



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-από το Α ως το Ω»



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

<<ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΦΥΓΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ
ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΣΥΡΙΓΓΙΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΓΚΡΕΑΤΕΚΤΟΜΕΣ>>

υπό

ΔΡΑΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΣ

Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την

απόκτηση του Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

<<ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ – από το Α ως το Ω>>

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων :

Ζαχαρούλης Δημήτριος, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ζαχαρούλης Δημήτριος, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. Μαρούλης Ιωάννης, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πάτρας
3. Σκρουμπής Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πάτρας



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-από το Α ως το Ω»



<<Management of pancreatic ductal leaks and fistulae after pancreatectomy>>

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	8
2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	11
3. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	
3.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	12
3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	13
3.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	13
3.4 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ	14
3.5 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	14
4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	15
5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	16
6. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	16
7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	18
8. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ	20
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
9. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ	22
10. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	24
11. ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΣΥΡΙΓΓΙΟΥ	
11.1 ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ	26

11.2 ΧΡΗΣΗ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΗΣ (STENT)	27
11.3 ΑΝΑΛΟΓΑ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ	28
11.4 ΧΡΗΣΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗΣ	29
12. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΣΥΡΙΓΓΙΟΥ	
12.1 ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΘΡΕΨΗΣ	31
12.2 ΑΝΑΛΟΓΑ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ	33
12.3 ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ	36
12.4 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	41

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω τον καθηγητή του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ.Ζαχαρούλη, ο οποίος αποτέλεσε τον εμπνευστή και συντονιστή του μεταπτυχιακού <<Παγκρεατικός καρκίνος από το Α έως το Ω>>, για την δυνατότητα που μου έδωσε να συμμετάσχω στο μεταπτυχιακό και να προσεγγίσω το δύσκολο και πολύπλοκο θέμα του παγκρεατικού καρκίνου σφαιρικά και σε βάθος. Αποτέλεσε ένα μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών που έφερε σε επαφή όλες τις εμπλεκόμενες ειδικότητες στην αντιμετώπιση του παγκρεατικού καρκίνου. Επίσης τον ευχαριστώ για την πολύτιμη καθοδήγηση του σαν επιβλέπων καθηγητής μου στην μεταπτυχιακή αυτή εργασία. Τις εγκάρδιες ευχαριστίες οφείλω στους Καθηγητές μου από Πάτρα και μέλη της τριμελούς επιτροπής, καθηγητές κ.Μαρούλη και κ.Σκρουμπή για την βοήθεια τους στην συγκεκριμένη εργασία, αλλά κυρίως για την καθημερινή εκπαίδευση μου εντός και εκτός χειρουργείου, καθώς και για την ανάπτυξη της χειρουργικής μου παιδείας για την οποία αποτελούν πρότυπα. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Επιμελητή χειρουργικής κ.Γερμανό Στυλιανό για την βοήθεια του στην επιλογή της θεματολογίας αλλά και για την στήριξη του στα πρώτα χρόνια της ειδικότητας μου. Τέλος οφείλω να ευχαριστώ την οικογένεια μου, την σύζυγο μου Στέλλα και τον γιο μου Φίλιππο για την στήριξη τους στον αγώνα μου να πετύχω τα όνειρα μου.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο παγκρεατικός καρκίνος αποτελεί ένα από τα πιο θανατηφόρα είδη κακοήθειας παγκοσμίως. Η επιθετική βιολογική συμπεριφορά του σε συνδυασμό με την καθυστερημένη εκδήλωση συμπτωμάτων οδηγούν στην διάγνωση του σε προχωρημένα στάδια και συνεπώς επιδεινώνουν την πρόγνωση του. Γνωρίζουμε ότι η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί την μόνη θεραπευτική επιλογή που προσφέρει σημαντικά στην αύξηση της επιβίωσης των ασθενών. Οι επεμβάσεις αυτές πέραν της τεχνικής δυσκολίας και πολυπλοκότητας τους, συνοδεύονται και από σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές. Τα τελευταία χρόνια τόσο η πρόοδος της τεχνολογίας αλλά και της ακτινολογίας, η ανάπτυξη της επεμβατικής ακτινολογίας, η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών αλλά κυρίως η δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων για την αντιμετώπιση του παγκρεατικού καρκίνου, οδήγησε στην μείωση της θνητότητας. Η νοσηρότητα μολαταύτα παραμένει σε υψηλά ποσοστά, αγγίζοντας το 50%. Το παγκρεατικό συρίγγιο αποτελεί την ‘Αχίλλειο πτέρνη’ της παγκρεατικής χειρουργικής και τον εφιάλτη του χειρουργού αφού αποτελεί την κύρια αιτία των σοβαρότερων επιπλοκών της. Οδηγεί σε αύξηση της νοσηρότητας και κατ’ επέκταση σε αύξηση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο, αύξηση του κόστους και καθυστέρηση της έναρξης επικουρικής θεραπείας. Συνδέεται επίσης με την εμφάνιση απειλητικών για την ζωή επιπλοκών όπως η αιμορραγία, η σήψη, η καθυστερημένη γαστρική κένωση, η εμφάνιση χολόρροιας και άλλες συστηματικές επιπλοκές. Στην βιβλιογραφία έχει περιγραφεί πληθώρα χειρουργικών τεχνικών αλλά και παρεμβάσεων με στόχο την μείωση της επίπτωσης του παγκρεατικού συριγγίου. Στην φαρέτρα του χειρουργού για την αντιμετώπιση των παγκρεατικών συριγγίων περιλαμβάνεται η συντηρητική αντιμετώπιση και παρακολούθηση, η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, αναπλήρωση υγρών και ηλεκτρολυτών, η υποστήριξη της θρέψης, πιθανά η χορήγηση ανάλογων σωματοστατίνης, οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές και τέλος η χειρουργική αντιμετώπιση.

Λέξεις κλειδιά: παγκρεατικό συρίγγιο, παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, περιφερική παγκρεατεκτομή, χειρουργική αντιμετώπιση, ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, παγκρεατικός καρκίνος, μετεγχειρητικές επιπλοκές, διαφυγή.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

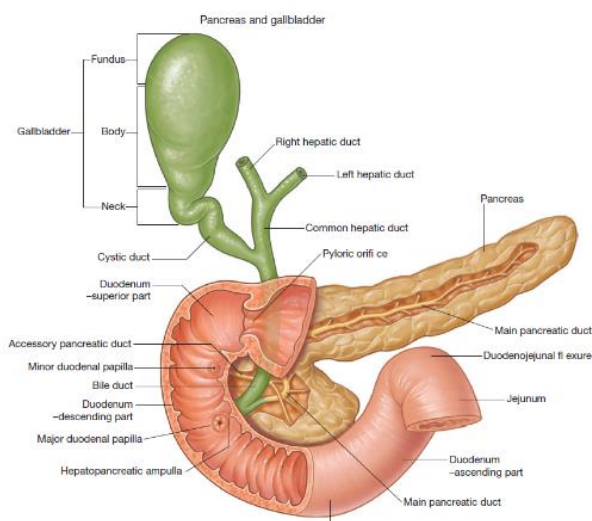
Pancreatic cancer is one of the most lethal malignancies. Its aggressive biological behavior combined with the delayed onset of symptoms lead to diagnosis at an advanced stage, contributing to the poor prognosis. It is known that surgical treatment is the only treatment option that significantly improves patient survival. These operations are technically difficult and complicated, as well as they are accompanied by serious postoperative complications. In recent years, technological advances, advances in radiology, interventional radiology and improvements in surgical techniques, mainly due to the creation of specialized centers, have reduced the mortality rate. However morbidity remains high, reaching 50%. Pancreatic fistula is the 'Achilles heel' of pancreatic surgery as it is associated with high morbidity, resulting in longer hospitalizations, delayed initiation of adjuvant therapy and greater hospital costs. The most common complications following pancreatic fistula are hemorrhage, sepsis, delayed gastric emptying and biliary anastomotic leaks. The literature describes numerous surgical techniques and perioperative interventions that aim to reduce the incidence of pancreatic fistula. The purpose of this literature review is to shed light on the optimal management of pancreatic fistula. Management options for pancreatic fistula include conservative treatment and monitoring, administration of antibiotics, replacement of fluids and electrolytes, nutritional supplementation, possible administration of somatostatin analogues, minimally invasive techniques, and surgical treatment. Therefore, the aim of this review is to show which interventions are suitable for the prevention and especially the treatment, of pancreatic fistula after pancreatic resection surgery, based on the contemporary literature.

Key words: pancreatic fistula, pancreaticoduodenectomy, peripheral pancreatectomy, surgical treatment, minimally invasive techniques, pancreatic cancer, postoperative complications, leakage

Παγκρεατικοί πόροι

Το πάγκρεας αποχετεύεται από δύο πόρους, τον κύριο (ή μείζονα) και τον επικουρικό. Ο κύριος παγκρεατικός πόρος (πόρος του Wirsung) ο οποίος παροχετεύει την ουρά και το οπίσθιο τμήμα της κεφαλής, έχει μήκος περί τα 20cm και διάμετρο που κυμαίνεται από 3mm στην κεφαλή μέχρι 1mm στην ουρά. Ο μείζων πόρος εκβάλλει στην μείζονα παγκρεατική θηλή. Ο επικουρικός πόρος (πόρος του Santorini) παροχετεύει το πρόσθιο άνω τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος και εκβάλλει στην ελάσσονα δωδεκαδακτυλική θηλή, η οποία βρίσκεται περίπου 2cm άνωθεν της μείζονος θηλής.

Η συνένωση του χοληδόχου πόρου με τον παγκρεατικό πόρο και η κοινή εκβολή τους, σχηματίζει την ηπατοπαγκρεατική λήκυθο, η οποία συναντάται στο 10-95% των ανθρώπων και εντοπίζεται εντός της μείζονος παγκρεατικής θηλής. Ο σφιγκτήρας του Oddi αποτελείται από τέσσερις διαφορετικές σφιγκτηριακές δομές, εκ των οποίων οι δύο περιβάλλουν, τον χοληδόχο πόρο, η τρίτη τον παγκρεατικό, ενώ η τέταρτη περιβάλλει τόσο τον χοληδόχο όσο και τον παγκρεατικό πόρο. Κύρια λειτουργία του αποτελεί ο έλεγχος της ροής των χολοπαγκρεατικών υγρών προς το δωδεκαδάκτυλο¹⁻³.

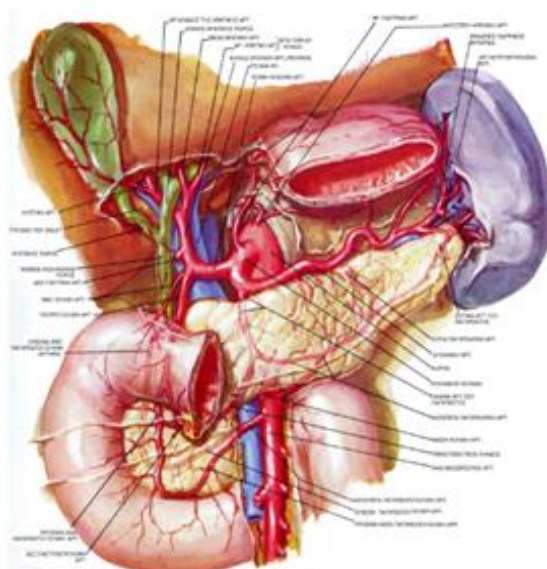


Εικόνα 2. Ανατομία των παγκρεατικών πόρων και του φύματος του Vater (Τροποποιημένη εικόνα από Anatomy, Histology, and Function of the Pancreas)

Αιμάτωση

Η αιμάτωση της κεφαλής και του αυχένα του παγκρέατος παρέχεται από τα τόξα των παγκρεατοδωδεκαδακτυλικών αρτηριών. Οι άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικές αρτηρίες (πρόσθια και οπίσθια) αποτελούν κλάδους της γαστροδωδεκαδακτυλικής η οποία εκφύεται από την κοινής ηπατική αρτηρία και κατ'έκταση την κοιλιακή αρτηρία. Οι κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικές (πρόσθια και οπίσθια) είναι κλάδοι της άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Τα δύο αυτά ζεύγη αρτηριών είναι υπεύθυνα για την αιμάτωση κεφαλής παγκρέατος και δωδεκαδακτύλου. Η αιμάτωση του σώματος και της ουράς του παγκρέατος προέρχεται από την ραχιαία παγκρεατική και την εγκάρσια παγκρεατική αρτηρία, κλάδους της σπληνικής οι οποίες βρίσκονται πάντα οπισθίως του παγκρεατικού πόρου. Τέλος, η ουρά αιματώνεται επίσης από την ουραία και την μείζονα παγκρεατική αρτηρία.

Η φλεβική αποχέτευση της κεφαλής γίνεται μέσω των άνω και κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικών φλέβων. Οι μεν κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικές εκβάλλουν στην άνω μεσεντερία φλέβα ενώ δε εκ των άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικών, η μεν οπίσθια καταλήγει στην πυλαία φλέβα και η ιδιαίτερης σημασίας πρόσθια άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική φλέβα, μαζί με την δεξιά γαστροεπιπλοϊκή και την δεξιά άνω κολική φλέβα σχηματίζουν τον φλεβικό γαστροκολικό άξονα του Henle. Η φλεβική αποχέτευση του σώματος και της ουράς γίνεται προς την σπληνική φλέβα.¹⁻⁵



Εικόνα 3. Αιμάτωση παγκρέατος (Netter FH, The Ciba Collection Surgical Illustrations, 1964/2003)

2. Φυσιολογία παγκρέατος

Το πάγκρεας εμφανίζει τόσο εξωκρινή όσο και ενδοκρινή λειτουργία.

