TEZĂ DE DOCTORAT

Strategii de management diagnostic și terapeutic în patologia cefalopancreatică

Doctorand **Diana Schlanger**

Conducător de doctorat Prof.Dr. **Nadim Al Hajjar**

CLUJ-NAPOCA 2023

UMF
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

Cuvinte cheie: Cancer pancreatic, Tumori pancreatice, Chirurgia pancreasului, Factori imunoinflamatori, Duodenopancreatectomie cefalică de urgenţă, Inteligenţă artificială

Introducere

Tratamentul chirurgical al patologiei cefalopancreatice este unul din domeniile cele mai provocatoare ale chirurgiei hepato-bilio-pancreatice. Patologia cefalopancreatică este dominată de tumorile pancreatice, cea mai comună fiind reprezentată de cancerul pancreatic. Domeniul chirurgiei pancreatice a evoluat considerabil în ultimii ani, reuşind să amelioreze rezultatele postoperatorii şi supravieţuirea la distanţă. Totuşi, există probleme importante în managementul perioperator al pacienţilor, care pot fi rezolvate şi rafinate doar prin cercetarea şi analiza detaliată a acestor subiecte.

În contextul actual, este recunoscut faptul că pe lângă intervenţia chirurgicală, care reprezintă în continuare singurul tratatament cu potenţial curativ în patologia tumorală cefalopancreatică, comportamentul biologic tumoral şi managementul perioperator adecvat reprezintă factori majori care pot decide evoluţia unui pacient. În cadrul tezei doctorale, am dorit să integrăm şi să accentuăm importanţa abordării multidisciplinare şi a conştientizării complexităţii patologiei discutate pentru îmbunătăţirea tuturor etapelor prin care trece un pacient chirurgical: de la evaluarea şi pregătirea preoperatorie, la intervenţia chirurgicală şi urmărirea postoperatorie cu stratificarea riscurilor şi a prognosticului pacientului.

Am ales să abordăm în cadrul tezei doctorale subiecte de nişă, care evidenţiază evoluţia strategiilor de management diagnostic şi terapeutic dar oferă în acelaşi timp răspunsuri la variabile necunoscute din cadrul procesului terapeutic al unui pacient cu patologie cefalopancreatică.

Primul studiu s-a axat pe un segment neaşteptat şi excepţional al intervenţiilor chirurgicale pancreatice, respectiv tratamentul chirurgical în situaţii de urgenţă. Chirurgia majoră în urgenţă, şi în special intervenţii precum duodenopancreatectomia cefalică, este în unele cazuri singura opţiune validă de tratament. Am prezentat experienţa centrului nostru, dar am analizat şi raportările din literatura medicală, concluzionând că duodenopancreatectomia cefalică de urgenţă este o intervenţie dificilă, dar salvatoare în cazuri bine selecţionate, putând oferi supravieţuire bună pe termen lung.

Adenocarcinomul pancreatic, ca cea mai comună şi studiată patologie cefalopancreatică, a fost abordată din prisma interacţiunii puţin cunoscute cu sistemul imun. Interacţiunea dintre sistemul imuno-inflamator şi cancerul pancreatic, în context perioperator, este un subiect interesant şi important în înţelegerea dinamicii tumorale şi implicaţiile acesteia asupra evoluţiei postoperatorii a pacienţilor. Acest subiect a fost abordat în al doilea studiu, care a subliniat modificările semnificative care apar în markerii imuno-inflamatori după momentul intervenţiei chirurgicale. Mai mult, am identificat markeri prognostici pentru supravieţuirea la distanţă, reprezentaţi de

valoarea limfocitelor postoperatorii, și alte două scoruri calculate pe baza analizelor postoperatorii (raport limfocite/monocite și indexul prognostic nutrițional).

Particularitățile clinice, chirurgicale și histopatologice ale adenocarcinomului ductal pancreatic asociat cu neoplasmul mucinos papilar intraductal sunt analizate în al treilea studiu. Acest studiu a evidențiat comportamentul diferit al adenocarcinomului ductal pancreatic atunci când se regăsește solitar sau în asociere cu neoplasmul mucinos papilar intraductal – în primul caz, a fost observată o supraviețuire mai bună și caracteristici histopatologice mai favorabile.

