitalization.

The statistical analysis was carried out using the Advanced Software Environment for Statistical Computing and Graphics, R version 3/2/4 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Regarding the postoperative impact of stress marker values studied on postoperative complications, univariate analysis found that a higher level of serum albumin was associated with a lower risk of postoperative complications, while elevated CRP values tended to associate with complications. The multivariate model has shown that only elevated plasma IL-10 is an independent risk factor for complications. The influence of postoperative stress markers studied through univariate analysis revealed that elevated CRP values were associated with an increased risk of postoperative death.

Conclusions

The serum level of cytokines and CRP changes over time, regardless of the type of cancer, the changes due to the significant differences in serum / plasma levels. Secondly, high preoperative CRP values have been associated with an increased risk of developing postoperative complications. IL-10 and CRP are independent risk factors for morbidity in the post-operative period. Values increase of certain markers CRP were associated with risk of death in the immediate postoperative period.

Study 2: The Impact of Surgical Stress and Serum Total Albumin and Protein With Low Perioperative Values Upon the Morbidity and Mortality of Gastric Cancer Patients

Objectives

Analysing the link between albumin and total protein values both in the pre- and postoperative patients with gastric cancer and their value as predictors of incidence of early postoperative complications.

Material and method

The present study is a retrospective cohort study of gastric cancer patients admitted to and operated in Surgery Clinic III of the "Octavian Fodor" Institute of Gastroenterology and Hepatology in Cluj. Only patients already present in the clinic's database were included in the study to which albumin and total protein values were determined both before and after (first postoperative day) surgical intervention. The final number of cases was 195. The patients were aged between 21 and 88, with a mean age of 64 years. The following variables were analyzed: haemorrhagic complications, duodenal ductus fistula, anastomotic fistula, intraabdominal abscesses, eviscerations, wound suppurations and general complications, preoperative and postoperative death, preoperative and postoperative values of total albumin and protein.

For statistical analysis, I used the IBM SPSS, version 10 program.

Results

We found that low levels of serum albumin (~ 4.01 mg / dL) in preoperative surgery could predict the possible installation of an anastomotic fistula, the appearance of general complications, surgical site infections, and the risk of reintervention.

In postoperative, it may also be useful to determine serum albumin values in gastrectomized patients. Our study showed that patients with lower serum albumin (<2.89 mg / dL) and lower total protein values (<5.14 mg / dL) on the first day postoperatively had a higher risk of death in the postoperative period. ROC analysis showed a high predictive value for total postoperative protein values for wound suppuration, early postoperative death, duodenal ductal fistula and the risk of reintervention to resolve these complications.

Serum albumin and total protein values may also be useful for studying the impact of surgical stress on patients undergoing gastrectomy for neoplasia.

Conclusions

We have been able to demonstrate that total protein and serum albumin, quantified both pre- and postoperatively, have a real adjuvant role in the prophylaxis of post-operative complications for patients with gastric oncology interventions, also having markers of surgical stress.

Study 3: The Impact of Surgical Stress and Serum Total Albumin and Protein With Low Perioperative Values on Morbidity and Mortality in Pancreatic Cancer Surgery

Objectives

Assessing the connection between serum albumin and total proteins determined both pre- and postoperatively for pancreatic cancer patients undergoing pancreatic resection with intention of radicality and complications and / or deaths occurring in the immediate post-operative period.

Material and Method

The current study is a retrospective, cohort of patients with pancreatic cancer, hospitalized and operated at the Surgical Clinic III of the Institute of Gastroenterology and Hepatology "Octavian Fodor". We selected patients that they were harvested values albumin and total protein both before and after

surgery, the final number of cases being 104. Patients were aged between 32 and 81 years, with an average of 56 years. For statistical analysis, I used the IBM SPSS, version 10 program.

Results

In the case of duodenal stump fistulas, biliary fistulas, digestive stump leakages, pancreatic fistulas, abscesses and necrotizing wound and for absence full of complications, the study revealed no statistically significant differences for either one of the studied parameters. Lower levels of albumin or protein preoperatively, do not seem to negatively impact upon these patient's outcomes after pancreatic resections, or upon postoperative complications. (Tests used: Student and Mann-Whitney)

Patients who have suffered bleeding complications after oncologic pancreatic surgery, presented on the first postoperative day, significantly lower total protein and albumin serum levels as compared to those free of haemorrhage. (values average : 4 mg / dL vs. 5.13 mg / dL , $p = 0.001$ and values backgrounds for albumin serum : 2.42 mg / dL vs. 2.98 mg / dL . The Student Test was applied for both variables).

Intraabdominal abscesses , after pancreatic resections, shows an increased incidence in patients with lower levels of albumin serum preoperatively . This difference having statistical meaning (values mean : 4 mg / dL vs. 4.65 mg / dL , $p = 0.033$, Student test).