Το τμήμα του παγκρέατος το οποίο επιτελεί την εξωκρινή λειτουργία του απαρτίζει περί το 85% του οργάνου⁶. Από την εξωκρινή μοίρα, παράγεται ημερησίως σχεδόν 1 λίτρο υγρό με ιδιαίτερη σύσταση. Πρόκειται για ένα αλκαλικό υγρό με pH:8, πλούσιο σε ένζυμα (αμυλάση, λιπάση, θρυψίνη, χυμοθρυψίνη, ελαστάση, καρβοξυπεπτιδάση Α και Β, ριβονουκλεάση), νερό, ηλεκτρολύτες και διττανθρακικά - τα οποία είναι και υπεύθυνα για το αλκαλικό pH⁷. Βασικό ρόλο στην εξωκρινή δράση του παγκρέατος παίζουν τα αδενοκυψελιδικά λοβιακά κύτταρα, τα οποία ευθύνονται για την έκκριση των διαφόρων ενζύμων, καθώς και τα κυψελόκεντρα κύτταρα των μικρών εκφορητικών πόρων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την έκκριση των διαττανθρακικών. Η παραγωγή των παγκρεατικών ενζύμων γίνεται στην συσκευή Golgi, ενώ καταλήγουν στα λοβιακά κύτταρα για να γίνει η έκκριση τους. Τα ένζυμα τα οποία απελευθερώνονται είναι ανενεργά προένζυμα. Με την άφιξη τους στον δωδεκαδάκτυλο γίνεται αρχικά η ενεργοποίηση του θρυψινογόνου σε θρυψίνη από την εντεροκινάση η οποία παράγεται από την ψηκτοειδή παρυφή και εν συνεχεία η θρυψίνη ενεργοποιεί τα λοιπά παγκρεατικά ένζυμα. Ρόλος της παγκρεατικής εξωκρινούς μοίρας είναι να αλκαλοποιεί το όξινο γαστρικό PH που καταφθάνει στο δωδεκαδάκτυλο και να συμβάλει στην πέψη πρωτεϊνών, λιπών και υδατανθράκων. Η έκκριση του παγκρεατικού υγρού ελέγχεται με διάφορους μηχανισμούς. Διεγέρτης της απελευθέρωσης των διαττανθρακικών θεωρείται η ορμόνη σεκρετίνη, η οποία εκκρίνεται από τα δωδεκαδακτυλικά S-κύτταρα μετά την άφιξη χολής και οξέων στον αυλό του δωδεκαδακτύλου με στόχο την εξουδετέρωση του υδροχλωρικού οξέος το οποίο προέρχεται από τον στόμαχο. Καίριο ρόλο στην έκκριση των ενζύμων παίζει η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου,⁸ ενώ ζωτικής σημασίας έχει βρεθεί πως είναι και η έκκριση χολοκυστοκινίνης(CCK). Η έκκριση της εξωκρινούς μοίρας χωρίζεται σε τρεις φάσεις: i) την κεφαλική (20%) μέσω της διέγερσης του πνευμονογαστρικού (X νεύρου) που οδηγεί σε έκκριση ακετυλοχολίνης, ii) την γαστρική φάση με βασική ρυθμιστική ορμόνη την γαστρίνη (10%) και τέλος iii) την εντερική φάση (65%) με την είσοδο δηλαδή της τροφής στο δωδεκαδάκτυλο και την επακόλουθη έκκριση των ορμονών.^{6,7,9}

Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελείται από τα νησίδια του Langerhans και έχει καθοριστικό ρόλο στην ομοιόσταση του οργανισμού και στον μεταβολισμό. Τα νησιδιακά κύτταρα βρίσκονται διάσπαρτα στο πάγκρεας. Η ενδοκρινής μοίρα παρότι αποτελεί μόνο το 2% του όγκου του οργάνου έχει εξαιρετικά πλούσια αιμάτωση. Η δε φλεβική της αποχέτευση γίνεται στην πυλαία φλέβα. Απαρτίζεται κατά κύριο λόγο από 5 είδη κυττάρων: i. τα α-κύτταρα, που παράγουν γλυκαγόνη, ii. τα β-κύτταρα, που εκκρίνουν ινσουλίνη, iii. τα δ-κύτταρα τα οποία συνθέτουν την σωματοστατίνη, iv. τα PP-κύτταρα ή F-κύτταρα τα οποία είναι επιφορτισμένα με την δημιουργία του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου και v. τα Ε κύτταρα που παράγουν την γρελίνη. Την πολυπληθέστερη ομάδα αποτελούν τα β κύτταρα (65%) τα οποία και εντοπίζονται στο κέντρο των παγκρεατικών νησιδίων ενώ γύρω τους εντοπίζονται τα α-κύτταρα (20%).

Σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας, το αρτηριακό αίμα από πολλαπλά τριχοειδή αγγεία περνά πρώτα από τα β-κύτταρα και ακολούθως από τα α και δ με αποτέλεσμα η έκκριση της γλυκαγόνης να ρυθμίζεται από την έκκριση της ινσουλίνης¹⁰⁻¹¹. Η ινσουλίνη αποτελεί ένα πολυπεπτίδιο 56 αμινοξέων. Στο ενδοπλασματικό δίκτυο των β-κυττάρων, συντίθεται η προ-ινσουλίνη η οποία εν συνεχεία αποθηκεύεται στο σύμπλεγμα Golgi. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα διεγείρει την απελευθέρωση της ινσουλίνης στην κυκλοφορία. Η έκκριση της ινσουλίνης επηρεάζεται και από άλλες ορμόνες όπως η σωματοστατίνη, η οποία αναστέλλει την έκκριση της, ενώ το γλυκαγόνο, η χολοκυστοκινίνη και η γαστρίνη οδηγούν σε αύξηση αυτής. Η ινσουλίνη αποτελεί αναβολική ορμόνη αφού αναστέλλει την λιπόλυση, την γλυκογονόλυση ενώ συμβάλλει στην πρωτεϊνοσύνθεση. Στον αντίποδα η γλυκαγόνη, αποτελεί μια καταβολική ορμόνη. Εκκρίνεται κατά την εμφάνιση υπογλυκαιμίας (ανταγωνιστική δράση με ινσουλίνη) και συμβάλλει στην γλυκογονόλυση, πρωτεόλυση και λιπόλυση. Ανασταλτικό ρόλο στην έκκριση της γλυκαγόνης διαδραματίζουν η ινσουλίνη, η σωματοστατίνη και η υπεργλυκαιμία. Τέλος η σωματοστατίνη εκκρίνεται από τα δ- κύτταρα ενώ παράγεται επίσης στον υποθάλαμο και στον γαστρεντερικό σωλήνα. Δρά αναστέλλοντας όλες τις ορμόνες της ενδοκρινούς μοίρας (ινσουλίνη, γλυκαγόνη) ενώ παράλληλα ανακόπτει την δράση και της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, διαταράσσει την συσταλτικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και μπορεί να επηρεάσει και τον αγγειακό τόνο του γαστρεντερικού. Εκκρίνεται κυρίως μετά από λιπαρά γεύματα, με την ευοδωτική δράση του πνευμονογαστρικού, της σεκρετίνης, της γαστρίνης και της χολοκυστοκινίνης, ενώ ανασταλτική δράση εμφανίζει η ακετυλοχολίνη.¹²

3. Παγκρεατικός καρκίνος

3.1 Ιστορική αναδρομή στην χειρουργική του παγκρεατικού καρκίνου

Πρώτη αναφορά για όγκο στην περιοχή του παγκρέατος γίνεται το 1761 από έναν Ιταλό ανατόμο τον Battista Morgani, ακολουθεί το 1882 ο Γερμανός Friedrich Trendelenberg ο οποίος πραγματοποιεί την πρώτη εκτομή όγκου εντοπιζόμενου στην ουρά του παγκρέατος. Το 1900 ο Alessandro Codivilla ένας Ιταλός από την Μπολόνια πραγματοποιεί την πρώτη μερική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, στην συνέχεια το 1910 ο Walter Kausch Γερμανός χειρουργός διενήργησε την πρώτη παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με en block εκτομή της κεφαλής του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου σε ασθενή με ίκτερο, ενώ ο Roscoe Graham από το Τορόντο του Καναδά περιγράφει την πρώτη εκπυρήνιση για νευροενδοκρινή όγκο. Το 1940 ο Allen Oldfather Whipple από το πανεπιστήμιο Columbia της Αμερικής πραγματοποίησε την επέμβαση παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής αρχικά σε δύο στάδια σε μια σειρά με τριών περιστατικών και ακολούθως το 1942 παρουσίασε την τροποποιημένη επέμβαση ενός σταδίου την οποία και καθιέρωσε με το όνομα του. Σημαντικό ρόλο στην σύγχρονη χειρουργική και στον τρόπο που τροποποιήθηκε και καθιερώθηκε η

επέμβαση Whipple έπαιξε ο John Lemuel Cameron την δεκαετία του 1980, καθηγητής χειρουργικής στο Johns Hopkins. Πρώτη περιγραφή για την παγκρεατεκτομή με διατήρηση του πυλωρού έχουμε από τον Traversoc & Longmire, από το Los Angeles των ΗΠΑ. Σημαντικό πρόσωπο στην σύγχρονη χειρουργική αποτελεί ο Καναδός Gagner, από το νοσοκομείο του Montreal, ο οποίος το 1994 δημοσίευσε την πρώτη σειρά περιστατικών λαπαροσκοπικής παγκρεατεκτομής. Τέλος το 2003 δημοσιεύτηκε από τον Gullianotti και το πανεπιστήμιο του Chicago η πρώτη ρομποτική παγκρεατεκτομή. Καθοριστικής και ιστορικής σημασίας για τον παγκρεατικό καρκίνο αποτέλεσαν, αρχικά η ESPAC-1, μελέτη η οποία έδειξε το όφελος της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας στην αύξηση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών μετά από παγκρεατεκτομή, ακολούθως η μελέτη PRODIGE-24, η οποία καθιέρωσε το Modified FOLFIRINOX ως το χημειοθεραπευτικό σχήμα εκλογής σε όσους ασθενείς πληρούν τα κριτήρια για να το λάβουν, και τέλος η μελέτη PREOPANC-1 η οποία απέδειξε το όφελος της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας.^{13,14}

3.2 Επιδημιολογία παγκρεατικού καρκίνου

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί το 3% των περιστατικών κακοήθειας παγκοσμίως και την 3^η συχνότερη αιτία θανάτου από κακοήγη νεοπλασμάτα σήμερα. Οι προβλέψεις από τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας συνίστανται σε μια αύξηση της επίπτωσης του κατά τουλάχιστον 20%, για αυτό και θα αποτελεί το 2030 την 2^η συχνότερη αιτία θανάτου.¹⁵ Είναι ελαφρά συχνότερη η επίπτωση του σε άντρες συγκριτικά με τις γυναίκες (5,5 vs 4 περιστατικών ανά 100.000 πληθυσμού). Η πρόγνωση του παγκρεατικού καρκίνου είναι πτωχή αφού μόνο το 9% επιβιώνει στην 5ετία. Σήμερα την στιγμή της διάγνωσης του, το 50% των περιστατικών εμφανίζει ήδη μεταστάσεις, περί το 35% είναι τοπικά προχωρημένο και συχνά μη εξαιρεσίμο ακόμα και μετά από συστηματική θεραπεία, και μόνο ένα 15% κρίνεται ως εξαιρεσίμο εν τέλει.¹⁶⁻¹⁹

3.3 Παράγοντες κινδύνου

Έχει καταστεί εμφανές από διάφορες μελέτες πως περί του 70% των βασικών παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατικού καρκίνου είναι τροποποιήσιμοι, κάτι που σημαίνει ότι η αλλαγή τους θα συμβάλει στην μείωση της επίπτωσης ενός από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους.¹⁷ Η ηλικία αποτελεί μη τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου με το 70% των διαγνώσεων να τίθεται σε άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών. Το άρρεν φύλο όπως και η Αφροαμερικανική καταγωγή αποτελούν επίσης μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Μεταξύ των τροποποιήσιμων παραγόντων, το κάπνισμα αποτελεί τον σημαντικότερο, με μεγάλες μεταναλύσεις να υπολογίζουν ένα Odds Ratio περί το 1,74. Φαίνεται ότι αυτή η σχέση καρκίνου παγκρέατος και κάπνισματος είναι τόσο δόσο-εξαρτώμενη όσο και χρόνο-εξαρτώμενη.^{20,21} Η κατανάλωση αλκοόλ (>30 gr/ημέρα) αποτελεί από πολλές μελέτες ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου με 20% αύξηση του κινδύνου για εκδήλωση της νόσου ενώ προδιαθέτει και στην ανάπτυξη χρόνιας παγκρεατίτιδας η οποία αποτελεί επιπλέον επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση παγκρεατικού καρκίνου.²² Ο σακχαρώδης

διαβήτη σε συνδυασμό με την παχυσαρκία αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου μέσω μηχανισμών χρόνιας φλεγμονής ενώ συχνά ο ΣΔ αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος.²³ Γνωρίζουμε ότι το 0,5% των περιπτώσεων παγκρεατικού καρκίνου εκδηλώνεται με ένα επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας ενώ σε περιπτώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας εννιαπλασιάζεται ο κίνδυνος εκδήλωσης του νεοπλάσματος. Ένα 10% των περιπτώσεων αφορούν κληρονομικές περιπτώσεις. Κληρονομική ορίζεται η κακοήθεια όταν δύο ή περισσότεροι συγγενείς πρώτου βαθμού έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο, με βλάβες οι οποίες αφορούν κυρίως τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (BRAC1, BRAC2, ATM, CDKN2A, MSH2,). Τέλος ως παράγοντας κινδύνου έχει αναγνωρισθεί η διατροφή καθώς και οι διάφοροι κυστικοί όγκοι παγκρέατος.¹⁷

3.4 Παθολογοανατομία

Συχνότερος τύπος παγκρεατικού καρκίνου, σε ποσοστό που φτάνει το 90%, αποτελεί το αδενοκαρκίνωμα. Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος εντοπίζεται σε ποσοστό 70% στην κεφαλή, 15% στο σώμα και 15% στην ουρά του οργάνου. Καλύτερα μελετημένο και κυρίαρχο μονοπάτι για την ανάπτυξη του αδενοκαρκινώματος είναι αυτό της παγκρεατικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (PanIN) της ιστολογικής αλλαγής δηλαδή του επιθηλίου των πόρων. Ανάλογα με τον βαθμό δυσπλασίας τους και άρα την συσσώρευση μεταλλάξεων ταξινομείται σε PanIN I, II και III ή με την πιο πρόσφατη ταξινόμηση σε χαμηλής δυσπλασίας (PanIN I και II) και υψηλής δυσπλασίας PanIN III.^{24,25} Μια άλλη μορφή προκαρκινωματώδους αλλοίωσης αποτελεί το ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα (IPMN) το οποίο αποτελεί και τον συχνότερο κυστικό όγκο στο πάγκρεας. Γνωρίζουμε από την βιβλιογραφία ότι η πιθανότητα εξαλλαγής σε αδενοκαρκίνωμα σε αυτές τις περιπτώσεις αγγίζει το 65%, σε αυτά των κύριων πόρων, ενώ αντίθετα παραμένει χαμηλή, στο 10%, σε αυτά των επικουρικών πόρων. Κατά συνέπεια οι ασθενείς αυτοί πρέπει να εισάγονται σε αυστηρά πρωτόκολλα παρακολούθησης. Τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (MCN) αποτελούν την τελευταία ομάδα με ένα κίνδυνο εξαλλαγής κοντά στο 15%. Σε επίπεδο γονιδιακό, τα τέσσερα βασικά γονίδια που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος σε >50% των περιπτώσεων είναι το KRAS, CDKN2A, TP53 και SMAD4.²⁶⁻²⁷

3.5 Ιστολογική ταξινόμηση

Οι όγκοι του παγκρέατος αρχικά ταξινομούνται σε επιθηλιακούς ή όγκους της εξωκρινούς μοίρας και σε όγκους της ενδοκρινούς μοίρας (νευροενδοκρινείς όγκοι). Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι το πορογενές αδενοκαρκίνωμα, οι διάφοροι υπότυποι του οποίου εμφανίζουν και διαφορετική πρόγνωση από τον κλασσικό. Ο κολλοειδής τύπος χαρακτηρίζεται από καλύτερη πρόγνωση και συνήθως αναπτύσσεται σε έδαφος IPMN, ο αδενοπλακώδης τύπος ο οποίος συνοδεύεται από εξαιρετικά πτωχή πρόγνωση, το αναπλαστικό ή αδιαφοροποίητο το οποίο χαρακτηρίζεται επίσης από εξαιρετικά κακή πρόγνωση και συχνά εντοπίζεται ως σαρκωματώδες ή γιγαντοκυτταρικό οστεοκλαστικού τύπου, ενώ

άλλοι τύποι αποτελούν το μυελοειδές, το χαρακτηριζόμενο από signet cells και το ηπατοκυτταρικού τύπου.²⁴ Όσον αφορά τους νευροενδοκρινείς όγκους, αυτοί ταξινομούνται ανάλογα με το εάν είναι λειτουργικοί ή όχι. Στους λειτουργικούς υπάγονται το ινσουλίνωμα, το γλυκαγόνωμα, το γαστρίνωμα, το σωματοστατίνωμα και το βίπωμα (VIP). Με βάση τα κριτήρια της WHO του 2017 τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα του παγκρέατος (panNETs) ταξινομούνται στα καλής και κακής διαφοροποίησης ανάλογα με τον αριθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού και τον δείκτη Ki-67.²⁸

Table 1 Histologic variants of pancreatic neoplasms
Benign neoplasms
SCA
IPMN
ITPN
MCN
Malignant neoplasms
Neoplasms of ductal origin
PDAC
PDAC related carcinomas
Adenosquamous carcinoma
Osteoclastic giant cell carcinoma
Colloid carcinoma
Medullary carcinoma
Carcinomas arising in tumoral intraepithelial neoplasms
IPMN with associated invasive carcinoma
ITPN with associated invasive carcinoma
MCN with associated invasive carcinoma
Neoplasms of non-ductal origin
ACC
Pancreatoblastoma
PanNEN
SPN
Secondary tumors
SCA, serous cystadenoma; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; ITPN, intraductal tubulopapillary neoplasm; MCN, mucinous cystic neoplasm; PDAC, ductal adenocarcinoma; ACC, acinar cell carcinoma; PanNEN, pancreatic neuroendocrine neoplasm; SPN, solid pseudopapillary neoplasm.