Implicațiile dar și abordarea corectă a tumorilor sincrone pancreatice a fost subiectul celui de-al patrulea studiu din prezenta teză doctorală. A fost prezentată asocierea a trei tumori sincrone pancreatice printr-un caz clinic (neoplasm mucinos papilar intraductal, adenocarcinom pancreatic și tumoră pancreatică neuroendocrină), împreună cu o căutare extensivă a literaturii pe același subiect. Acest studiu a subliniat dificultatea unui diagnostic preoperator precis în aceste cazuri și importanța unei evaluări intraoperatorii detaliate pentru a depăși acest neajuns; de asemenea, o intervenție extinsă precum duodenopancreatectomia totală este de cele mai multe ori tehnica chirurgicală optimă în aceste cazuri.

Ultimul studiu a aruncat o privire înspre viitorul managementului perioperator al pacienților cu patologii cefalopancreatice, sintetizând informațiile legate de rolul inteligenței artificiale în chirurgia pancreatică. Algoritmii de inteligență artificială au rezultate promițătoare în susținerea diagnosticului preoperator dar și în crearea de modele predictive pentru evoluția postoperatorie atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Aplicațiile intraoperatorii ale inteligenței artificiale în chirurgia pancreatică sunt încă neexplorate, dar constituie un subiect de interes pentru cercetările viitoare.

Studiu 1. Duodenopancreatectomia cefalică de urgență: serie de cazuri de etiologie non-traumatică

Primul studiu din cadrul acestei teze doctorale își propune descrierea rolului duodenopancreatectomiei cefalice de urgență în cazuri non-traumatice și evaluarea indicațiilor pentru intervenție, managementul intraoperator și rezultatele postoperatorii, și anume evoluția pe termen scurt și pe termen lung.

În cadrul studiului, s-a efectuat o analiză a cazurilor tratate într-un singur centru cu experiență în chirurgia hepatobiliopancreatică; au fost identificate 4 cazuri care au urmat duodenopancreatectomii cefalice de urgență pentru patologii non-traumatice ale complexului duodenopancreatic. Etiologia subiacentă, indicația pentru intervenția chirurgicală de urgență, caracteristicile pacienților, detaliile intraoperatorii și evoluția postoperatorie au fost discutate și comparate cu alte cazuri raportate în literatura medicală.

Duodenopancreatectomia cefalică de urgență este o intervenție cu morbiditate și mortalitate mai ridicate decât în situații elective, recomandată a fi efectuată doar în

cazuri bine selectate şi în centre de experienţă, cu volum mare de intervenţii hepatobiliopancreatice. Duodenopancreatectomia cefalică de urgenţă este o intervenţie salvatoare în unele indicaţii non-traumatice, oferind supravieţuire bună pe termen lung. Duodenopancreatectomia cefalică de urgenţă în cazuri non-traumatice poate fi indicată în etiologii maligne, pentru tratamentul complicaţiilor lor, sau în etiologii benigne, pentru hemoragii necontrolabile, perforaţii, leziuni iatrogene.

Studiu 2. Rolul factorilor sistemici imuno-inflamatori în adenocarcinomul pancreatic rezecabil: un studiu de cohortă retrospectiv

Obiectivul acestui studiu este evidenţierea dinamicii markerilor imunoinflamatori în context chirurgical şi identificarea de factori imuno-inflamatori cu rol prognostic în predicţia supravieţuirii pe termen lung a pacienţilor cu adenocarcinom pancreatic rezecat chirurgical.

Studiul de faţă este un studiu unicentric, retrospectiv, realizat pe o cohortă de 312 pacienţi diagnosticaţi cu adenocarcinom pancreatic, care au urmat rezecţii chirurgicale cu intenţie curativă. S-au analizat pentru aceşti pacienţi atât valorile preoperatorii ale celulelor imune circulante şi a scorurilor derivate din acestea (raportul neutrofile/limfocite, raportul limfocite/monocite, raportul trombocite/limfocite, indexul sistemic imunoinflamator, indexul prognostic nutriţional), cât şi valorile postoperatorii ale acestora.

