

“TITU MAIORESCU” UNIVERSITY BUCHAREST

REZUMAT

**TEZĂ DE ABILITARE
STIINTA MEDICALA**

**ABORDUL MULTIMODAL TRANSLAȚIONAL ÎN
CHIRURGIA HEPATICA**

CONF. UNIV. DR. FLORIN BOTEA

Sunt medic primar în specialitatea chirurgie generală, supraspecializat în chirurgie hepatobilio-pancreatică și transplant hepatic, la Centrul de Boli Digestive și Transplant Hepatic din cadrul Institutului Clinic Fundeni, București, România, și șef de lucrări la Facultatea de Medicină din cadrul Universității „Titu Maiorescu” din București.

Prezenta teză de abilitare prezintă, într-un mod sintetic, principalele rezultate ale activității mele de cercetare.

Conform Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNADCU), lucrarea actuală este structurată în trei părți principale, precedate de un rezumat.

Prima parte a tezei mele este dedicată realizărilor mele științifice, care conține 6 capitole.

Primul capitol prezintă cele mai importante realizări științifice:

1. Obținerea titlului de doctor în medicină cu teza intitulată „Rolul ecografiei intraoperatorii în chirurgia abdominală” (2010; Facultatea de Medicină – Universitatea Ovidius, Constanța);
2. Obținerea certificatului de competență profesională în ecografie generală (2002), chirurgie laparoscopică (2008), chirurgie oncologică (2015) și chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant hepatic (2016)
3. Publicarea unui total de 160 de lucrări publicate (87 *in extenso* și 73 ca rezumat), dintre care 42 sunt lucrări *in extenso* cotate ISI (14 ca autor principal), acumulând un indice Hirsch de 11, un factor de impact cumulativ de 14 și 521 de citări (497 fără autocitații).
4. Obținerea unui brevet: „Instrument chirurgical pentru suturarea plăgilor fasciale post-laparoscopice”, brevetul nr. 127161 / 30.05.2014;
5. Publicarea a 12 capitole de carte, dintre care 10 în manuale publicate în edituri de prestigiu din țară (1 capitol în Editura Medicală, și 6 capitole în Editura Academiei Române) și în străinătate (3 capitole în Editura Springer);
6. Desfășurarea activității chirurgicale ca medic chirurg generalist cu normă întreagă în secții de chirurgie de renume internațional, din țară (2013-prezent; Institutul Clinic Fundeni) și în străinătate (2006-2012; Institutul Clinic Humanitas, Milano, Italia);

7. Acumularea unei experiențe semnificative în chirurgia hepato-biliară-pancreatică;
8. Desfășurarea unei activități pe termen lung în domeniul cercetării științifice medicale, în cadrul unei serii de proiecte de cercetare (16) și studii clinice (5), dintre care menționez:
 - Transplant de celule pancreatice în diabetul zaharat”. Proiect de cercetare VIASAN. Membru al echipei. 2002-2005
 - Noi strategii pentru inducerea toleranței imune în transplantul de organe și țesuturi. Grant de cercetare VIASAN. Membru al echipei. 2003-2005
 - Optimizarea metodelor experimentale în transplantul de organe, țesuturi și celule, grant VIASAN pentru cercetare. Proiect coordonat de Fundația pentru Chirurgia Ficatului. Membru al echipei. 2005
 - Dezvoltarea abilităților în transplant. Curs de transplant hepatic. Proiect POSDRU 186 / 3.2 / S / 155295. Membru echipa. 2015
 - Pionierat în conservarea crio-izochoră pe termen lung a ficatului pentru transplant PN-III-P2-2.1-PED-2019-5409: „Creșterea competitivității economiei românești prin cercetare, dezvoltare și inovare” . Membru al echipei. 2020-2022
 - Studiu clinic randomizat „Studiu randomizat, dublu-orb, al efectelor acizilor grași omega-3 (Omegaven) asupra evoluției pacienților cu rezecții hepatice majore”, realizat în colaborare cu Centrul Elvețian Hepato-Pancreatico-Biliar (HPB) - Divizia de Chirurgie Viscerală și Transplant, reprezentată de Prof. Dr. Pierre-Alain Clavien. Investigator local. 2014-2016
 - Studiu clinic randomizat „Perfuzie mecanică-oxigenare a grefelor de ficat uman de la donatori moarte cerebrale cu criterii extinse de transplant - studiu prospectiv multicentric prospectiv (HOPE ECD-DBD)”, realizat în colaborare cu Departamentul de Chirurgie Generală și Transplant - Spitalul RWTH Universitatea Aachen din Aachen, Germania, reprezentată de Dr. Georg Lurje. Investigator local. 2017-2019
 - Studiu clinic randomizat „Perfuzie oxigenată hipotermie (HOPE) a transplantului hepatic uman pre-transplant - studiu controlat randomizat multicentric”, desfășurat în colaborare cu Centrul Elvețian de chirurgie Hepato-biliopancreatică (HPB) - Divizia de Chirurgie și Transplant Visceral, reprezentat de Prof. Dr. Philipp Dutkowski. Investigator local. 2017-
9. Activare ca vorbitor în mai mult de 20 de cursuri, ateliere, seminarii web și programe de instruire în chirurgia hepato-biliară-pancreatică și transplantul de ficat
10. Efectuarea intervențiilor chirurgicale experimentale pe animale mari (porci) în scop de