Εικόνα 4 Ταξινόμηση όγκων παγκρέατος (Pathologic Classification of “pancreatic cancers”: current concepts and challenges)

4. Κλινική εικόνα και συμπτώματα

Ο παγκρεατικός καρκίνος είναι μια νόσος χαρακτηριζόμενη από άτυπα συμπτώματα, γεγονός που οφείλεται κυρίως στην οπισθοπεριτοναϊκή του θέση. Το δεδομένο αυτό συχνά οδηγεί σε καθυστέρηση στην διάγνωση, η οποία γίνεται όταν ήδη η νόσος έχει καταστεί μη εξαιρέσιμη. Η εντόπιση του όγκου στο πάγκρεας καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τα συμπτώματα με τα οποία θα εκδηλωθεί ο καρκίνος. Η Μάζα κεφαλής παγκρέατος λόγω των πιεστικών φαινομένων σε δωδεκαδάκτυλο και χοληδόχο πόρο εκδηλώνεται με ίκτερο σε ποσοστό 85%, ενώ άλλα συχνά συμπτώματα αποτελούν η απώλεια βάρους (90%), ο πόνος (70%), οι διαρροϊκές κενώσεις (40-50%), η ναυτία και οι έμετοι (40%), ενώ το σημείο Courvoisier’s απαντάται μόνο στο 10%. Σε όγκους σώματος και ουράς, η απώλεια βάρους φτάνει το 100% και ο πόνος είναι πιο συχνός, έτσι λόγω της απουσίας ικτέρου που αποτελεί το πιο θορυβώδες σημείο συνήθως η διάγνωση των όγκων με αυτές τις εντοπίσεις καθυστερεί.²⁹ Βασικό σύμπτωμα του παγκρεατικού καρκίνου ανεξαρτήτως εντόπισης αποτελεί η απώλεια βάρους (συνήθως

>10% του βάρους σώματος μέσα σε έξι μήνες), η οποία οφείλεται στην ανορεξία λόγω πόνου, ναυτίας και συχνά πιεστικών φαινομένων από τον όγκο επί παρακείμενων δομών της πεπτικής οδού, επίσης οφείλεται στην δυσαπορρόφηση την οποία προκαλεί ο παγκρεατικός καρκίνος, αλλά και στην καχεξία μέσω μεταβολικών και φλεγμονωδών μεταβολών από την νόσο.³⁰ Ο πόνος μπορεί να οφείλεται σε παγκρεατική νευροπάθεια, δηλαδή σε τοπική φλεγμονή από την νόσο, καθώς επίσης, ιδιαίτερα σε περίπτωση προχωρημένης νόσου, μπορεί να αποδίδεται σε διήθηση του κοιλιακού πλέγματος καθώς και σε ηπατικές μεταστάσεις. Πρώιμο σύμπτωμα αποτελεί συχνά ο σακχαρώδης διαβήτης (τύπου 3c διαβήτης) γι' αυτό και ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη μετά τα 50 έτη οφείλουν να διερευνηθούν για παγκρεατικό καρκίνο. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι περίπου 1% των ασθενών με νεοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη μετά τα 50 θα διαγνωσθούν εντός διετίας με παγκρεατικό καρκίνο.³¹

5. Διάγνωση

Στις μέρες μας παρά την πρόοδο σε όλους του τομείς της ιατρικής και τεχνολογίας ο παγκρεατικός καρκίνος αποτελεί έναν από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους. Μόνο το 15-20% των ασθενών είναι υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση λόγω της απουσίας πρώιμων συμπτωμάτων και της επιθετικής βιολογικής του συμπεριφοράς. Κατά την διάγνωση το 50% έχει ήδη απομακρυσμένες μεταστάσεις και το 30% περίπου τοπικά προχωρημένη νόσο. Το Ca19-9 δεν μπορεί να αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο στην πρώιμη διάγνωση του παγκρεατικού καρκίνου ενώ φαίνεται να έχει ρόλο κυρίως ως δείκτης προγνωστικής αξίας στην αντιμετώπιση του παγκρεατικού καρκίνου αλλά και ως δείκτης ανταπόκρισης στην θεραπεία. Μέθοδος εκλογής για την διάγνωση και σταδιοποίηση του αποτελεί η αξονική τομογραφία με έγχυση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού και με παγκρεατικό πρωτόκολλο δηλαδή μια αξονική που περιλαμβάνει μία αρτηριακή φάση για έλεγχο της ανατομίας των αρτηριών, την καθυστερημένη αρτηριακή στην οποία παρατηρείται η μέγιστη σκιαγράφιση του παγκρεατικού παρεγχύματος και άρα αναγνωρίζονται τυχόν υποαγγειούμενες περιοχές οι οποίες αφορούν την εστία της κακοήθειας καθώς και την πυλαία φάση κατά την οποία απεικονίζονται κυρίως οι ηπατικές και περιτοναϊκές μεταστάσεις. Η μαγνητική τομογραφία έχει κυρίως ρόλο για την καλύτερη ανάδειξη των ηπατικών μεταστάσεων. Με την MRCP μπορούμε να έχουμε άριστη απεικόνιση του παγκρεατικού πόρου, ενώ η απεικονιστική αυτή τεχνική είναι χρήσιμη και σε περιπτώσεις ισόπυκνων όγκων παγκρέατος. Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος έχει ρόλο κυρίως για ανάδειξη μικρών αλλοιώσεων αλλά και για την λήψη βιοψιών με στόχο την έναρξη χημειοθεραπείας. Τέλος το PET-CT έχει ρόλο στην παρακολούθηση ασθενών μετά από χειρουργική θεραπεία για ανάδειξη τυχόν υποτροπής.^{32,33}

6. Σταδιοποίηση

Από τους ασθενείς που θα διαγνωσθούν με αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος μόνο το 15-20% αποτελούν εξαιρέσιμους όγκους την στιγμή της διάγνωσης. Βασικοί λόγοι για την συχνά μη εξαιρεσιμότητα της νόσου την στιγμή της διάγνωσης αποτελούν η καθυστερημένη εκδήλωση συμπτωμάτων, η στενή επαφή του όγκου με σημαντικές αγγειακές δομές, καθώς και η επιθετική βιολογική του συμπεριφορά που το καθιστά μια συστηματική νόσο.²⁴ Για την σταδιοποίηση του όγκου πρέπει να απαντήσουμε σε τέσσερα ερωτήματα: 1) ποιο το μέγεθος του, 2) πού εντοπίζεται στο πάγκρεας, 3) ποια η σχέση του με τα αγγεία και τις παρακείμενες δομές, 4) εάν έχουν εντοπιστεί μεταστάσεις. Ο παγκρεατικός καρκίνος με βάση τα AJCC 2017 και με βάση το

σύστημα TNM ταξινομείται ανάλογα με το μέγεθος, τους λεμφαδένες και την ύπαρξη μεταστάσεων (Εικόνα 5) ενώ η τοπική εξαιρεσιμότητα σύμφωνα με τα κριτήρια του NCCN καθορίζεται από τη σχέση του όγκου με τις μείζονες αγγειακές δομές και διαχωρίζεται σε εξαιρεσιμο, οριακά εξαιρεσιμο (Borderline) και τοπικά προχωρημένο/μη εξαιρεσιμο (Εικόνα 6).³⁴ Ενδείξεις για λαπαροσκοπηση σταδιοποίησης αποτελούν όγκοι >3εκ, όγκοι σώματος ή ουράς, ύποπτα ευρήματα σε αξονική και τέλος επίπεδα Ca19-9>100.

Κριτήρια για να κριθεί ένας όγκος ως εξαιρεσιμος αποτελούν η απουσία μεταστάσεων, η απουσία απεικονιστικών ευρημάτων διήθησης, δηλαδή επαφή <180 μοίρες και απουσία παραμόρφωσης ή θρόμβου εντός της άνω μεσεντερίου φλέβας (SMV) και της πυλαίας φλέβας (PV) και τέλος η παρουσία ξεκάθαρα πλάνου μεταξύ όγκου και κοιλιακού άξονα (CA), ηπατικής και άνω μεσεντερίου αρτηρίας (SMA).

Οριακά εξαιρεσιμη νόσος, αποτελεί όσον αφορά τις αρτηρίες, για όγκους κεφαλής, η επαφή <180 μοίρες με την άνω μεσεντερία αρτηρία ή η επαφή με την κοινή ηπατική αρτηρία χωρίς επαφή με την ιδίως ηπατική και την κοιλιακή αρτηρία και με δυνατότητα ανακατασκευής, ενώ για όγκους σώματος και ουράς η επαφή <180 μοίρες με την κοιλιακή αρτηρία. Όσον αφορά τις φλέβες η επαφή >180 μοίρες με πυλαία και άνω μεσεντερία φλέβα για όγκους κεφαλής ή <180 μοίρες με παραμόρφωση του σχήματος της ή θρόμβο εντός με δυνατότητα ανακατασκευής του αγγείου.

Σε μία δημοσίευση του 2017 για τα κριτήρια του οριακά εξαιρεσιμου καρκίνου, εισάγονται για πρώτη φορά πέραν της σχέσης του όγκου με τα αγγεία, η γενική κατάσταση του ασθενή (Performance Status) >2 και η βιολογία της νόσου με βάση την τιμή του Ca 19-9 (> 500) και την παρουσία λεμφαδένων.³⁵

Τέλος, τοπικά προχωρημένοι για όγκους κεφαλής και ουράς, κρίνονται οι όγκοι με επαφή > 180 μοίρες με την άνω μεσεντερία αρτηρία και την κοιλιακή αρτηρία ενώ για τις φλέβες η διήθηση τους η οποία δεν επιτρέπει ανακατασκευή.³⁶⁻³⁹

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Pancreatic Adenocarcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Table 1. Definitions for T, N, M

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging of Pancreatic Cancer (8th ed., 2017)

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> This includes high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN-3), intraductal papillary mucinous neoplasm with high-grade dysplasia, intraductal tubulopapillary neoplasm with high-grade dysplasia, and mucinous cystic neoplasm with high-grade dysplasia
T1	Tumor ≤2 cm in greatest dimension
T1a	Tumor ≤0.5 cm in greatest dimension
T1b	Tumor >0.5 cm and <1 cm in greatest dimension
T1c	Tumor 1–2 cm in greatest dimension
T2	Tumor >2 cm and ≤4 cm in greatest dimension
T3	Tumor >4 cm in greatest dimension
T4	Tumor involves the celiac axis, superior mesenteric artery, and/or common hepatic artery, regardless of size

N	Regional Lymph Nodes
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis in one to three regional lymph nodes
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes
M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Table 2. AJCC Prognostic Groups

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stage III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

37

CRITERIA DEFINING RESECTABILITY STATUS AT DIAGNOSIS^a

• Decisions about resectability status should be made in consensus at multidisciplinary meetings/discussions.

Resectability Status	Arterial	Venous
Resectable	• No arterial tumor contact (celiac axis [CA], superior mesenteric artery [SMA], or common hepatic artery [CHA]).	• No tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or $\leq 180^\circ$ contact without vein contour irregularity.
Borderline Resectable ^b	Pancreatic head/uncinate process: • Solid tumor contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction. • Solid tumor contact with the SMA of $\leq 180^\circ$. • Solid tumor contact with variant arterial anatomy (ex: accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA, and the origin of replaced or accessory artery) and the presence and degree of tumor contact should be noted if present, as it may affect surgical planning. Pancreatic body/tail: • Solid tumor contact with the CA of $\leq 180^\circ$.	• Solid tumor contact with the SMV or PV of $> 180^\circ$, contact of $\leq 180^\circ$ with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessel proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction. • Solid tumor contact with the inferior vena cava (IVC).
Locally Advanced ^{b,c}	Head/uncinate process: • Solid tumor contact $> 180^\circ$ with the SMA or CA. Pancreatic body/tail: • Solid tumor contact of $> 180^\circ$ with the SMA or CA. • Solid tumor contact with the CA and aortic involvement.	• Unreconstructible SMV/PV due to tumor involvement or occlusion (can be due to tumor or bland thrombus).

^a Al-Hawary MM, Francis JR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* 2014;270:248-260.^b Solid tumor contact may be replaced with increased hazy density/stranding of the fat surrounding the peri-pancreatic vessels (typically seen following neoadjuvant therapy); this finding should be reported on the staging and follow-up scans.^c Distant metastasis (including non-regional lymph node metastasis), regardless of anatomic resectability, implies disease that should not be treated with upfront resection.Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 12/06/2022 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PANC-C
1 OF 2

Εικόνα 5-6 Ταξινόμηση απεικονιστικών κριτηρίων εξαιρεσιμότητας και σταδιοποίηση του παγκρεατικού καρκίνου με βάση το σύστημα TNM (NCCN Guidelines Version 2.2022)

7. Θεραπεία

Μόνη θεραπευτική επιλογή για να αυξηθεί σημαντικά η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο παγκρέατος αποτελεί η χειρουργική επέμβαση. Όπως έχει όμως ήδη αναφερθεί ένα μικρό ποσοστό αυτών των ασθενών οδηγείται τελικά στο χειρουργείο ένα ποσοστό που δεν ξεπερνά το 20%. Η συνολική 5ετής επιβίωση για όλα τα στάδια είναι $< 10\%$. Η χειρουργική θεραπεία είτε πρόκειται για επέμβαση παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής (για όγκους κεφαλής παγκρέατος) είτε πρόκειται για περιφερική παγκρεατεκτομή (για όγκους σώματος, ουράς) ή σε συγκεκριμένες περιπτώσεις για ολική παγκρεατεκτομή είναι η μόνη θεραπευτική επιλογή που προσφέρει R0 εκτομές, με συναφαίρεση των λεμφαδένων σε συνδυασμό με αποδεκτή νοσηρότητα και θνητότητα κοντά στο 3-5% σε μεγάλα κέντρα.