Valorile preoperatorii ale celulelor imune circulante şi scorurile imuno-inflamatorii bazate pe acestea nu au valoare prognostică pentru supravieţuirea la distanţă în adenocarcinomul pancreatic. Valorile postoperatorii ale limfocitelor, raportului trombocite per limfocite şi indexul prognostic nutriţional pot prezice supravieţuirea globală a pacienţilor cu adenocarcinom pancreatic care au urmat intervenţii chirurgicale cu intenţie curativă. Factorii imuno-inflamatori suferă modificări semnificative după intervenţii chirurgicale curative pentru adenocarcinom pancreatic.

Studiul 3. Adenocarcinomul ductal pancreatic asociat neoplasmului mucinos papilar intraductal: caracteristici histopatologice şi implicaţii clinice

Obiectivul celui de-al treilea studiu este analiza caracteristicilor clinice, chirurgicale, histopatologice şi de supravieţuire în adenocarcinomul ductal pancreatic solitar, comparativ cu adenocarcinomul ductal pancreatic asociat cu neoplasm mucinos papilar intraductal.

A fost realizat un studiu descriptiv, retrospectiv, care a analizat comparativ două grupuri de pacienţi: primul grup de pacienţi cu diagnostic histopatologic final de adenocarcinom ductal pancreatic asociat cu neoplasm mucinos papilar intraductal şi al doilea grup care include pacienţi diagnosticaţi cu adenocarcinom ductal pancreatic solitar. Principala intervenţie chirurgicală efectuată, în ambele grupuri, a fost duodenopancreatectomia cefalică, dar în primul grup, se observă un procent mai ridicat de duodenopancreatectomii totale. Câteva caracteristici histopatologice, invazia

tumorală perineurală, perivasculară şi perilimfatică, au înregistrat rate mai mari de pozitivitate în primul grup, arătând un comportament biologic mai agresiv. Ratele de mortalitate la 90 de zile sunt mai mari pentru primul grup, supravieţuirea pe termen lung fiind de asemenea mai redusă.

Adenocarcinomul pancreatic asociat cu neoplasmul mucinos papilar intraductal prezintă caracteristici clinice şi histopatologice distincte comparativ cu prezenţa lui solitară. Adenocarcinomul ductal pancreatic asociat cu neoplasmul mucinos papilar intraductal poate prezenta caracteristici histologice mai agresive şi supravieţuire mai redusă la distanţă comparativ cu adenocarcinomul ductal pancreatic solitar.

Studiul 4. Tumori sincrone pancreatice: IPMN asociat cu adenocarcinom pancreatic şi tumoră neuroendocrină – prezentare de caz şi review al literaturii

Al patrulea studiu din cadrul tezei a avut ca obiectiv caracterizarea tumorilor multiple sincrone ale pancreasului, şi anume asocierea dintre neoplasmul mucinos papilar intraductal, adenocarcinomul pancreatic şi tumora neuroendocrină pancreatică, din punct de vedere al frecvenţei acestei asocieri, a managementului preoperator, a tehnicii chirurgicale şi a evoluţiei postoperatorii.

Studiul nostru a constat într-o prezentare de caz a asocierii celor trei tipuri tumorale, în care diagnosticul definitiv aa fost stabilit postoperator, pe baza examinării histopatologice finale, în ciuda unei investigări preoperatorii detaliate. În acest caz s-a efectuat o duodenopancreatectomie totală după un examen extemporaneu intraoperator. Cazul nostru a avut o evoluţie favorabilă, cu o supravieţuire de lungă durată, ambele tumori fiind în stadii incipiente. În literatura medicală, au fost identificate doar alte două cazuri similare.