cercetare si educational.

11. Desfășurarea unei activități didactice de 19 ani ca preparator și asistent universitar (1999-2013; Facultatea de Medicină - Universitatea Ovidius, Constanța) urmată de lector (2016-prezent; Facultatea de Medicină - Universitatea Titu Maiorescu, București).

Primul domeniu de cercetare este chirurgia rezectivă hepatică și este axat pe 4 teme principale:

- Rezecții hepatice ghidate ecografic – integrarea ecografiei în tehnicile de rezecție hepatică
- Managementul traumatismelor hepatice complexe – integrarea tratamentului conservator, interventional alături de abordul chirurgical seriat în tratamentul leziunilor hepatice complexe posttraumatice

- Rolul acizilor grași omega-3 în chirurgia hepatică – introducerea tratamentului cu adjuvanți în vederea ameliorării funcției ficatului în vederea chirurgiei hepatice rezective

- Ablatia țesuturilor prin electroliză combinată cu electroporație în chirurgia hepatică.- evaluarea unei noi metode de distrucție a tumorilor hepatice prin chirurgie experimentală

Un alt domeniu de interes în activitatea mea de cercetare a fost transplantul de ficat și s-a concentrat pe perfuzia mecanică hipotermică oxigenată a grefelor hepatice în vederea transplantului, adaptând metoda de perfuzie mecanică oxigenată din chirurgia cardiacă în vederea conservării și ameliorării funcției hepatice înaintea transplantului.

Un alt domeniu de interes în activitatea mea de cercetare a fost transplantul hepatic și s-a concentrat pe perfuzia mecanică oxigenată hipotermică a grefelor hepatice pentru transplant, aplicând conceptul de perfuzie mecanică oxigenată sub formă de chirurgie cardiacă la conservarea și îmbunătățirea grefelor hepatice înainte de transplant.

Prin urmare, al doilea capitol este dedicat realizărilor mele într-o tehnică chirurgicală modernă pentru rezecțiile hepatice, adică rezecția hepatică cu ultrasunete. Aceasta este o metodă pe care am fost instruită într-un centru european de prestigiu (Institutul Clinic Humanitas, Milano) care face rezecțiile hepatice mai precise și mai sigure, cu morbiditate și mortalitate perioperatorie scăzute și un rezultat oncologic îmbunătățit. Într-o lucrare publicată (1), am arătat că, în ciuda progreselor substanțiale în imagistica preoperatorie, IOUS rămâne un instrument esențial de diagnosticare în timpul intervenției chirurgicale, ducând adesea la modificări în planificarea chirurgicală și gestionarea pacientului datorită leziunilor focale noi care nu au fost detectate preoperator sau prezentării mai avansate a celor cunoscute preoperator. Evaluarea exactă a

anatomiei ficatului, localizarea precisă a leziunilor focale hepatice, caracterizarea, diagnosticul diferențial și stadializarea locală, precum și evaluarea hepatică de fond (steatoză, fibroză, ciroză) sunt indicații frecvente pentru ecografia intraoperatorie. Mai mult, îndrumarea în timp real a tehnicilor de rezecție hepatică și / sau ablație și controlul rezultatelor post procedurale, ducând la morbiditate și mortalitate scăzute, fac din IOUS o parte esențială a tehnicilor chirurgicale și, prin urmare, ar trebui să fie o procedură standard în chirurgia hepatică. În cele din urmă, ghidarea ecografică intraoperatorie, integrată în tehnici specifice, asigură rezecabilitatea pacienților care altfel ar fi supuși unei intervenții chirurgicale convenționale, dar mai riscante sau incomplete, sau ar fi excluși de la intervenția chirurgicală curativă.