Both total protein values and serum albumin measured on the first postoperative day, may have lower values in patients with pancreatic resections who have suffered general complications as compared to those without these complications. The Student Test provided a value of $p = 0.033$ for total proteins (values mean : 4.77 mg / dL vs. 5.16 mg / dL) and $p = 0.001$ in case of serum albumin (values mean : 2.66 mg / dL vs. 3.04 mg / dL).

The deaths of patients with surgically treated pancreatic tumors, seem to be influenced by low levels of albumin serum preoperatively, difference with statistical significance. (values average : 3.5 mg / dL vs. 4.07 mg / dL , $p = 0.009$, Student test).

The attempt to use proteins total and albumin as surgical stress markers and the attempt to quantify surgical stress , indirectly, with their help, led to the following statements on the studied pancreatic surgery types: patients undergoing cephalic pancreatoduodenectomy (DPC) have had longer hospitalization periods as compared to patients who have suffered other types of resections (mean : 23.16 days vs. 11.57 days , $p = 0.0001$, Mann-Whitney test). Also, the duration this operation was the longest, compared to the other interventions (mean : 265.94 min vs. 170 min, $p = 0.001$ Mann-Whitney test). The total protein "loss" for DPC are greater than in case of other operations (values mean : 1.88 mg / dL vs. 1.5 mg / dL , $p = 0.048$, Student test). Serum albumin values measured on the first day after surgery, were also lower in patients with PCD, resulting significance statistics (values mean : 2.9 mg / dL vs. 3.3 mg / dL , $p = 0.003$, Student test). For distal splenopancreatectomies, total proteins on the first day after surgery, will be lower than in the case of other types of pancreatic resections.

Conclusions

Lower total protein values measured on the first day after surgery, could saddle draw the physician's attention doctor on the status of these patients, for the earlier detection of some haemorrhagic complications or general-systemic ones, particularly in case patients subjected to splenopancreatectomies. Also, lower serum albumin values measured on the first day after surgery, may guide the physician's effort in a more complex, multimodal treatment scheme.

General Conclusions

The impact of surgical stress on large-scale operations in patients with digestive oncologic pathology has been evaluated in terms of immunological markers (IL-6, IL-10, CRP) and bio-humoral (total proteins, albuminemia).

- The level of cytokines and CRP changes over time, regardless of the type of cancer, with statistically significant differences between serum / plasma concentrations between the first postoperative day and baseline.

- High preoperative CRP values have been associated with an increased risk of developing postoperative complications.

- IL-10 and CRP are independent risk factors for morbidity in the post-operative period.

- Increased values of certain markers as CRP have been associated with the risk of death in the immediate postoperative period. But none of the parameters studied were independent prognostic factors for death.

- Regarding the impact of postoperative stress markers studied on the early setup of postoperative complications, elevated serum albumin levels may correlate with a lower incidence of complications.

- Of the set of markers studied, IL-10 alone can be used as an independent risk factor for early postoperative complications.

- Total proteins and serum albumin, quantified both pre- and postoperatively, have a real adjuvant value in the prophylaxis of post-operative complications for patients with gastric oncology interventions, also having markers of surgical stress.

- The lower total protein levels determined on the first postoperative day may attract the attention of the physician to the clinic of patients with digestive tumors undergoing curative treatment interventions for the early detection of bleeding or general-systemic complications, especially in patients undergoing corporeo-caudal splenopancreatectomies.

- Reduced serum albumin levels on the first postoperative day may guide the clinician in the more complex, multimodal management of these patients because low values correlate with an increased rate of complications and postoperative deaths.

- Interleukins 6, 10, CRP, albumin and total proteins may be useful as an adjunct to daily clinical activity, especially for patients undergoing both a severe and prognostic pathology, in all cases. The curative treatment interventions in these cases additionally attack the biological reserve of an already deficient body, but represent the only healing chance for the vast majority of these patients.

Originality of the thesis

- In Chapter 2, in the first study, we are the only investigators studying the linkage between IL-6, IL-10 and CRP from postoperative patients with early death for patients undergoing cures for pancreatic, hepatic and gastric tumor resections.
- On the same study, we were unable to find any papers analyzing early postoperative outcomes, using interleukins and / or CRP for a group made up of 3 special case types (pancreatic, hepatic and gastric cancer).
- Retrospective studies in chapters 3 and 4 regard albuminemia and the value of serum total proteins measured before and especially after surgery as true markers of surgical stress.
- In studies 3 and 4, we studied the implications of albumin and total protein measured on the first day after surgery in terms of mortality and morbidity in oncological surgery of the pancreas, liver and stomach.