Tumorile sincrone pancreatice sunt entităţi patologice distincte, având un prognostic dificil de stabilit din cauza interacţiunii dintre subtipurile histologice asociate. Tumorile pancreatice sincrone sunt dificil de diagnosticat preoperator, şi este recomandată o evaluare intraoperatorie atentă, inclusiv examen histopatologic extemporaneu la nevoie, pentru stabilirea conduitei terapeutice corecte.

Studiul 5. Rolul inteligenţei artificiale în chirurgia pancreatică. Un review sistematic.

Acest studiu a realizat analiza situaţiei actuale a rolului inteligenţei artificiale în chirurgia pancreatică, în vederea evidenţierii aplicaţiilor sale în managementul perioperator al pacientului chirurgical.

Au fost incluse 25 de studii în această analiză, toate studiile fiind publicaţii foarte recente, din ultimii 5 ani. Studiile au fost incluse în 3 categorii – 12 studii referitoare la diagnosticul preoperator, 5 studii cu implicaţii în predicţia complicaţiilor şi 7 studii cu rol în evaluarea prognosticului.

Inteligenţa artificială în chirurgia pancreatică este un domeniu cu rezultate promiţătoare, dar încă în stadiile incipiente de cercetare. Inteligenţa artificială poate fi

aplicată în perioada preoperatorie, pentru stabilirea unui diagnostic de acurateţe înaltă, sau în perioada postoperatorie, pentru stabilirea prognosticului sau riscului de apariţie a diverselor complicaţii. Aplicaţiile intraoperatorii ale inteligenţei artificiale în chirurgia pancreatică sunt încă insuficient explorate şi necesită mai multe studii pe acest subiect.

Concluzii, originalitatea şi contribuţiile inovative ale tezei

Subiectul acestei teze a fost reprezentat de patologia cefalopancreatică şi strategii noi de management diagnostic şi terapeutic în cadrul acesteia, în special managementul perioperator. Astfel, teza doctorală a analizat (1) chirurgia ca şi tratament în situaţii de urgenţă, (2) factorii imunoinflamatori ca şi factori cu rol prognostic şi dinamica lor perioperatorie (3) implicaţiile clinice, chirurgicale şi prognostice ale asocierii IPMN – adenocarcinom pancreatic, (4) managementul tumorilor sincrone pancreatice şi (5) rolul inteligenţei artificiale în chirurgia pancreatică.

Concluziile generate în urma cercetărilor din cadrul acestei teze doctorale aduc răspunsuri importante la diverse unghiuri ale managementului diagnostic şi terapeutic al patologiei cefalopancreatice, dar deschid şi noi orizonturi pentru cercetări ulterioare pe aceste subiecte. Studiile incluse au abordat duodenopancreatectomia cefalică în urgenţă ca intervenţie rară şi excepţională, o faţă mai puţin cunoscută a adenocarcinomului pancreatic, interacţiunea sa cu sistemul imuno-inflamator, implicaţiile asocierii tumorilor pancreatice şi impactul noilor tehnologii şi inovaţii, anume inteligenţa artificială, în chirurgia pancreatică.

Contribuţia inovativă a prezentei teze doctorale constă în analiza multidisciplinară şi integrată a managamentului patologiilor cefalopancreatice din mai multe puncte de vedere, pentru a putea oferi o imagine de ansamblu în privinţa noilor subiecte de cercetare din domeniu.

Teza doctorală a abordat mai multe teme originale din toate etapele de management ale unei patologii cefalopancreatice, axându-se pe subiecte insuficient analizate şi neelucidate, cu impact în practica clinică de zi cu zi. S-a discutat astfel o intervenţie chirurgicală de nişă, dar salvatoare, dificil de analizat, reprezentând o decizie chirurgicală de ultim moment: duodenopancreatectomia cefalică de urgenţă. Cea mai comună tumoră cefalopancreatică, adenocarcinomul pancreatic, a fost analizată din prisma comportamentului biologic referitor la interacţiunea cu sistemul imuno-inflamator. Un alt subiect abordat cu implicaţii clinice, prognostice, dar şi de planificare chirurgicală este cel al tumorilor sincrone pancreatice – ilustrat prin analiza cazurilor de adenocarcinom pancreatic asociat cu neoplasmul mucinos papilar intraductal, dar şi prin analiza asocierii acestor două tumori cu o tumoră neuroendocrină pancreatică. Impactul noilor tehnologii în chirurgia pancreatică a fost exemplificat prin discutarea rolului inteligenţei artificiale.