Η επιβίωση μετά από χειρουργική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με μετεγχειρητική χημειοθεραπεία μπορεί να προσφέρει 5ετή επιβίωση στο 40%.⁴⁰⁻⁴²

Σε ασθενείς με εξαιρεσιμη νόσο, θεραπεία εκλογής αποτελεί η χειρουργική αντιμετώπιση ακολουθούμενη από μετεγχειρητική συστηματική χημειοθεραπεία. Χημειοθεραπευτικό σχήμα εκλογής μετά την δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης PRODIGE24 αποτελεί το mFOLFIRINOX ενώ σε όσους η ηλικία, η γενική κατάσταση (PS), ή η εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών δεν το επιτρέπει λαμβάνουν σχήμα με συνδυασμό γεμισιταβίνης με καπεσιταμπίνη. Η μελέτη αυτή συμπέρανε υπεροχή στην συνολική επιβίωση, το διάστημα ελεύθερο νόσου και το διάστημα ελεύθερο μεταστάσεων.⁴³

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις σχετικά με την προεγχειρητική χορήγηση χημειοθεραπείας στον εξαιρεσιμο καρκίνο του παγκρέατος με βασικότερο εκπρόσωπο τη PREOPANC μελέτη. Τα πλεονεκτήματα της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας αποτελεί η αύξηση των R0 εκτομών, καθώς και το γεγονός ότι

δύναται να λάβουν συστηματική χημειοθεραπεία σχεδόν όλοι οι ασθενείς υποψήφιοι για χειρουργική παρέμβαση, σε αντίθεση με την μετεγχειρητική χορήγηση της, την οποία δεν δύναται να λάβει περίπου το 30-40% των ασθενών λόγω μετεγχειρητικών επιπλοκών. Τέλος εντοπίζει εκείνους τους ασθενείς με πρόοδο νόσου υπό ΧΜΘ που μάλλον δείχνει κακή βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου και πιθανό μη όφελος από το χειρουργείο.⁴⁴

Η περιφερική παγκρεατεκτομή περιλαμβάνει την εκτομή του παγκρέατος αριστερά της πυλαίας φλέβας και με συνακόλουθη σπληνεκτομή εφόσον ο όγκος εντοπίζεται στην ουρά του οργάνου. Η κλασσική περιφερική παγκρεατεκτομή ξεκινά με κατεύθυνση από αριστερά προς τα δεξιά. Αρχικά γίνεται κινητοποίηση του σπληνός από τους συνδέσμους του (σπληνοκολικός και σπληνονεφρικός) με συνοδό διατομή των βραχέων γαστρικών αγγείων. Ακολουθεί κινητοποίηση του παγκρέατος από το οπισθοπεριτόναιο και τέλος αφού γίνει διατομή των αγγείων διαιρείται το πάγκρεας στον αυχένα του.⁴⁵ Λόγω της μη τυποποίησης της επέμβασης και των υψηλών ποσοστών R1 εκτομών καθώς και του ανεπαρκούς λεμφαδενικού καθαρισμού της N1 ομάδας λεμφαδένων, το 2003 ο Strasberg παρουσίασε την δική του τεχνική η οποία ξεκινά από δεξιά προς τα αριστερά με απολίνωση των αγγείων σε πρώτο στάδιο, με αφαίρεση των λεμφαδένων της N1 ομάδας και πάντα με εκτομή της πρόσθιας νεφρικής περιτονίας. Ανάλογα αν αφορά πρόσθια ή οπίσθια RAMS, ακολουθεί η συναφαίρεση και του ομόπλευρου επινεφριδίου. Η RAMS έχει φανεί πως υπερέχει της κλασσικής τεχνικής περιφερικής παγκρεατεκτομής σε ότι αφορά τα ποσοστά Ro, τα οποία αυξήθηκαν στο 90% από 75% ενώ συνεπάγεται και βελτιωμένη 5ετή επιβίωση.⁴⁶ Gold standard για τις περιφερικές παγκρεατεκτομές αποτελεί η λαπαροσκοπική επέμβαση στις ανεπτυγμένες χώρες.⁴⁷

Η επέμβαση Whipple αποτελεί την επέμβαση εκλογής για όγκους κεφαλής, τοποθεσία στην οποία εντοπίζεται κατά κόρον ο παγκρεατικός καρκίνος. Στην επέμβαση αυτή, αδρά, διενεργείται εκτομή του άντρου του στομάχου, εκτομή του δωδεκαδακτύλου μέχρι την πρώτη μοίρα της νήστιδας, εκτομή της κεφαλής του παγκρέατος και εκτομή του χοληδόχου πόρου με en block εκτομή της χοληδόχου κύστης. Ακολουθεί αποκατάσταση της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα μέσω δημιουργίας παγκρεατονηστιδικής, ηπατικονηστιδικής και γαστροεντεροαναστόμωσης.⁴⁵

Διεγχειρητικά πλέον μετά την εκτομή του παρασκευάσματος για να έχουμε μια σωστή λεμφαδενεκτομή σε τοπικά προχωρημένους καρκίνου μετά από χημειοθεραπεία οφείλουμε να πετύχουμε το Triangle operation δηλαδή την αποσκελετοποίηση των αγγείων και τον πλήρη καθαρισμό των λεμφαδένων και του λιπώδους ιστού στην περιοχή του τριγώνου που σχηματίζεται μεταξύ ηπατικής αρτηρίας, πυλαίας φλέβας και άνω μεσεντέριου αρτηρίας.⁴⁸ Αντίθετα με την περιφερική παγκρεατεκτομή, στη Whipple δεν έχει καθιερωθεί η λαπαροσκοπική προσέγγιση σαν Gold standard. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι οι εκτεταμένες λεμφαδενεκτομές δεν προσφέρουν στην συνολική επιβίωση των ασθενών.⁴⁹

Στο οριακά εξαιρεσίμο αδενοκαρκίνωμα, το θεραπευτικό πρωτόκολλο ξεκινά αφού γίνει ιστολογική επιβεβαίωση και ταυτοποίηση του όγκου με λήψη βιοψίας μέσω ενδοσκοπικού υπερήχου και πιθανά ERCP. Τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) γίνεται σε περιπτώσεις ίκτερου. Ακολουθεί έναρξη ΧΜΘ η οποία έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει στην αύξηση των Ro εκτομών (92% έναντι 50%), μειώνει την περινευρική διήθηση, υποσταδιοποιεί την λεμφαδενική διήθηση και το συνεπώς στάδιο του όγκου και αντιμετωπίζει την μικρομεταστατική νόσο. Τα θεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής αποτελούν το m-FOLFIRINOX ή το σχήμα γεμισιταβίνης-πακλιταξέλης.

Η διήθηση των φλεβών πλέον δεν αποτελεί αντένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση, με εκτομή και αποκατάσταση των δομών, με τελικό στόχο την επίτευξη R0 εκτομής.^{42,50}

Δημοσιεύσεις για τον ρόλο της χημειοθεραπείας σε οριακά εξαιρεσίμους/τοπικά προχωρημένους καρκίνους καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η προεγχειρητική ΧΜΘ με το διαδεδομένο σχήμα του m-FOLFIRINOX όχι μόνο μετατρέπει τους όγκους σε εξαιρεσίμους προκαλώντας υποσταδιοποίησή τους, μειώνοντας έτσι τα ποσοστά υποτροπής της νόσου, καθώς και τις R1 και R2 εκτομές. Οι ερευνητές παρόλα αυτά υποστηρίζουν ότι τουλάχιστον το 40% αυτών των ασθενών παραμένει ανεγχείρητο.⁵¹

Στους τοπικά προχωρημένους όγκους, που αφορούν το 20-30% των περιπτώσεων, δηλαδή σε ασθενείς με διήθηση των αρτηριών >180 μοιρών της περιμέτρου αυτών, ή/και σε διήθηση των φλεβών (πυλαίας και SMV) οι οποίες είναι αδύνατον να ανακατασκευαστούν χειρουργικά. Θεραπεία εκλογής αποτελεί η συστηματική θεραπεία με συνολική επιβίωση 11-13 μήνες και με ένα μικρό ποσοστό αυτών να μετατρέπονται σε εξαιρεσίμη νόσο. Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας παραμένει ασαφής με βελτίωση της τοπικής έκτασης της νόσου χωρίς όμως να βελτιώνει την συνολική επιβίωση.⁵²

8. Επιπλοκές

Κατά την ρήση των παλαιών χειρουργών: "Ο Θεός άφησε το πάγκρεας πίσω για να μην το ακουμπά χέρι χειρουργού". Το γνωμικό αυτό καταδεικνύει τον μεγάλο αριθμό επιπλοκών που συνοδεύουν την χειρουργική του παγκρέατος. Η παγκρεατική χειρουργική σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα γι' αυτό και πρέπει να διενεργείται σε εξειδικευμένα κέντρα. Η διενέργεια αυτών των επεμβάσεων ακόμα και σε οργανωμένα κέντρα σχετίζεται με θνητότητα στο 3-5% και μια νοσηρότητα του επιπέδου του 30-50%.

Ο John Cameron με την δημοσίευση του για τις δύο χιλιάδες παγκρεατεκτομές τις οποίες πραγματοποίησε, ανέφερε επιπλοκές σε ποσοστό 45%.⁵³ Φαίνεται από μελέτες ότι η εμφάνιση επιπλοκών σχετίζεται με μειωμένη συνολική επιβίωση αφού το αυξημένο μετεγχειρητικό στρες, η μεγάλη νοσηλεία και η καθυστέρηση της έναρξης της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας οδηγούν σε μείωση της συνολικής επιβίωσης και του διαστήματος ελεύθερου νόσου.⁵⁴ Βασικότερη μετεγχειρητική επιπλοκή αποτελεί το παγκρεατικό συρίγγιο με συχνότητα εμφάνισης κοντά στο 15-20% μετά από επεμβάσεις παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής και σε ποσοστό τουλάχιστον 30% μετά από περιφερικές παγκρεατεκτομές.

Καθυστερημένη γαστρική κένωση (DGE) εμφανίζεται σε ποσοστά 15-20% αποτελεί την συχνότερη αιτία για παράταση της νοσηλείας ενώ αυξάνει και την θνητότητα στις 30 μέρες. Η ομάδα του ISGPS το 2007 έδωσε τον δικό της ορισμό για την καθυστερημένη γαστρική κένωση όπου ουσιαστικά ορίζεται ως η αδυναμία αφαίρεσης του ρινογαστρικού σωλήνα μετά την 3η μέρα ή η αδυναμία σίτισης μετά την 7^η. Ταξινομείται σε 3^α στάδια ανάλογα με τις μέρες παραμονής η επανατοποθέτησης του ρινογαστρικού σωλήνα και την αδυναμία σίτισης με υγρά από το στόμα. Στάδιο Α ουσιαστικά δεν χρήζει κάποιας αλλαγής στην αγωγή ούτε επηρεάζει την διάρκεια παραμονής. Αποτελεί την παραμονή του ρινογαστρικού μέχρι την 7^η μέρα ή την επανατοποθέτηση του μετά την 3^η και η αδυναμία σίτισης την 7^η μετεγχειρητική μέρα. Στάδιο Β το οποίο συχνά χρήση φαρμακευτικής αγωγής και υποστήριξης της θρέψης ορίζεται ως η παραμονή του ρινογαστρικού μεταξύ 8-14

μέρας η επανατοποθέτηση του μετά την 7^η μέρα καθώς επίσης και η αδυναμία σίτησης με υγρά την 14^η μετεγχειρητική μέρα. Τέλος Στάδιο C το οποίο συνδέεται με παράταση νοσηλείας, υποστήριξη θρέψης, φαρμακευτική αγωγή και συχνά συνυπάρχει με παγκρεατικό συρίγγιο και αποστήματα ορίζεται ως η παραμονή του ρινογαστρικού μετά την 14^η μετεγχειρητική μέρα ή η αδυναμία σίτησης με υγρά την 21^η μετεγχειρητική μέρα. Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν η αυξημένη ηλικία, η εμφάνιση άλλων μετεγχειρητικών επιπλοκών κυρίως του παγκρεατικού συρίγγιου, οι συννοσηρότητες καθώς και το άρρεν φύλο. Στην αιτιολογία της βασικό ρόλο παίζουν οι υποδοχείς μοτιλίνης οι οποίοι αφαιρούνται με το χειρουργείο και παίζουν ρόλο στο μεταναστευτικό κύμα του στομάχου, επίσης ρόλο παίζει ο παρατεταμένος σπασμός του πυλωρού ή η δυσλειτουργία του άντρου λόγω βλάβης του πνευμονογαστρικού νεύρου ενώ τέλος θεωρείται ότι υπάρχει μια δωδεκαδακτυλική δυσρυθμία λόγω χειρισμών στην περιοχή και πιθανά επιπλοκών πχ παγκρεατική διαφυγή. Φαίνεται ότι η εμπροσθοκολική αναστόμωση μειώνει την πιθανότητα εμφάνισής DGE ενώ η κλασσική Whipple σε σύγκριση με την διατήρηση του πυλωρού δεν φαίνεται να διαφέρουν στην εμφάνιση του. Οσον αφορά την θεραπεία βασίζεται κυρίως στην συντηρητική αντιμετώπιση με υποστήριξη της θρέψης στο στάδιο C και πιθανά B, με την χορήγηση προκινητικών και την διερεύνηση για εστίες που οδηγούν σε καθυστερημένη γαστρική κένωση όπως ενδοκοιλιακά αποστήματα.⁵⁴⁻⁵⁶

Μετεγχειρητική αιμορραγία απαντάται σε ποσοστά 3-16% και ευθύνεται για 11-38 % της συνολικής θνητότητας μετά από παγκρεατεκτομές. Οι αιμορραγίες διαχωρίζονται σε: i. πρώιμες δηλαδή τις πρώτες 24ώρες μετεγχειρητικά και σε όψιμες, όταν αυτές συμβαίνουν μετά το πρώτο 24ωρο καθώς και ii. στις ενδοαυλικές και εξωαυλικές. Συχνότερα στη πρώιμη φάση αφορούν τα σημεία διατομής και κινητοποίησης του παγκρέατος, οπισθοπαγκρεατικά σημεία, ή τις αναστομώσεις, κυρίως την παγκρεατονηστιδική. Οφείλονται συνήθως σε ανεπαρκή αιμόσταση διεγχειρητικά και διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζονται επιτυχώς συντηρητικά. Οι όψιμες αιμορραγίες συχνά συνδέονται με διαφυγή από την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση και η θνητότητα τους μπορεί να φτάσει το 40%. Οφείλονται συχνά σε διάβρωση αγγείου και δημιουργία ψευδοανευρύσματος, με κύριο αγγείο που εμπλέκεται να αποτελεί το κολόβωμα της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας ενώ μπορεί να οφείλονται και σε διάβρωση μικρών περιπαγκρεατικών αγγείων ή αναστομωτικά έλκη. Η διάγνωση γίνεται με αξονική αγγειογραφία ενώ η αντιμετώπιση απαιτεί εμβολισμό του αγγείου ή και πιθανά χειρουργική αντιμετώπιση. Αντίθετα οι ενδοαυλικές αιμορραγίες εφόσον δεν αντιμετωπίζονται συντηρητικά χρήζουν ενδοσκοπικής αντιμετώπισης.⁵⁴⁻⁵⁶

Η χολόρροια από την ηπατονηστιδική αναστόμωση παραμένει σε χαμηλά ποσοστά (<5%) και οφείλεται κυρίως σε τεχνικά σφάλματα, σε κακή αιμάτωση, σε μικρή διαμέτρου πόρο και αιμορραγία διεγχειρητικά. Η εμφάνιση της αυξάνει τον κίνδυνο για ενδοκοιλιακά αποστήματα, σήψη και εμφάνιση άλλων επιπλοκών κυρίως του παγκρεατικού συρίγγιου. Ορίζεται ως η αύξηση της χολερυθρίνης από το υγρό της παροχέτευσης σε τιμές >3 φορές αυτής του πλάσματος και συνήθως αντιμετωπίζεται με επιτυχία συντηρητικά. Σε εμμένουσα όμως διαφυγή με συνοδό σήψη και αυξημένη παροχή μπορεί να χρειαστεί διαδερμική παροχέτευση των χοληφόρων ή ακόμα και χειρουργική αντιμετώπιση.

Η μετεγχειρητική παγκρεατίτιδα αποτελεί μια άλλη επιπλοκή της παγκρεατικής χειρουργικής με ποσοστά εμφάνισής στο 2-3% ενώ υπάρχει υποκλινικά στο 25% την πρώτη εβδομάδα, υπάρχει μεγάλη δυσκολία στην διαφοροδιάγνωση από τις μετεγχειρητικές αλλοιώσεις και η διάγνωση γίνεται κυρίως με την αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων σε συνδυασμό με την πάχυνση των πρόσθιων παρανεφρικών περιτονιών. Ακόμη μια επιπλοκή αποτελεί η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας η οποία μπορεί να φτάσει το 17% μετά από ανακατασκευές αγγείων, οδηγεί με την σειρά της σε ασκητή, ηπατική ισχαιμία, εντερική ισχαιμία με κίνδυνο για τις αναστομώσεις ενώ συνδέεται με μεγάλη θνητότητα.