Al treilea capitol este dedicat managementului traumatismelor hepatice complexe, subiect de interes în cercetarea mea, de interes național întrucât Institutul nostru este centrul de referință pentru traumatismele hepatice complexe din România. Rezultatele au fost publicate într-un jurnal internațional ISI (2). Acest studiu a arătat că managementul leziunilor hepatice trebuie să se bazeze atât pe anatomia leziunii, cât și pe efectele sale fiziopatologice. Abordarea principală este nonoperatorie, inclusiv angioembolizarea în cazuri selectate, în timp ce intervenția chirurgicală este rezervată în principal pacienților instabili. Monitorizarea proactivă continuă a tuturor leziunilor traumatiche este obligatorie pentru a putea detecta și trata imediat orice complicație legată de ficat sau alte organe lezate concomitente. Rezecțiile hepatice, reconstrucțiile vasculare și biliare urmează să fie efectuate în centre terțiare înalt specializate, precum centrul nostru, minimizând ratele de morbiditate și mortalitate și având ca tratament de salvare transplantul de ficat. Pentru rezultate optime, centrele de urgență, transportul serviciilor medicale de urgență și centrele terțiare trebuie să coopereze în mod eficient.

Al patrulea capitol prezintă un studiu clinic randomizat internațional multicentric privind rolul acizilor grași omega-3 în chirurgia ficatului, unde prestigiosul centru internațional din Zurich și Moscova a fost implicat împreună cu Institutul nostru, în care am activat ca investigator. Rezultatele au fost publicate într-un jurnal internațional ISI (3). Acest studiu a arătat că a fost un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, care nu a reușit să reducă complicațiile postoperatorii utilizând două doze IV de Ω 3-FA (100 ml Omegaven TM). Această constatare este în contrast cu descoperirile experimentale și clinice care dezvăluie multe efecte benefice. La fel ca alți compuși antiinflamatorii (de exemplu, N-acetilcisteină și steroizi), utilizarea IV a Ω 3-FA nu este recomandată perioperator în chirurgia hepatică. Totuși, acest lucru nu se aplică

proprietăților de degresare a ficatului în utilizarea pe termen lung pe cale orală a $\Omega 3$ -FA.

Al cincilea capitol este axat pe un studiu experimental internațional pe porci privind o nouă tehnică de ablație tisulară - electroliza combinată și electroporația în timpul intervenției chirurgicale hepatice, în care a fost implicat activ în experimentele chirurgicale. Rezultatele au fost publicate într-un jurnal internațional ISI (4). Acest studiu a demonstrat prin experimente pe animale mari (porci) că această tehnologie este fiabilă, deoarece mai multe protocoale diferite duc la leziuni similare. Acest lucru face ca electroliza și electroporația combinate să fie un instrument eficient pentru distracția țesutului minim invaziv în ficat și este deosebit de avantajos în cazurile în care dimensiunea leziunii și viteza procedurii contează și când conservarea vaselor este de o importanță crucială.

Al șaselea capitol prezintă rezultatele preliminare privind o nouă procedură pentru îmbunătățirea grefelor înainte de transplant hepatic - perfuzie mecanică oxigenată hipotermică a grefelor hepatice pentru transplant, procedură în care sunt implicat activ. Rezultate importante au fost publicate într-un jurnal ISI (5). Acest studiu a arătat că într-o perioadă caracterizată de lipsa organelor, tehnica de perfuzie automată care utilizează protocolul HOPE pentru prima dată în România face posibilă utilizarea grefelor marginale și scade leziunea de reperfuzie și riscul de disfuncție a grefei.

A doua parte a tezei este dedicată planului de dezvoltare a carierei mele științifice. Astfel, voi fi implicat în elaborarea de noi proiecte de cercetare cu aplicație clinică în domeniul chirurgiei HPB și transplantului de ficat și în atragerea de noi membri în echipă, în special ca doctoranzi și studenți postdoctorali. Proiectele mele viitoare de cercetare îmi vor extinde rezultatele anterioare și interesele actuale; unul dintre noile teme va fi conservarea prin crioprezervare izocorică a ficatului de porc, un proiect de cercetare cu o importanță deosebită în transplantul de ficat - creșterea timpului de conservare a grefelor hepatice înainte de transplant. În paralel, mă voi implica în procesul educațional al studenților, cercetătorilor și tinerilor profesioniști din domeniul sănătății.

Ultima parte a tezei mele constă într-o listă de referințe bibliografice care cuprinde titlurile asociate conținutului științific descris.