Primul studiu abordează un subiect rar, cu doar câteva alte raportări similare în literatura medicală, prezentând o intervenţie chirurgicală realizată doar în situaţii

excepţionale: duodenopancreatectomia cefalică de urgenţă. În plus faţă de raportările regăsite în literatură, studiul nostru prezintă şi analizează şi rezultatele postoperatorii pe termen lung, subliniid rezultatele favorabile în cazuri bine selectate. În suportul acestui studiu, s-a elaborat şi un review sistematic, care este prima lucrare care reunește informaţiile publicate în legătură cu această intervenţie chirurgicală, analizând datele individuale ale fiecărui pacient.

Al doilea studiu abordează un alt subiect de interes şi de actualitate, şi anume interacţiunea dintre sistemul imun-inflamator şi patologia malignă pancreatică; deşi rolul factorilor imuno-inflamatori a mai fost abordat în cancere cu diverse localizări, acesta nu a fost încă suficient explorat în patologia cefalopancreatică. Studiul nostru analizează acest subiect pe un eşantion mare şi uniform de cazuri (adenocarcinom ductal pancreatic, în stadiu rezecabil), aducând un plus faţă de alte studii din literatură. Un alt aspect inovativ al acestui studiu reprezintă abordarea dinamicii perioperatorii timpurii a factorilor imunoinflamatori, prezentând rezultate interesante raportate pentru prima dată.

Neoplasmul mucinos papilar intraductal este cunoscut ca fiind o leziune precursoare a adenocarcinomului pancreatic, dar efectele asocierii acestor două tumori comparativ cu adenocarcinomul solitar nu au fost încă suficient explorate. Astfel, al treilea studiu discută acest subiect original, evidenţiind comportamentul biologic diferit al acestor două entităţi.

Tumorile sincrone pancreatice sunt cazuri rare, a căror management şi prognostic nu este încă clar definit. Un alt studiu integrat în această teză doctorală analizează acest subiect prezentând un caz rar, care asociază neoplasmul mucinos papilar intraductal, adenocarcinomul ductal pancreatic şi tumora neuroendocrină pancreatică; originalitatea acestui subiect este subliniată încă o dată prin review-ul literaturii medicale care evidenţiază raritatea acestui caz.

Ultimul studiu din cadrul acestei teze doctorale şi-a dorit să prezinte o viziune de ansamblu asupra uneia din cele mai noi tehnologii utilizate în managementul chirurgical al patologiilor cefalopancreatice – inteligenţa artificială are tot mai multe aplicaţii în medicină, deschizându-se noi orizonturi şi în chirurgia pancreatică. Studiul nostru este prima sinteză de acest fel care prezintă situaţia actuală în acest domeniu, dar şi posibilităţile viitoare de cercetare.

PHD THESIS

Diagnostic and therapeutic management strategies for pancreatic head pathologies

PhD Student **Diana Schlanger**

Scientific supervisor Prof. Univ. Dr. **Nadim Al Hajjar**

CLUJ-NAPOCA 2023

UMF
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

Key words: pancreatic cancer, pancreatic tumours, pancreatic surgery, immune-inflammatory factors, pancreaticoduodenectomy, artificial intelligence

Introduction

The surgical treatment of cephalopancreatic pathology is one of the most challenging fields in hepatobiliary pancreatic surgery. Cephalopancreatic pathology is dominated by pancreatic tumours, with pancreatic cancer being the most common encountered tumour. The field of pancreatic surgery has evolved considerably in recent years, improving postoperative outcomes and long-term survival. However, there are significant issues in the perioperative management of patients that can only be addressed and refined through research and detailed analysis of these subjects.