Τέλος ο χυλώδης ασκίτης με επίπτωση 3% ορίζεται ως η παρουσία γαλακτόχρωμου υγρού από την παροχέτευση, το αντιστόμιο της παροχέτευσης ή το τραύμα κατά η μετά την 3^η MTX μέρα με συγκέντρωση τριγλυκεριδίων >110 mg/dl. Σταδιοποιείται σε 3 στάδια όπου το στάδιο Α είναι άνευ κλινικής σημασίας και δεν απαιτεί κάποια τροποποίηση στην αγωγή, στάδιο Β όπου χρήζει τουλάχιστο ένα από τα ακόλουθα ρινονησιδική σίτιση η παρεντερική διατροφή, διαδερμική παροχέτευση, παραμονή του καθετήρα, φαρμακευτική αγωγή. Τέλος στο στάδιο C απαιτείται επεμβατική αντιμετώπιση όπως λεμφαγγειογραφία και εμβολισμός, σκληροθεραπεία, χειρουργική αντιμετώπιση, νοσηλεία σε ΜΕΘ.⁵⁴⁻⁵⁶

Ειδικό μέρος

9. Εισαγωγή στο παγκρεατικό συρίγγιο

Η παγκρεατική αναστόμωση σε επεμβάσεις παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής είτε με την νήστιδα είτε με τον στόμαχο καθώς και το κολόβωμα του παγκρέατος σε περιφερικές παγκρεατεκτομές αποτελούν την "αχίλλειο πτέρνη" της παγκρεατικής χειρουργικής και τον εφιάλτη κάθε χειρουργού. Παγκρεατικό συρίγγιο είναι ουσιαστικά η επικοινωνία του δικτύου των παγκρεατικών πόρων με κάποιον ενδοπεριτοναϊκό ή εξωπεριτοναϊκό χώρο. Το παγκρεατικό συρίγγιο αποτελεί την σημαντικότερη επιπλοκή των επεμβάσεων του παγκρέατος, πεδίο μεγάλης επιστημονικής έρευνας και χιλιάδων δημοσιεύσεων στην βιβλιογραφία, αφού οδηγεί σε μετεγχειρητικές αιμορραγίες, ενδοκοιλιακή σήψη, καθυστερημένη γαστρική κένωση, παράταση νοσηλείας, αύξηση του κόστους νοσηλείας, αυξημένη μετεγχειρητική θνητότητα, επανεισαγωγές αλλά κυρίως καθυστέρηση της έναρξης επικουρικής χημειοθεραπείας και κατ' επέκταση μείωση της συνολικής επιβίωσης.⁵⁷

Μία ενδιαφέρουσα Ολλανδική αναδρομική μελέτη δημοσιευμένη στο HPB το 2019 θέλησε να αναδείξει τα κύρια αίτια που οδηγούν ασθενείς στην μη λήψη επικουρικής χημειοθεραπείας. Μελετήθηκαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε παγκρεατεκτομές το χρονικό διάστημα 2014 – 2017. Από τους 1306 ασθενείς που χειρουργήθηκαν εμφάνισαν επιπλοκές >3 κατά Clavien Dindo 312 ασθενείς (22%) ενώ δεν έλαβαν μετεγχειρητικά χημειοθεραπεία 433 ασθενείς (33%). Οι ερευνητές μελέτησαν τους παράγοντες που συνδέονται στατιστικά σημαντικά με την μη έναρξη χημειοθεραπείας και φάνηκε ότι σε αυτούς περιλαμβάνεται η αυξημένη ηλικία, το κακό performance status ενώ τονίζουν ότι το παγκρεατικό συρίγγιο Grade B/C οδηγεί στην μη έναρξη επικουρικής χημειοθεραπείας.⁵⁸

Η επίπτωση του φτάνει το 15-20% σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές και >30% σε περιφερικές. Παρόλης της συχνότερης επίπτωσης του παγκρεατικού συριγγίου σε περιφερικές παγκρεατεκτομές η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές συνδέονται συχνότερα με κλινικά σημαντικά Grade B/C. Εμφανίζει νοσηρότητα 20-50% και οφείλεται για το 20% των θανάτων μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές. Ο John Cameron σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη με δύο χιλιάδες παγκρεατεκτομές, με τις πρώτες χίλιες να έχουν διεξαχθεί σε μια περίοδο τριαντατεσσάρων ετών και τις επόμενες χίλιες σε μια περίοδο εννιά ετών, έδειξε αύξηση του παγκρεατικού συριγγίου στην ομάδα 1000-2000 συγκριτικά με την πρώτη χιλιάδα την οποία αποδίδει κυρίως στο γεγονός ότι η 2^η χιλιάδα περιελάμβανε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και με σημαντικές συννοσηρότητες τους όποιους χειρουργούσε μετά την απόκτηση της απαραίτητης εμπειρίας.⁵³ Φαίνεται από πληθώρα μελετών ότι παρά την τεράστια έρευνα και πληθώρα επιστημονικών πρωτοκόλλων την τελευταία 30ετία η επίπτωση του παραμένει σε υψηλά επίπεδα ενώ φαίνεται ότι η θνητότητα μετά από Grade A παγκρεατικό συρίγγιο αυξάνεται ελάχιστα περίπου 1% ενώ μετά από Grade C παγκρεατικό συρίγγιο φτάνει το 30%.⁵⁹

Ο Hackert και η συνεργάτες του το 2015 δημοσίευσαν στο Surgery τα αποτελέσματα μια αναδρομικής μελέτης δεκατριών ετών όπου μελέτησαν την επίπτωση του παγκρεατικού συριγγίου σε ένα δείγμα 2955 παγκρεατεκτομών την περίοδο 2005-2013 βασισμένο στην ταξινόμηση του 2005. Τα αποτελέσματα ήταν ότι η επίπτωση του συριγγίου ήταν 13,6% από αυτά Grade A συρίγγιο εμφανίζεται στο 11% Grade B δηλαδή κλινικά σημαντικά με ανάγκη για αλλαγή της αγωγής όπως έναρξη παρεντερικής διατροφής, αντιβιώσεων συστηματικά και ενδοσκοπικής παρέμβασεις στο 17% ενώ τέλος Grade C που έχρηζαν ελάχιστα επεμβατική ή χειρουργική παρέμβασεις στο 72%. Στην μελέτη αυτή μελέτησαν όσον αφορά τα Grade C συρίγγια τον τρόπο αντιμετώπισης τους. Στα αποτελέσματα τους, από τους 165 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με διαδερμική παροχέτευση η διάρκεια νοσηλείας ήταν κατά μέσο όρο 33 μέρες και η θνητότητα 0%. Αντίθετα στην ομάδα του χειρουργείου η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ήταν 47 μέρες ενώ η θνητότητα έφτανε το 37%. Αυτή λοιπόν η μελέτη δείχνονταν αυτή την εντυπωσιακή διαφορά στις δύο μεθόδους έθεσε τις βάσεις για την αναθεώρηση των κριτηρίων της διεθνής ομάδα μελέτης της παγκρεατικής χειρουργικής (ISGPS) και την ένταξη των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών στα Grade B συρίγγια.⁶⁰

Σε μια μελέτη δημοσιευμένη στο Journal of Gastrointestinal Surgery το 2015, ο McMillan και οι συνεργάτες του είχαν ως στόχο να μελετήσουν αναδρομικά ασθενείς στις ΗΠΑ με παγκρεατικά συρίγγια, φάνηκε ότι η επίπτωση του Grade C αφορά το 1,8% των συριγγίων ενώ η θνητότητα εκτοξεύεται στο 35%. Επανεπέμβαση χρειάστηκαν το 72% των ασθενών, ενώ το 28,2% εμφάνισαν ανεπάρκεια ενός οργάνου και το 39,7% πολυοργανική ανεπάρκεια.⁶¹

Στη βιβλιογραφία μέχρι το 2005 επικρατούσε ένα χάος με πληθώρα ορισμών για το παγκρεατικό συρίγγιο το οποίο προκαλούσε ασάφεια. Έτσι το 2005 το ISGPS μια ομάδα αποτελούμενη από διεθνούς κύρους χειρουργούς παγκρέατος ανασκοπώντας την βιβλιογραφία εξέδωσαν τον πρώτο σαφή και κοινά αποδεκτό ορισμό για το παγκρεατικό συρίγγιο. Από την ομάδα αυτή ορίστηκε ως παγκρεατικό συρίγγιο η μη φυσιολογική επικοινωνία του δικτύου των πόρων του παγκρέατος με κάποια άλλη ενδοπεριτοναϊκή ή εξωπεριτοναϊκή επιφάνεια στην οποία παροχετεύεται υγρό πλούσιο σε παγκρεατικά ένζυμα. Ένας σαφέστερος ορισμός αποτελεί η έξοδος υγρού από την

παροχέτευση ή το χειρουργικό τραύμα μετά την 3^η μετεγχειρητική μέρα με τιμή αμυλάσης τουλάχιστο τριπλάσια του αίματος. Επίσης αυτή η ομάδα ειδικών σταδιοποίησε το παγκρεατικό συρίγγιο σε τρία στάδια ανάλογα με την βαρύτητα και την ανάγκη παρέμβασης.⁶² Το 2016 ακολούθησε από την ίδια ομάδα η αλλαγή των κριτηρίων ταξινόμησης των συριγγίων (βλέπε εικόνα 7). Στάδιο A ορίζεται πλέον ως η αμιγώς βιοχημική διαφυγή χωρίς να επηρεάζεται κλινικά ο ασθενής ή να χρήζει κάποιας παρέμβασης. Στάδιο B όταν απαιτεί αλλαγή στην διαχείριση του ασθενή αφού εμφανίζονται σημεία σήψης χωρίς όμως οργανική ανεπάρκεια με ανάγκη για παραμονή της παροχέτευσης >3 εβδομάδες ή επανατοποθέτησης με ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους. Στάδιο C ορίζεται το παγκρεατικό συρίγγιο που συνοδεύεται με ανεπάρκεια >1 οργάνων με αυξημένη θνητότητα ή/και πιθανή ανάγκη επανεπέμβασης.⁶³

Event	BL (NO POPF)	Grade B POPF*	Grade C POPF*
☐ Increased amylase activity > 3 times upper limit Institutional normal serum value	☐ YES	☐ YES	☐ YES
☐ Persisting peripancreatic drainage > 3 weeks	☐ NO	☐ YES	☐ YES
☐ Clinically relevant change in management of POPF#	☐ NO	☐ YES	☐ YES
☐ POPF percutaneous or endoscopic specific interventions for collections	☐ NO	☐ YES	☐ YES
☐ Angiographic procedures for POPF related bleeding	☐ NO	☐ YES	☐ YES
☐ Reoperation for POPF	☐ NO	☐ NO	☐ YES
☐ Signs of infection related to POPF	☐ NO	☐ YES, without organ failure	☐ YES, with organ failure
☐ POPF related organ failure ^h	☐ NO	☐ NO	☐ YES
☐ POPF related death	☐ NO	☐ NO	☐ YES

Εικόνα 7 Ταξινόμηση παγκρεατικού συριγγίου (International Study Group ISGPS definition and grading of postoperative pancreatic fistula 2016)

10. Προδιαθετικοί παράγοντες

Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, στους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή όπως η ηλικία >70, το άρρεν φύλο, το αυξημένο BMI, ο ίκτερος και το ASA score. Σε παράγοντες που σχετίζονται με την υφή του αδένα, την διάμετρο του παγκρεατικού πόρου, την παθολογία του αδένα και τέλος σε παράγοντες που σχετίζονται με το χειρουργείο όπως η εμπειρία και δεξιότητα του χειρουργού, η διεγχειρητική απώλεια αίματος, η διεγχειρητική χορήγηση υγρών, η διάρκεια της επέμβασης, καθώς και η τεχνικές της αναστόμωσης ή της διατομής του παγκρέατος σε περιφερική παγκρεατεκτομή. Οι δύο σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου από διάφορες μελέτες για την ανάπτυξη παγκρεατικού συριγγίου αποτελούν η διάμετρος του παγκρεατικού πόρου καθώς και η σύσταση του παγκρέατος ενώ σημαντικό ρόλο παίζει και η διεγχειρητική μετάγγιση.^{64,65} Κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για παγκρεατικό συρίγγιο σε περιφερικές παγκρεατεκτομές αποτελεί το αυξημένο BMI, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι εκτεταμένες λεμφαδενεκτομές και κυρίως το σκληρό πάγκρεας σε αντίθεση με τις παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές όπου η σκληρή σύσταση του αδένα μειώνει την επίπτωση του συριγγίου.⁶⁶

Το 2013 ο Callery και οι συνεργάτες του πρότειναν ένα σύστημα διεγχειρητικής αξιολόγησης και πρόβλεψής του κινδύνου για ανάπτυξη μετεγχειρητικού συριγγίου. Το σύστημα αξιολόγησης περιλάμβανε την σύσταση του παγκρέατος, την διάμετρο του

πόρου, την απώλεια αίματος κατά την διάρκεια του χειρουργείου καθώς και την παθολογία της νόσου, εάν δηλαδή πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα ή κάτι άλλο. Ανάλογα με το score που συγκέντρωνε ο κάθε ασθενής μπορούσε να προβλέψει την πιθανότητα της μετεγχειρητικής διαφυγής.⁶⁷ Στην βιβλιογραφία υπάρχουν και scores για προεγχειρητική αξιολόγηση του κινδύνου για συρίγγι. Ο Roberts και συνεργάτες χρησιμοποίησαν την προεγχειρητική απεικόνιση με δυναμική μαγνητική τομογραφία και ανάλογα με την διάμετρο του παγκρεατικού πόρου, το BMI, και την απεικονιστική αξιολόγηση της σύστασης του παγκρέατος κατηγοριοποιούσε τους ασθενείς σε ομάδες, αυτή η ταξινόμηση αποτελούσε προβλεπτικό εργαλείο για μετεγχειρητική διαφυγή.⁶⁸ Το score πρόβλεψης της πιθανότητας εμφάνισης παγκρεατικού συριγγίου που έχει επικρατήσει όμως στις περισσότερες αναφορές στην βιβλιογραφία αποτελεί το Alternative Fistula Score αποτέλεσμα μιας μελέτης Ολλανδών χειρουργών δημοσιευμένη στο Annals of Surgery το 2019. Ο Mungroop και οι συνεργάτες του μελετώντας 1924 ασθενείς μετά από παγκρεατεκτομή διαπίστωσαν ότι οι τρεις παράγοντες που αποτελούν στατιστικά σημαντικούς προβλεπτικούς δείκτες στην ανάπτυξη παγκρεατικού συριγγίου είναι η σύσταση του παγκρέατος, η διάμετρος του πόρου και το BMI.⁶⁹

Η ομάδα του Markus Buchler στο νοσοκομείο της Χαιδεμβέργης το 2021 δημοσίευσαν στο Annals of Surgery ένα δικό της απλό σύστημα για την επίπτωση του παγκρεατικού συριγγίου ανάλογα με την διάμετρο του πόρου και την σύσταση του παγκρέατος. Οι ερευνητές σε δείγμα 4781 ασθενών μελέτησαν την εμφάνιση κλινικά σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο σημαντικότερος παράγοντας για την εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου με στατιστική σημαντικότητα αποτελεί η σύσταση του παγκρέατος. Στο δείγμα αυτό των 4781 ασθενών οι 1533 ασθενείς με σκληρό πάγκρεας και πόρο >3mm είχαν επίπτωση συριγγίου 3,5%, ενώ σε πόρο <3mm (854 ασθενείς) η επίπτωση ήταν 6,2% το οποίο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Αντίθετα σε μαλακό πάγκρεας με πόρο >3mm (847 ασθενείς) η επίπτωση εκτοξευόταν στο 16,6% και τέλος εφόσον και ο πόρος ήταν <3mm (1547 ασθενείς) η επίπτωση έφτανε το 23,2%.⁷⁰

Το παγκρεατικό συρίγγιο μπορεί να οδηγήσει σε δύο σοβαρές επιπλοκές την αιμορραγία και την σήψη. Η μετεγχειρητική αιμορραγία οφείλεται στο γεγονός ότι τα παγκρεατικά ένζυμα που διαφεύγουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορούν λόγω των πρωτεολυτικών ενζύμων να οδηγήσουν σε ψευδοανεύρυσμα σε αγγεία και εν συνεχεία σε σοβαρή αιμορραγία συνήθως όψιμα μετά δηλαδή τις 24 ώρες που συχνά χρήζουν αγγειοεμβολισμό ή και επανεπέμβαση. Αφορά κατά κύριο λόγο την γαστροδωδεκαδακτυλική, κοινή ηπατική, σπληνική και άνω μεσεντέριο. Η δεύτερη σοβαρή επιπλοκή σχετιζόμενη με το παγκρεατικό συρίγγιο αποτελεί η σήψη. Εντοπίζεται συχνότερα μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή συγκριτικά με περιφερική παγκρεατεκτομή λόγω του μικροβιακού φορτίου από το γαστρεντερικό σωλήνα και τα χοληφόρα. Εκδηλώνεται με τα κλινικά σημεία της σήψης όπως είναι ο πυρετός, η λευκοκυττάρωση, το κοιλιακό άλγος και συχνά οδηγεί σε καλά περιχαρακωμένες νεκρωτικές συλλογές. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε αξονική τομογραφία και συχνά διαδερμική παροχέτευση των συλλογών. Παράλληλα η βιβλιογραφία υποστηρίζει με υψηλής επάρκειας δεδομένα ότι ασθενείς με παγκρεατικό συρίγγιο έχουν αυξημένες πιθανότητες για εκδήλωση επιπλοκών που δεν σχετίζονται άμεσα με το παγκρεατικό συρίγγιο όπως διαπύηση τραύματος, χολόρροια, καθυστερημένη γαστρική κένωση, επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα, πολυοργανική ανεπάρκεια ενώ τέλος φαίνεται να έχουν αυξημένη θνητότητα.⁵⁷

11. Μέτρα πρόληψης του παγκρεατικού συριγγίου

Τεράστιο ερευνητικό ενδιαφέρον με πληθώρα μελετών παρουσιάζουν οι τεχνικές της παγκρεατικής αναστόμωσης και ο τρόπος διατομής του παγκρεατικού κολοβώματος σε περιφερικές παγκρεατεκτομές, η διενέργεια παγκρεατονησιτιδικής ή παγκρεατογαστρικής αναστόμωσης, η χρήση ή όχι ενδοπρόθεσης στην αναστόμωση, η προφυλακτική χορήγηση οκτρεοτίδης, η χρήση ή όχι παροχετεύσεων καθώς και η διενέργεια των αναστομών σε σειρά ή κατά Roux en Y.

11.1 Τεχνική της αναστόμωσης

Καλύτερη χειρουργική τεχνική για την διενέργεια της παγκρεατικής αναστόμωσης είναι αυτή που συνδέεται με χαμηλά ποσοστά διαφυγής, που είναι εφαρμόσιμη σε πολλούς ασθενείς και παράλληλα είναι αναπαραγώγιμη. Τα δύο επικρατέστερα είδη αναστομών είναι η τελικοπλάγια ή τελικοτελική τεχνική ενθυλάκωσης (invagination) καθώς και οι δημοφιλέστερες τελικοπλάγιες Duct to mucosa τεχνικές με τις διάφορες παραλλαγές της. Η βιβλιογραφία με πληθώρα μεταanalύσεων που περιλαμβάνουν μεγάλο όγκο ασθενών, δεν έχει καταφέρει μέχρι σήμερα να αποδείξει υπεροχή κάποιας τεχνικής.

Το 2017 η διεθνής ομάδα μελέτης της παγκρεατικής χειρουργικής (ISGPS) σε μια ανασκόπηση εξέδωσε τις δικές της οδηγίες όπου προτείνουν σαν αναστόμωση πρώτης επιλογής την Duct to mucosa παγκρεατονησιτιδική αναστόμωση ανεξάρτητα από την διατήρηση ή όχι του πυλωρού, από το μέγεθος του παγκρεατικού πόρου ή τις περιπτώσεις ανακατασκευής αγγείων, ενώ προτείνουν σαν ασφαλείς τις invagination τεχνικές σε πολύ μαλακό πάγκρεας ή όταν δεν μπορεί να αναγνωριστεί ο παγκρεατικός πόρος.⁷¹ Αντίστοιχα μια μετανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών με 1043 ασθενείς που σύγκρινε τις δυο τεχνικές δεν έδειξε καμιά διαφορά ως προς την εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου με μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά τον λιγότερο χειρουργικό χρόνο στις invagination τεχνικές.⁷¹⁻⁷⁴

Η αναστόμωση του παγκρέατος μπορεί να γίνει με την νήστιδα (παγκρεατονησιτιδική αναστόμωση) ή με τον στόμαχο (παγκρεατογαστρική). Οι περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες και μεταanalύσεις δεν κατάφεραν να αναδείξουν υπεροχή κάποιας από τις δύο μεθόδους όσον αφορά την επίπτωση του παγκρεατικού συριγγίου και την μετεγχειρητική θνητότητα γι' αυτό και κάνουν σύσταση για επιλογή ανάλογα με την προτίμηση και εμπειρία του χειρουργού.^{71,75,76}

Η ISGPS παρόλο που τονίζει ότι η παγκρεατογαστρική αναστόμωση είναι τουλάχιστο ισάξια της παγκρεατονησιτιδικής αναστόμωσης στις περισσότερες ετερογενείς όμως τυχαιοποιημένες μελέτες κάνει εν τέλει σύσταση για βλεννογονική παγκρεατονησιτιδική αναστόμωση.⁷¹

Ο Cheng Y και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν το 2017 ένα συστηματικό review στην Cochrane Library, στα αποτελέσματα τους αναδεικνύεται μικρή υπεροχή της παγκρεατογαστρικής αναστόμωσης όσον αφορά την διαφυγή, την ποιότητα ζωής και

τα ενδοκοιλιακά αποστήματα αλλά τη συνδέουν με μεγαλύτερη πιθανότητα μετεγχειρητικής αιμορραγίας και διάρκεια νοσηλείας.⁷⁷

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη δημοσιευμένη στο Lancet το 2013 από τον Topal, προσπάθησε να συγκρίνει την παγκρεατογαστρική με παγκρεατονηστιδική αναστόμωση όσον αφορά την εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου Grade B/C. Στην μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 167 ασθενείς στους οποίους έγινε παγκρεατονηστιδική και 161 όπου έγινε παγκρεατογαστρική αναστόμωση. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση για επιπλοκές ήταν δύο μήνες. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι 33 άτομα δηλαδή ποσοστό 19,8% εμφάνισαν κλινικά σημαντικό παγκρεατικό συρίγγιο μετά από παγκρεατονηστιδική αναστόμωση ενώ το ποσοστό στην παγκρεατογαστρική ήταν 8% δηλαδή 13 περιστατικά (η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ύπερ της παγκρεατογαστρικής αναστόμωσης) ($P=0,002$). Σαν δευτερογενή συμπεράσματα η ομάδα μελέτησε την εμφάνιση άλλων επιπλοκών και ενώ δεν προκύπτει διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών στις δύο ομάδες, η ομάδα της παγκρεατονηστιδικής συνδέεται με σοβαρότερες επιπλοκές.⁷⁸

Το 2016 δημοσιεύεται η RECOPANC trial στο Annals of Surgery μια Γερμανική πολυκεντρική μελέτη με 320 ασθενείς από 14 κέντρα. Τα αποτελέσματα ήταν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου ανάμεσα στις δύο μεθόδους. Παρόλα αυτά η παγκρεατογαστρική αναστόμωση συνδέεται με στατιστικά σημαντικά συχνότερες μετεγχειρητικές αιμορραγίες. Παράλληλα οι ερευνητές μελέτησαν την επίπτωση του συριγγίου ανάλογα με την εμπειρία του χειρουργού και του κέντρου. Φάνηκε ότι σε έμπειρους χειρουργούς και κέντρα η επίπτωση του συριγγίου δεν διαφέρει, από την άλλη όμως φαίνεται ότι σε χειρουργούς με μικρή εμπειρία τα ποσοστά παγκρεατικού συριγγίου είναι χαμηλότερα στην παγκρεατογαστρική αναστόμωση. Η μελέτη ανέδειξε υπεροχή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης αφού συνδέεται με λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές, αλλά σε χειρουργούς με μικρή εμπειρία ίσως η παγκρεατογαστρική αναστόμωση να υπερέχει.⁷⁹

Όσον αφορά την περιφερική παγκρεατεκτομή μια πρόσφατη μετανάλυση από το Μόναχο της Γερμανίας για την τεχνική διατομής του παγκρεατικού παρεγχύματος έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση του παγκρεατικού συριγγίου αν αυτή γίνει με συρραπτικό ή γίνει διατομή και εν συνεχεία συρραφή του κολοβώματος. Επίσης ανέδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή όσο αφορά την διατομή με συρραπτικό και επικαλυπτική συρραφή σε σχέση με την απλή συρραφή ενώ δεν έδειξε υπεροχή όταν γίνεται ενίσχυση της γραμμής διατομής του συρραπτικού με ραφές. Φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της αναστόμωσης του παγκρεατικού πόρου με έλικα νήστιδας από την απλή συρραφή του, ενώ δεν φάνηκε διαφορά της αναστόμωσης με ελεύθερη έλικα του παγκρεατικού πόρου σε σύγκριση με διατομή με συρραπτικό. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην μείωση της επίπτωσης του παγκρεατικού συριγγίου με την χρήση κόλλας στο κολόβωμα. Καμία διαφορά σε διατήρηση ή όχι του σπληνός. Ίδια αποτελέσματα ανοικτής και λαπαροσκοπικής χειρουργικής στο παγκρεατικό συρίγγιο. Ενώ έδειξε μείωση της εμφάνισης παγκρεατικού συριγγίου όταν γίνεται ενίσχυση της γραμμής διατομής του κολοβώματος με patch στρογγύλου.⁸⁰

11.2 Ενδοπροθέσεις (stents)

Η χρήση ενδοπρόθεσης βασίστηκε στην λογική της εκτροπής των παγκρεατικών ενζύμων από την περιοχή της επισφαλούς παγκρεατικής αναστόμωσης. Από

μεταanalύσεις με μεγάλο αριθμό ασθενών δεν φάνηκε η χρήση εσωτερικών stent να μειώνει τα ποσοστά παγκρεατικού συριγγίου. Συγκεκριμένα από μια μετανάλυση 8 τυχαιοποιημένων μελετών με 1018 ασθενείς όπου μελετήθηκε η χρήση ή όχι stent στην εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά, παρ' όλα αυτά αποτελεί συχνά επιλογή των χειρουργών κυρίως λόγω της προστασίας από ιατρογενή απόφραξη του πόρου.⁸¹ Η ISGPS στις οδηγίες που δημοσίευσε το 2017 για την παγκρεατική χειρουργική κάνει λόγο για stent σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου η σύσταση όμως είναι 'Weak'.⁷¹ Αντίθετα η χρήση έσω-έξω ενδοπρόθεσης και η δημιουργία κατευθυνόμενου συριγγίου μάλλον μειώνει με βάση την βιβλιογραφία την εμφάνιση κλινικά σημαντικού (B και C) παγκρεατικού συριγγίου.⁸² Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με 120 ασθενείς στους οποίους 60 δεν τέθηκε ενδοπρόθεση και στους άλλους 60 τέθηκε εξωτερική ενδοπρόθεση, αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του παγκρεατικού συριγγίου στο 6.7% vs 20%. Οι εξωτερικές ενδοπροθέσεις συνδέονται με επιπλοκές κυρίως κατά την αφαίρεση τους και οδηγούν συχνά λόγω της απώλειας των παγκρεατικών υγρών σε πεπτικές και μεταβολικών διαταραχών.⁸³ Ακόμα από μια πρόσφατη μετανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2022 στο International Journal of Surgery με 847 ασθενείς και 7 τυχαιοποιημένες μελέτες δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου με την χρήση ενδοπρόθεσης συγκριτικά με την μη χρήση. Οι συγγραφείς μελετώντας συγκεκριμένα την ομάδα με τις εξωτερικές ενδοπροθέσεις φαίνεται ότι αυτοί έχουν στατιστικό όφελος στην εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου. Επίσης η χρήση ενδοπροθέσεων δεν φαίνεται να αναδεικνύει διαφορές όσο αφορά την θνητότητα, την καθυστερημένη γαστρική κένωση και τις διαπυήσεις τραυμάτων.

Η αποκατάσταση της συνέχειας μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές μπορεί να γίνει είτε σε σειρά είτε κατά Roux en Y όπως φαίνεται από την βιβλιογραφία καμία από τις δύο επιλογές δεν διαφέρει στην εμφάνιση του παγκρεατικού συριγγίου.⁸⁴ Στην μη υπεροχή κάποια από τις δύο τεχνικές συμφωνεί και την ISGPS.⁷¹

11.3 Ανάλογα σωματοστατίνης

Η χρήση των ανάλογων σωματοστατίνης στην πρόληψη του παγκρεατικού συριγγίου λόγω της δράσης τους στην αναστολή της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, παρά το τεράστιο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και το μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων εδώ και πολλές δεκαετίες παραμένει αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση σωματοστατίνης μειώνει την επίπτωση του παγκρεατικού συριγγίου και την σήψη από αυτό.

Σε ένα Review δημοσιευμένο στην Cochrane Library ο Gurusamy και οι συνεργάτες του προσπάθησαν να εξάγουν συμπεράσματα συγκρίνοντας τον ρόλο της προφυλακτικής χρήσης ανάλογων σωματοστατίνης. Σε ένα δείγμα 21 μελετών και 2348 ασθενών οι ερευνητές καταλήγουν στο ότι στην ομάδα που έλαβε προληπτικά ανάλογα σωματοστατίνης ο αριθμός των μετεγχειρητικών επιπλοκών μειωνόταν κατά 30% και ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος. Στατιστικά σημαντική μειωμένη ήταν και η επίπτωση του παγκρεατικού συριγγίου. Αντίθετα δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μετεγχειρητική θνητότητα, στις επανεπεμβάσεις και στην διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο.⁸⁵

Μια μετανάλυση του 2017 με 12 μελέτες και δείγμα 1703 ασθενών την περίοδο 2000-2016 τονίζει ότι η προφυλακτική χορήγηση οκτρεοτίδης μειώνει στατιστικά σημαντικά

την εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου αλλά και ειδικά του κλινικά σημαντικού συριγγίου, επίσης μειώνει την διάρκεια νοσηλείας χωρίς όμως να μεταβάλλει την μετεγχειρητική θνητότητα. Έτσι η ομάδα κάνει σύσταση για χρήση της οκτρεοτίδης συστηματικά στις παγκρεατεκτομές τονίζοντας τον θετικό της ρόλο σε συνδυασμό με το χαμηλό της κόστος.⁸⁶