In the current context, it is recognized that, in addition to surgery, which remains the only potentially curative treatment for cephalopancreatic tumours, the tumour's biological behaviour and appropriate perioperative management are major factors that can determine a patient's outcome. In this doctoral thesis, we aimed to integrate and emphasize the importance of a multidisciplinary approach and awareness of the complexity of the discussed pathology to improve all stages of a surgical patient's journey: from preoperative assessment and preparation to surgical intervention and postoperative follow-up with risk stratification and patient prognosis.

We chose to address niche topics that highlight the evolution of diagnostic and therapeutic management strategies and provide answers to unknown variables in the therapeutic process of a patient with cephalopancreatic pathology.

The first study focused on an unexpected and exceptional segment of pancreatic surgical interventions, the emergency surgical treatment. Major emergency surgery, especially interventions like cephalic pancreaticoduodenectomy, is in some cases the only valid treatment option. We presented our center's experience but also analysed reports from the medical literature, concluding that emergency cephalic pancreaticoduodenectomy is a challenging but lifesaving intervention in well-selected cases, providing good long-term survival.

Pancreatic adenocarcinoma, being the most common and studied cephalopancreatic pathology, was approached from the perspective of its little-known interaction with the immune system. The interaction between the immune-inflammatory system and pancreatic cancer, in the perioperative context, is an interesting and important topic for understanding tumour dynamics and its implications for patients' postoperative evolution. This subject was addressed in the second study, which emphasized significant changes in immune-inflammatory markers after surgical intervention. Furthermore, we identified prognostic markers for long-term survival, represented by the postoperative lymphocyte values, and two scores calculated based on postoperative analyses (lymphocyte/monocyte ratio and prognostic nutritional index).

The clinical, surgical, and histopathological characteristics of ductal pancreatic adenocarcinoma associated with intraductal papillary mucinous neoplasm were analysed in the third study. This study highlighted the different behaviours of ductal pancreatic adenocarcinoma when found solitary or in association with intraductal

papillary mucinous neoplasm – in the first case, better survival and more favourable histopathological characteristics were observed.

The implications and correct approach to synchronous pancreatic tumours were the subject of the fourth study in this doctoral thesis. The association of three synchronous pancreatic tumours (intraductal papillary mucinous neoplasm, pancreatic adenocarcinoma, and pancreatic neuroendocrine tumour) was presented through a clinical case, along with an extensive literature review on the same subject. This study emphasized the difficulty of a precise preoperative diagnosis in these cases and the importance of a detailed intraoperative evaluation to overcome this limitation. Additionally, an extended intervention such as total pancreaticoduodenectomy is often the optimal surgical technique in these cases.

The last study looked into the future of perioperative management of patients with cephalopancreatic pathologies, synthesizing information regarding the role of artificial intelligence in pancreatic surgery. Artificial intelligence algorithms show promising results in supporting preoperative diagnosis and creating predictive models for both short-term and long-term postoperative outcomes. The intraoperative applications of artificial intelligence in pancreatic surgery are still unexplored but constitute an interesting topic for future research.

Study 1 – Emergency pancreaticoduodenectomy: a non-traumatic case series

The first study in this doctoral thesis aims to describe the role of emergency cephalic pancreaticoduodenectomy in non-traumatic cases and evaluate the indications for intervention, intraoperative management, and postoperative outcomes, including short-term and long-term evolution.

In this study, an analysis was conducted on cases treated in a single centre with experience in hepatobiliary pancreatic surgery; four cases were identified that underwent emergency cephalic pancreaticoduodenectomy for non-traumatic pathologies of the duodeno-pancreatic complex. The underlying aetiology, indication for emergency surgery, patient characteristics, intraoperative details, and postoperative evolution were discussed and compared with other cases reported in the medical literature.

Emergency cephalic pancreaticoduodenectomy is an intervention with higher morbidity and mortality than in elective situations, recommended only in well-selected cases and in experienced centres with a high volume of hepatobiliary pancreatic interventions. Emergency cephalic pancreaticoduodenectomy is a lifesaving intervention in some non-traumatic indications, providing good long-term survival. Emergency cephalic pancreaticoduodenectomy in non-traumatic cases may be indicated in malignant aetiologies for the treatment of their complications or in benign aetiologies for uncontrollable bleeding, perforations or iatrogenic injuries.