Αντίθετα υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα ανάλογα σωματοστατίνης όχι μόνο δεν έχουν όφελος στην μείωση της επίπτωσης του παγκρεατικού συριγγίου αλλά αντίθετα την αυξάνουν. Ο McMillan και οι συνεργάτες του σε μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη από νοσοκομεία των ΗΠΑ, δημοσιευμένη το 2014 στο HPB, προσπάθησε να μελετήσει την μη υπεροχή της χρήσης οκτρεοτίδης στην εμφάνιση κλινικά σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου, βάζοντας δηλαδή στα κριτήρια για την αποτελεσματικότητα των ανάλογων σωματοστατίνης τον ρόλο της στην εμφάνιση μόνο κλινικά σημαντικού (Grade B/C) συριγγίου. Την περίοδο 2001-2013 πραγματοποιήθηκαν 1018 παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές, από αυτές οι 391 (38,4%) ανήκαν στην ομάδα που έλαβαν με βάση την επιλογή του χειρουργού οκτρεοτίδη, ακολουθώντας συγκεκριμένο πρωτόκολλο δηλαδή με έναρξη διεγχειρητικά και μέχρι την 7^η μετεγχειρητική μέρα. Κριτήριο για την επιλογή των ασθενών στην μελέτη ήταν η διενέργεια αναστόμωσης duct to mucosa. Σε κάθε ασθενή είχε καθοριστεί το FRS (fistula risk score). Από τους 1018 ασθενείς οι 245 (24,1%) εμφάνισαν παγκρεατικό συρίγγιο και από αυτούς οι 126 (12,4%) κλινικά σημαντικό. Οι ερευνητές τονίζουν ότι ο σημαντικότερος παράγοντας για εμφάνιση κλινικά σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου με στατιστικά σημαντική διαφορά αποτελεί το παρέγχυμα μαλακής σύστασης. Τα αποτελέσματα της ομάδας από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι η ομάδα που έλαβε οκτρεοτίδη εμφάνισε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικού συριγγίου 21% Vs 7% ($p < 0,001$), αλλά σε αντίθεση με τα πιο πάνω συνδέεται με μειωμένη εμφάνιση βιοχημικής διαφυγής 7,2% Vs 14,5%. Σύγκριναν επίσης την επίπτωση του συριγγίου ανάλογα με το κάθε στάδιο στο FRS και φάνηκε ότι σε όλες τις ομάδες η χρήση οκτρεοτίδης συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου. Η συνολική νοσηρότητα δεν διέφερε στις δυο ομάδες όμως στην ομάδα που λάμβανε οκτρεοτίδη εμφάνιζαν πιο σοβαρές επιπλοκές. Η ομάδα της οκτρεοτίδης εμφάνισε στατιστικά σημαντική αύξηση της διάρκειας νοσηλείας. Καμία διαφορά στην θνητότητα στις 90 μέρες και στις δύο ομάδες. Ο McMillan και οι συνεργάτες του λοιπόν ήρθε να αλλάξει τα δεδομένα και όχι μόνο αμφισβήτησε το όφελος της χρήσης των αναλόγων σωματοστατίνης αλλά έδειξε ότι μάλλον σχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης του κλινικά σοβαρού παγκρεατικού συριγγίου.⁸⁷

11.4 Χρήση παροχετεύσεων

Η χρήση των παροχετεύσεων αποτελεί πεδίο έντονης αντιπαράθεσης όχι μόνο στην παγκρεατική χειρουργική αλλά σε πολλές επεμβάσεις της γενικής χειρουργικής. Τα τελευταία χρόνια με την μεγάλη διάδοση των πρωτοκόλλων ERAS γίνεται λόγος για την αποφυγή χρήσης τους σε μεγάλο αριθμό επεμβάσεων. Ερωτήματα όπως το εάν πρέπει να τοποθετούνται παροχετεύσεις στις παγκρεατεκτομές δεξιές ή αριστερές, εάν η τοποθέτηση πρέπει να γίνεται σε συγκεκριμένους ασθενείς βάσει κριτηρίων και πότε αυτές οι παροχετεύσεις πρέπει να αφαιρούνται αποτελούν θέματα με μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες. Οι θιασώτες της μη χρήσης παροχετεύσεων στις διάφορες επεμβάσεις στηρίζονται στο γεγονός ότι η παροχέτευση αποτελεί σημείο εισόδου βακτηρίων στην περιτοναϊκή κοιλότητα και μπορεί να μετατρέψουν μία άσηπτη

συλλογή υγρού σε απόστημα, υποστηρίζουν επίσης ότι η παροχέτευση και η αρνητική πίεση που συχνά ασκεί προκαλεί τραύμα στις αναστομώσεις και πιθανά διαφυγή. Επίσης με την ανάπτυξη της επεμβατικής ακτινολογίας η παροχέτευση μιας συλλογής μετά από παγκρεατεκτομή γίνεται πλέον εύκολα με τις ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές και με μεγαλύτερη ακρίβεια.

Το 2014 δημοσιεύτηκε στο *Annals of Surgery* μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη O Van Buren και οι συνεργάτες του τυχαιοποίησαν σε δύο ομάδες 137 ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε επέμβαση Whipple στην μία δεν τοποθετήθηκε παροχέτευση και στην άλλη έγινε χρήση παροχετεύσεων. Οι δύο τυχαιοποιημένες ομάδες δεν είχαν διαφορά ως προς το είδος και τεχνική της επέμβασης, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το μέγεθος του παγκρεατικού πόρου και την σύσταση του παγκρέατος. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν απογοητευτικά για την ομάδα της μη χρήσης παροχέτευσης. Φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την θνητότητα στο 12% στην ομάδα χωρίς παροχέτευση έναντι 3% στην ομάδα με παροχετεύσεις. Στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό και στην σοβαρότητα των επιπλοκών, στην εμφάνιση γαστροπάρεσης, περιτονικών συλλογών και ενδοπεριτοναικών αποστημάτων (25% έναντι 10%) και στη διάρκεια νοσηλείας. Έτσι η μελέτη χρειάστηκε να διακοπεί λόγω της μεγάλης αύξησης στη θνητότητα.⁸⁸

Γαλλική Συστηματική ανασκόπηση από τον Veziant και συνεργάτες δημοσιευμένη το 2020 στο *Journal of Visceral Surgery* προσπαθεί να απαντήσει στα ερωτήματα της χρήσης ή όχι παροχέτευσης, του τύπου της παροχέτευσης και του χρόνου αφαίρεσης της. Οι ερευνητές αναζήτησαν στην βιβλιογραφία από διάφορες πηγές μεταξύ του 1990-2020. Συνολικά συμπεριέλαβαν στην μελέτη 7RCTs, 2 μεταanalύσεις και 5 σειρές περιπτώσεων. Καμία διαφορά στην θνητότητα στις 30 μέρες και στις δύο ομάδες, ενώ η χρήση παροχέτευσης εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνητότητα στις 90 μέρες (0,8% στην ομάδα της παροχέτευσης και 4,2% στην ομάδα χωρίς παροχέτευση). Δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις ενδοκοιλιακές συλλογές, στη διαπύση τραύματος, στη συνολική μετεγχειρητική νοσηρότητα και στην διάρκεια νοσηλείας. Οι ερευνητές αναφέρουν επίσης ότι βασικό ρόλο στη χρήση ή όχι παροχέτευσης παίζει το Fistula Risk Score όπου στο συγκεκριμένο score αξιολογούσαν την διάμετρο του πόρου, την σύσταση του παγκρέατος, την απώλεια αίματος και τη πάθηση. Έτσι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση συρίγγιου η χρήση παροχέτευσης μειώνει στατιστικά σημαντικά τα Grade B/C συρίγγια (12,2% vs 29,5%). Αντίθετα η μη χρήση παροχέτευσης σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς συνδέεται με στατιστικά σημαντικές μειωμένες μετεγχειρητικές επιπλοκές, επανεπεμβάσεις, διαδερμικές παροχετεύσεις, και χρόνο νοσηλείας. Αυτοί οι χαμηλού κινδύνου ασθενείς αποτελούν περίπου το 35% των ασθενών. Όσον αφορά τον χρόνο αφαίρεσης της παροχέτευσης η πρόωμη αφαίρεση της πριν την 5^η μέρα παρόλο που δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά εμφανίζει τάση για μειωμένες μετεγχειρητικές επιπλοκές, λιγότερα συρίγγια, λιγότερη νοσηλεία. Τα κριτήρια για αφαίρεση της παροχέτευσης πέραν της τιμής αμυλάσης την 1^η, 3^η και πιθανά 5^η μέρα πρέπει να αποτελεί η τιμή CRP και τα λευκά αιμοσφαίρια καθώς και τα κλινικά σημεία σήψης. Τέλος όσον αφορά τον τύπο της παροχέτευσης δεν φαίνεται διαφορά στην χρήση παροχέτευσης αρνητικής πίεσης ή βαρύτητας.⁸⁹

Το 2013 δημοσιεύτηκε στο *Annals of Surgery* μια μεγάλη αναδρομική μελέτη από το Memorial cancer center NY USA διάρκειας 5 ετών με 1122 ασθενείς, η οποία έρχεται να αμφισβητήσει το ρόλο της χρήσης παροχετεύσεων. Στην μελέτη αυτή φάνηκε από

τους ίδιους τους χειρουργούς της μελέτης μια τάση για μείωση της χρήσης παροχέτευσης (από 62% την πρώτη διετία σε 37% την δεύτερη). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντικά λιγότερες σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές στην ομάδα χωρίς παροχέτευση ($P=0,01$). Μικρότερη διάρκεια νοσηλείας στην ομάδα χωρίς παροχέτευση 7 Vs 8 μέρες ($P<0,01$). Λιγότερα συνολικά συρίγγια ($P=0,05$), λιγότερες επανεισαγωγές. Μεταξύ των δύο ομάδων δεν αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την θνητότητα (2% Vs 1%), τις επανεπεμβάσεις (1%), την ανάγκη για ελάχιστα επεμβατικές παρεμβάσεις (15% Vs 19%) και στα σοβαρά συρίγγια Grade C. Ο Correa-Gallego και οι συνεργάτες του καταλήγουν στο ότι η παροχέτευση μπορεί με ασφάλεια να αποφεύγεται σε επεμβάσεις παγκρέατος.⁹⁰

12. Διαχείριση παγκρεατικού συρίγγιου

Βασικό ρόλο στην επιτυχή αντιμετώπιση του παγκρεατικού συρίγγιου καθώς και στην μείωση της θνητότητας που συνδέεται με αυτό αποτελεί η πρώιμη διάγνωση του. Μια μελέτη παρατήρησης δημοσιευμένη στο Annals of Surgery το 2009 μελέτησε τις επιπλοκές μετά από 6 μείζονες επεμβάσεις και την σχετιζόμενη με αυτές θνητότητα και ανάδειξαν ότι τα νοσοκομεία με μικρή θνητότητα (Best hospitals) σε σύγκριση με τα νοσοκομεία με την μεγάλη θνητότητα (Worst) δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην συχνότητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών τους, αλλά είχαν στην πρώιμη αναγνώριση τους βασισμένοι στην κλινική εικόνα, στα ζωτικά σημεία και την σύσταση των παροχετεύσεων. Οι συγγραφείς αυτή την αποτυχία αναγνώρισης και άρα πρώιμης αντιμετώπισης των επιπλοκών την όρισαν ως αποτυχία διάσωσης (Failure to rescue). Άρα η μείωση της θνητότητας μετά από μείζονες επεμβάσεις βασίζεται στη πρώιμη διάγνωση, στην σωστή επικοινωνία και άμεση στοχευμένη δράση στην αντιμετώπιση των επιπλοκών.⁹¹

Αντίστοιχα δεδομένα από μια ολλανδική μελέτη του 2017 που περιέλαβε 1342 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής το έτος 2014-2015, διαχωρίζοντας τα νοσοκομεία ανάλογα με την θνητότητα σε 4 ομάδες φάνηκε ότι η διαφορά στις επιπλοκές είχε μέγιστη διακύμανση 40% συγκριτικά από την ομάδα 1 στην 4, ενώ η αποτυχία αναγνώρισης και παρέμβασης (Failure to rescue) έφτανε το 560%.⁹²

Ασθενείς με βιοχημική διαφυγή δεν απαιτούν κάποια παρέμβαση αλλά χρειάζονται συνεχή παρατήρηση για εμφάνιση κλινικών σημείων σήψης ή σημείων που να υποδηλώνουν εξέλιξη σε κλινικά σημαντικό Grade B/C παγκρεατικό συρίγγιο. Άλλωστε και με βάση τον ορισμό του ISGPS 2016 η Grade A/Βιοχημική διαφυγή δεν χρήζει κάποιας παρέμβασης, δεν απαιτεί την χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής και δεν παραμένει η παροχέτευση > 3 εβδομάδες.⁹³

12.1 Υποστήριξη θρέψης σε παγκρεατικό συρίγγιο

Η παρουσία παγκρεατικού συρίγγιου εξ ορισμού συνδέεται με απώλεια υγρών, ηλεκτρολυτών και διαταραχές θρέψης λόγω της απώλειας των παγκρεατικών ενζύμων που όπως έχουμε ήδη αναφέρει παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πέψη. Αποτελεί τεκμηριωμένη γνώση ότι η απαραίτητη θερμιδική κάλυψη του ασθενή αποτελεί βασική προϋπόθεση για την σύγκλειση του συρίγγιου. Έτσι σε κλινικά σημαντικά παγκρεατικά συρίγγια η υποστήριξη της θρέψης αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση του,

αφού αφενός προσφέρει στον συχνά υπερκαταβολικό ασθενή το απαραίτητο θρεπτικό υπόβαθρο για να αντιροπήσει τη διαταραχή της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών λόγω της απουσίας παγκρεατικών ενζύμων στον αυλό του εντέρου αλλά και λόγω του καταβολισμού στα πλαίσια της σήψης που συχνά συνυπάρχει. Αφετέρου η υποστήριξη της θρέψης και συχνά η μείωση της παγκρεατικής έκκρισης συμβάλλει στην ταχύτερη σύγκλειση του συριγγίου.

Οι ασθενείς με βιοχημική διαφυγή (Grade A) δεν χρειάζονται κάποια τροποποίηση στην αντιμετώπιση τους. Ο T.Fujii και οι συνεργάτες του σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 60 ασθενών με βιοχημική διαφυγή μετά από επέμβαση κατά Whipple το διάστημα 2010-2012, χώρισαν τους ασθενείς σε δύο ομάδες. Στους 30 δόθηκε σίτιση από το στόμα με μέρα έναρξης την 6^η μετεγχειρητική μέρα ενώ οι άλλοι 30 τέθηκαν σε παρεντερική διατροφή και ουδέν από το στόμα μέχρι την αφαίρεση της παροχέτευσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύτηκαν το 2015, δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ημέρα αφαίρεσης της παροχέτευσης (μέσος όρος 27 και 26 μέρες αντίστοιχα), στην εξέλιξη σε Grade B/C συρίγγιο (στους 19/30 ασθενείς μετά από σίτιση από το στόμα και 18/29 ασθενείς μετά από ολική παρεντερική διατροφή αντίστοιχα) και στην διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Για αυτό και σε συνδυασμό με τις γνωστές επιπλοκές της παρεντερικής διατροφής κάνουν σύσταση για έναρξη σίτισης στην ομάδα της βιοχημικής διαφυγής.⁹⁴

Μια ακόμα τυχαιοποιημένη μελέτη από το Nagoya University hospital και την ομάδα του Fujii T έρχεται να μελετήσει τον ρόλο της σίτισης από το στόμα σε ασθενείς με παγκρεατικά συρίγγια σε περιφερικές παγκρεατεκτομές. Οι ερευνητές από προηγούμενες δημοσιεύσεις τους τόνισαν τον ρόλο της εντερικής σίτισης σε επεμβάσεις παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής ήθελαν όμως να μελετήσουν αν υπάρχουν οφέλη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιφερική παγκρεατεκτομή. Την περίοδο 2010-2012 διενεργήθηκαν 81 περιφερικές παγκρεατεκτομές με 30 παγκρεατικά συρίγγια. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες όπου οι 15 έλαβαν παρεντερική διατροφή, ενώ οι άλλοι 15 σίτιση από το στόμα με ημέρα έναρξης και στις δύο ομάδες την 5^η μετεγχειρητική μέρα. Πρωτεύων στόχος της μελέτης αποτελούσε η αφαίρεση της παροχέτευσης όταν δηλαδή η παροχή ήταν κάτω από 20cc και η συγκέντρωση αμυλάσης μικρότερη από τριπλάσια του αίματος. Τα αποτελέσματα των ερευνητών ήταν ότι η σίτιση από το στόμα δεν επηρεάζει την περίοδο σύγκλεισης του συριγγίου (μέσος όρος και στις δύο ομάδες παραμονής της παροχέτευσης 12 μέρες), δεν επηρεάζει την εκδήλωση επιπλοκών όπως καθυστερημένη γαστρική κένωση, ειλεός και ενδοκοιλιακά αποστήματα ενώ δεν επηρεάζει την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο 24 Vs 26 days αντίστοιχα. Επίσης τονίζουν ότι η σίτιση από το στόμα δεν σχετίζεται με την μετατροπή μιας βιοχημικής διαφυγής σε κλινικά σημαντικό συρίγγιο.⁶⁶