Study 2 – The role of immune-inflammatory factors in resectable pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort study

The objective of this study is to highlight the dynamics of immune-inflammatory markers in surgical context and to identify immune-inflammatory factors with a prognostic role in predicting long-term survival in patients with surgically resected pancreatic adenocarcinoma.

This study is a single-centre, retrospective study conducted on a cohort of 312 patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma who underwent curative surgical resections. For these patients, preoperative values of circulating immune cells and derived scores (neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index, nutritional prognostic index) were analysed, as well as their postoperative values.

Preoperative values of circulating immune cells and immune-inflammatory scores based on these cells have no prognostic value for distant survival in pancreatic adenocarcinoma. Postoperative values of lymphocytes, platelet/lymphocyte ratio, and nutritional prognostic index can predict overall survival in patients with pancreatic adenocarcinoma who underwent curative surgical interventions. Immune-inflammatory factors undergo significant changes after curative surgical interventions for pancreatic adenocarcinoma. The study presents an innovative aspect by addressing the early perioperative dynamics of immune-inflammatory factors, providing interesting results reported for the first time.

Study 3 – Pancreatic ductal adenocarcinoma associated with intraductal papillary mucinous neoplasm: histopathological characteristics and clinical implications

The objective of the third study is to analyse the clinical, surgical, histopathological, and survival characteristics of solitary pancreatic ductal adenocarcinoma compared to pancreatic ductal adenocarcinoma associated with intraductal papillary mucinous neoplasm.

A descriptive, retrospective study was conducted, comparing two groups of patients: the first group with a final histopathological diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma associated with intraductal papillary mucinous neoplasm, and the second group including patients diagnosed with solitary pancreatic ductal adenocarcinoma. The main surgical intervention performed in both groups was cephalic pancreaticoduodenectomy, but in the first group, a higher percentage of total pancreaticoduodenectomies was observed. Some histopathological characteristics, such as perineural, perivascular, and perilymphatic tumoral invasion, recorded higher rates of positivity in the first group, indicating a more aggressive biological behaviour. The 90-day mortality rates are higher for the first group, with reduced long-term survival.

Pancreatic ductal adenocarcinoma associated with intraductal papillary mucinous neoplasm presents distinct clinical and histopathological characteristics compared to its solitary presence. Pancreatic ductal adenocarcinoma associated with intraductal papillary mucinous neoplasm may exhibit more aggressive histological characteristics and reduced long-term survival compared to solitary pancreatic ductal adenocarcinoma.

Study 4 – Synchronous pancreatic tumours: IPMN associated with pancreatic adenocarcinoma and neuroendocrine tumour – case presentation and literature review

The fourth study in this thesis aimed to characterize multiple synchronous tumours of the pancreas, namely the association between intraductal papillary mucinous neoplasm, pancreatic adenocarcinoma, and pancreatic neuroendocrine tumour, in terms of the frequency of this association, preoperative management, surgical technique, and postoperative evolution.

Our study consisted of a case presentation of the three tumour types, where the definitive diagnosis was established postoperatively based on the final histopathological examination, despite detailed preoperative investigation. In this case, a total pancreaticoduodenectomy was performed after intraoperative frozen section examination. Our case had a favourable evolution, with long-term survival, both tumours being in early stages. In the medical literature, only two similar cases have been identified.

Pancreatic synchronous tumours are distinct pathological entities with a difficult-to-establish prognosis due to the interaction between associated histological subtypes. Synchronous pancreatic tumours are challenging to diagnose preoperatively, and careful intraoperative evaluation, including intraoperative frozen section examination when needed, is recommended to determine the correct therapeutic approach.

Study 5 – Artificial intelligence in pancreatic surgery. A systematic review.

This study analysed the current role of artificial intelligence in pancreatic surgery to highlight its applications in the perioperative management of surgical patients.

Twenty-five studies were included in this analysis, all of which were very recent publications from the last 5 years. The studies were categorized into three groups – 12 studies related to preoperative diagnosis, 5 studies with implications in predicting complications, and 7 studies with a role in prognostic evaluation.

Artificial intelligence in pancreatic surgery is a field with promising results but is still in the early stages of research. Artificial intelligence can be applied in the preoperative period for establishing a highly accurate diagnosis or in the postoperative period to predict prognosis or the risk of various complications. Intraoperative

applications of artificial intelligence in pancreatic surgery are still insufficiently explored and require more studies on this subject.

Conclusions, originality and innovative contributions of the thesis

The subject of this thesis was represented by cephalopancreatic pathology and new strategies for diagnostic and therapeutic management within it, particularly perioperative management. Thus, the doctoral thesis analysed (1) surgery as a treatment in emergency situations, (2) immune-inflammatory factors as prognostic factors and their perioperative dynamics, (3) clinical, surgical, and prognostic implications of the association of IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm) with pancreatic adenocarcinoma, (4) management of synchronous pancreatic tumours, and (5) the role of artificial intelligence in pancreatic surgery.

The conclusions drawn from the research in this doctoral thesis provide important answers from various angles of diagnostic and therapeutic management of cephalopancreatic pathology, but also open new horizons for further research on these topics. The included studies addressed emergency cephalic pancreaticoduodenectomy as a rare and exceptional intervention, a less-known aspect of pancreatic adenocarcinoma, its interaction with the immune-inflammatory system, implications of the association of multiple pancreatic tumours, and the impact of new technologies and innovations, namely artificial intelligence, in pancreatic surgery.

The innovative contribution of this doctoral thesis lies in the multidisciplinary and integrated analysis of cephalopancreatic pathology management from multiple perspectives, providing an overview of new research topics in the field. The thesis addressed various original topics throughout all stages of cephalopancreatic pathology management, focusing on insufficiently analysed and unexplored subjects with an impact on everyday clinical practice. This included discussion on a niche but life-saving surgical intervention, the emergency cephalic pancreaticoduodenectomy, and the analysis of the most common cephalopancreatic tumour, pancreatic adenocarcinoma, considering its biological behaviour in interaction with the immune-inflammatory system.

The first study tackled a rare topic, with only a few similar reports in the medical literature, presenting a surgical intervention performed only in exceptional situations: emergency cephalic pancreaticoduodenectomy. In addition to the reports found in the literature, the study presented and analysed long-term postoperative results, emphasizing favourable outcomes in well-selected cases. Supporting this study, a systematic review was elaborated, being the first work that brings together published information regarding this surgical intervention, analysing individual patient data.

The second study addressed another topic of interest and relevance, namely the interaction between the immune-inflammatory system and pancreatic malignancy. Although the role of immune-inflammatory factors has been addressed in cancers with various locations, it has not been sufficiently explored in cephalopancreatic pathology.

The study analysed this topic on a large and uniform sample of cases (resectable pancreatic ductal adenocarcinoma), adding to other studies in the literature. Another innovative aspect of this study is the early perioperative dynamics of immune-inflammatory factors, presenting interesting results reported for the first time.

Intraductal papillary mucinous neoplasm is known as a precursor lesion of pancreatic adenocarcinoma, but the effects of the association of these two tumours compared to solitary adenocarcinoma have not been sufficiently explored. Thus, the third study discusses this original topic, highlighting the different biological behaviour of these two entities.

Synchronous pancreatic tumours are rare cases, and their management and prognosis are not yet clearly defined. Another study integrated into this doctoral thesis analyses this topic by presenting a rare case that associates intraductal papillary mucinous neoplasm, pancreatic ductal adenocarcinoma, and pancreatic neuroendocrine tumour. The uniqueness of this topic is once again emphasized through the review of medical literature, highlighting the rarity of this case.

The last study in this doctoral thesis aimed to present an overview of one of the newest technologies used in the surgical management of cephalopancreatic pathologies – artificial intelligence. Artificial intelligence has increasingly more applications in medicine, opening new horizons, including in pancreatic surgery. Our study is the first synthesis of its kind that presents the current situation in this field and future research possibilities.