Η ISGPS το 2018 εξέδωσε τις οδηγίες της για την υποστήριξη της θρέψης προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Στις οδηγίες αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η διακοπή της σίτισης σε βιοχημικές διαφυγές ή κλινικά σταθερούς ασθενείς με παγκρεατικό συρίγγιο επηρεάζει αρνητικά την έκβαση, ενώ κάνουν σύσταση για εντερική διατροφή έναντι παρεντερικής (1B) σε περιπτώσεις ανάγκης χορήγησης τεχνητής διατροφής. Τέλος συστήνουν την μη τοποθέτηση ρινονηστιδικού καθετήρα σίτισης σε όλους τους ασθενείς μετεγχειρητικά αλλά μόνο σε αυτούς με σοβαρή υποθρεψία προεγχειρητικά, σε αυτούς με αυξημένο κίνδυνο για παγκρεατικό συρίγγιο και σε επανεπεμβάσεις λόγω επιπλοκής.⁹⁵

Όπως γνωρίζουμε η ύπαρξη κλινικά σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου δηλαδή Grade B/C συρίγγια, σχετίζεται με απώλεια θρεπτικών συστατικών, ηλεκτρολυτών και παγκρεατικών ενζύμων, ενώ οδηγεί τον οργανισμό σε έντονο stress και φλεγμονή και κατ' επέκταση καταβολισμό. Η γνώση για τα οφέλη της εντερικής έναντι της παρεντερικής διατροφής προέρχεται από μελέτες που έγιναν για την χρήση της τεχνητής διατροφής στη σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα. Για πολλά χρόνια υπήρχε η άποψη ότι η παρεντερική υπερέχει αφού δεν διεγείρει την εξωκρινή λειτουργία του παγκρέατος. Πλέον μελέτες υποστηρίζουν ότι η παρεντερική προκαλεί βλάβη όχι μόνο στο βλεννογόνο του εντέρου αλλά και ατροφία στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος. Συνδέεται με διαταραχές του εντεροηπατικού κύκλου, με διαταραχές μεταβολισμού κυρίως της γλυκόζης και τέλος διαταραχές στον εντερικό φραγμό. Αντίθετα η εντερική διατροφή είναι φτηνότερη, αποτρέπει από σηπτικές και μεταβολικές επιπλοκές χωρίς να φαίνεται διαφορά στην παγκρεατική έκκριση με την τοποθέτηση ρινονησιδικού καθετήρα.⁹⁶

Το 2011 η ομάδα του Klek S στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Κρακοβίας δημοσίευσε στο *Gastroenterology* τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης 78 ασθενών με Grade B παγκρεατικό συρίγγιο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες από τους οποίους οι 40 έλαβαν εντερική διατροφή με ρινονησιδικό καθετήρα και οι 38 παρεντερική διατροφή. Βασικός στόχος της μελέτης ήταν να συγκρίνει τα ποσοστά σύγκλεισης του συριγγίου στις 30 μέρες. Φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην σύγκλειση του συριγγίου αφού στην ομάδα της εντερικής παρατηρήθηκε σύγκλειση στο 60% στις 30 μέρες ενώ στην ομάδα της παρεντερικής 38%. Όσον αφορά δευτερογενή συμπεράσματα συνέκριναν τις μέρες για μείωση της παροχής του συριγγίου στο 50% όπου φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (18 vs 21 days). Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η εντερική σε κλινικά σημαντικά Grade B συρίγγια σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά και ταχύτερη σύγκλειση του παγκρεατικού συριγγίου. Έδειξαν επίσης σημαντική διαφορά στο κόστος στις 30 μέρες ενώ τέλος στην ομάδα της παρεντερικής φάνηκαν και δυο υποτροπές συριγγίου. Έτσι η μελέτη αυτή τονίζει την υπεροχή της χρήσης εντερικής έναντι παρεντερικής σίτισης σε κλινικά σημαντικά συρίγγια.⁹⁷

Μια μετανάλυση από την ομάδα του Pablo Serrano στο Τορόντο του Καναδά με συνολικό αριθμό ασθενών 167 συνέκρινε την εντερική με παρεντερική σίτιση ως προς την συντηρητική αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου χωρίς να φανεί στατιστικά σημαντική διαφορά στην επούλωση του παγκρεατικού συριγγίου, στις επιπλοκές και στην συνολική νοσηλεία.⁹⁸

12.2 Ανάλογα σωματοστατίνης στο παγκρεατικό συρίγγιο

Το 2004 σε μια ελληνική τυχαιοποιημένη μελέτη από την ομάδα του Δερβένη και Κωνσταντουλάκη στο πανεπιστήμιο Αθηνών, τυχαιοποιήθηκαν 51 ασθενείς με συρίγγια σε τρεις ομάδες, από τις οποίες έλαβαν η 1^η σωματοστατίνη (6000 IU/μέρα ενδοφλέβια), η 2^η Οκτρεοτίδη (υποδόρια τρεις φορές ημερησίως 100μg) και η 3^η Placebo. Φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην σύγκλειση του συριγγίου στο 84%, 65% και 27% αντίστοιχα. Επίσης φάνηκε μείωση της συνολικής νοσηλείας, χωρίς

σημαντική αύξηση του κόστους και χωρίς να επηρεάζεται στατιστικά σημαντικά η θνητότητα στις τρεις ομάδες.⁹⁹

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση από το Άμστερνταμ της Ολλανδίας δημοσιευμένη το 2012 στο British Journal of Surgery, αναλύθηκαν 7 τυχαιοποιημένες μελέτες από το 1990 - 2009 με συνολικά 297 ασθενείς με συρίγγιο εκ των οποίων οι 107 είχαν παγκρεατικό συρίγγιο δεν φάνηκε διαφορά στην ομάδα που έλαβε σωματοστατίνη στα ποσοστά σύγκλεισης του συριγγίου.¹⁰⁰

Η τάση αυτή για την χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης και το επιστημονικό ενδιαφέρον απασχολεί την χειρουργική κοινότητα εδώ και δεκαετίες. Σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης δημοσιευμένη το 1994 στο The American Journal Of Surgery από την Mayo Clinic της Μινεσότα τον ΗΠΑ δεν διαπίστωσαν κανένα όφελος από την χρήση αναλόγων σωματοστατίνης σε ασθενείς με παγκρεατικό συρίγγιο όσον αφορά την σύγκλειση του συριγγίου.¹⁰¹

Μια μετανάλυση από την Cochrane Library του 2013 με 21 μελέτες και 2348 ασθενείς προσπάθησαν να εξετάσουν τον ρόλο των αναλόγων, στην πρόληψη αλλά και στην εκδήλωση κλινικά σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου. Στα αποτελέσματα των ερευνητών, φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση στην συχνότητα εμφάνισης παγκρεατικού συριγγίου στην ομάδα που έλαβε ανάλογα σωματοστατίνης, χωρίς όμως διαφορά στα κλινικά σημαντικά συρίγγια. Επίσης δεν υπήρχε διαφορά στην θνητότητα στους ασθενείς με χρήση σωματοστατίνης, ούτε μείωση στις επανεπεμβάσεις ή την διάρκεια νοσηλείας.⁸⁵

Μια μετανάλυση 15 τυχαιοποιημένων μελετών με συνολικά 1352 από την Κίνα δημοσιευμένη το 2015, όσον αφορά τον ρόλο της προφυλακτικής χορήγησης αναλόγων σωματοστατίνης για την πρόληψη και την βαρύτητα του παγκρεατικού συριγγίου κατέληξε στο ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην εκδήλωση παγκρεατικού συριγγίου ενώ υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μείωση της επίπτωσής του κλινικά σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου καθώς και στην εκδήλωση μετεγχειρητικής αιμορραγίας.¹⁰²

Μια ακόμα μετανάλυση 18 τυχαιοποιημένων μελετών με συνολικό αριθμό 2676 ασθενών από την ομάδα του Schorn S δημοσιευμένη στο Pancreatology το 2019, προσπάθησε να συγκρίνει ξεχωριστά τα αποτελέσματα της χρήσης των αναλόγων σωματοστατίνης ανάλογα με το είδος της επέμβασης (παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή ή περιφερική παγκρεατεκτομή). Φάνηκε ότι η χρήση των αναλόγων σωματοστατίνης δεν έχει αποτελέσματα στην εκδήλωση του παγκρεατικού συριγγίου στην ομάδα της παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής ενώ στην ομάδα της περιφερικής παγκρεατεκτομής συνδέεται με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατικού συριγγίου και λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές.¹⁰³

Τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη από την Ολλανδία, δημοσιευμένη το 2022 στο Pancreatology προσπάθησε να συγκρίνει διάφορα ανάλογα μεταξύ τους στην πρόληψη του συριγγίου αλλά και στη χορήγησης τους μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με βάση το Fistula score. Στην μελέτη όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανοικτή παγκρεατεκτομή το διάστημα 2014-2017 με συνολικό αριθμό 1992 καταγράφηκαν από την ολλανδική ομάδα μελέτης καρκίνου παγκρέατος και τυχαιοποιήθηκαν σε 6 ομάδες. Ομάδα σωματοστατίνης, Οκτρεοτίδης, Λανρεοτίδης, Πασιρεοτίδης, Οκτρεοτίδη μόνο

σε μόνο υψηλού κινδύνου ασθενείς για συρίγγιο, και Λανρεοτίδη μόνο σε υψηλού κινδύνου ασθενείς για συρίγγιο. Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν ο θετικός ρόλος της λανρεοτίδης στην μείωση των ποσοστών εμφάνισης του παγκρεατικού συριγγίου σε όλους τους ασθενείς που χειρουργούνται αλλά και καλύτερα αποτελέσματα στην ομάδα συγκεκριμένα των υψηλού κινδύνου για εμφάνιση συριγγίου. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στην θνητότητα από την χρήση των ανάλογων.¹⁰⁴

Μια μετανάλυση του 2005, 1918 ασθενών, δημοσιευμένη στο BJS από μια συνεργασία της ομάδας του Εδιμβούργου με το πανεπιστήμιο Αθηνών και την ομάδα του καθηγητή Μπράμη, δείχνει ότι δεν υπάρχει διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων που λαμβάνουν μετεγχειρητικά οκτρεοτίδη ή όχι ($P=0,545$). Τα ανάλογα σωματοστατίνης μειώνουν τη μετεγχειρητική νοσηρότητα στατιστικά σημαντικά. Σχετίζονται με μείωση των επιπλοκών σχετιζόμενες με το πάγκρεας, ενώ φαίνεται με στατιστική σημαντικότητα η μείωση της βιοχημικής διαφυγής ($P<0,001$), δεν φαίνεται να επηρεάζει την εκδήλωση κλινικά σημαντικού συριγγίου.¹⁰⁵

Μια πρόσφατη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία δημοσιεύτηκε στο NEJM το 2014 από τον Petter Alen και συνεργάτες, αναδεικνύει πως η χρήση της πασιρεοτίδης ενός ανάλογου σωματοστατίνης με μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς σωματοστατίνης μειώνει στατιστικά σημαντικά την εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου. Συγκεκριμένα στην μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 300 ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε επεμβάσεις παγκρέατος. Οι 152 έλαβαν πασιρεοτίδη προεγχειρητικά και συνέχισαν μέχρι την 7^η MTX μέρα (900μg δυο φορές την μέρα) ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε Placebo. Παγκρεατικό συρίγγιο εμφάνισαν συνολικά 45 ασθενείς (15%). Συγκρίνοντας την συχνότητα εμφάνισης στις δύο ομάδες υπάρχει στατιστικά σημαντική υπεροχή της πασιρεοτίδης στην μείωση εμφάνισης παγκρεατικού συριγγίου 9,2 Vs 20,9 ($P=0,006$). Η ομάδα από τις ΗΠΑ στην συνέχεια υποκατηγοριοποίησε τους ασθενείς ανάλογα με το είδος της επέμβασης, τους ασθενείς με ευρύ παγκρεατικό πόρο ή με μικρής διαμέτρου. Στα αποτελέσματα τους η πασιρεοτίδη υπερέχει σε όλες τις ομάδες. Όσον αφορά τα Grade B/C συρίγγια συνολικά εμφανίστηκαν στους 37 ασθενείς (12,3%) στην ομάδα της πασιρεοτίδης Grade B σε ποσοστό 7,9% των ασθενών και σε κανένα ασθενή Grade C, αντίθετα στην ομάδα placebo 16,9% εμφάνισαν Grade B ενώ 5 ασθενείς Grade C. Έτσι οι ερευνητές καταλήξαν ότι η χρήση πασιρεοτίδης μειώνει σημαντικά την εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου αλλά και του κλινικά σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου ανεξάρτητα από το είδος της επέμβασης και τα χαρακτηριστικά του παγκρεατικού πόρου.¹⁰⁶

Αντίθετα μια μελέτη από τις ΗΠΑ δημοσιευμένη το 2018 στο HPB μελέτησε την χρήση της πασιρεοτίδης αναδρομικά για την εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου και της μετεγχειρητικής νοσηρότητας. Σε ένα δείγμα 116 ασθενών την περίοδο 2014-2016 οι 75 υποβλήθηκαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή και από αυτούς οι 43 (37,1%) έλαβαν πασιρεοτίδη. Στα συμπεράσματα φαίνεται ότι η χρήση της δεν μειώνει την εμφάνιση κλινικά σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου 25,6% Vs 30,1% ($p=0,599$), ούτε στις υποομάδες ξεχωριστά της παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής, περιφερικής παγκρεατεκτομής ή σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για παγκρεατικό συρίγγιο. Τέλος η πασιρεοτίδη δεν μειώνει την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, την χρήση παρεντερικής διατροφής, την καθυστερημένη γαστρική κένωση και τις διαπυήσεις τραύματος.¹⁰⁷

Μεγάλο ενδιαφέρον στην βιβλιογραφία είχε τα τελευταία χρόνια η χρήση υδροκορτιζόνης στην πρόληψη και αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη δημοσιευμένη το 2020 στο JAMA μελετά την μη υπεροχή της υδροκορτιζόνης συγκριτικά με την πασιρεοτίδη. Από τους 281 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε παγκρεατεκτομές την περίοδο 2016-2018 τυχαιοποιήθηκαν 126 με 63 να λαμβάνουν πασιρεοτίδη (900μg x 2) και 63 υδροκορτιζόνη (100mg x 3) μετεγχειρητικά. Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν οι επιπλοκές στις 30 μέρες. Ενώ όσον αφορά τις επιπλοκές μετεγχειρητικά με βάση τον δείκτη CCI (Comprehensive Complication Index) η υδροκορτιζόνη δεν υπερείχε της πασιρεοτίδης. Καμία υπεροχή στην εμφάνιση μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου, ενώ στατιστικά σημαντική υπεροχή εμφανίζει η πασιρεοτίδη σε περιφερικές παγκρεατεκτομές.¹⁰⁸

12.3 Ελάχιστα επεμβατικά τεχνικές αντιμετώπισης του παγκρεατικού συριγγίου

Η γνώση για τα οφέλη των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της παγκρεατικής χειρουργικής προέκυψε τόσο από τις γνώσεις μας για τα πλεονεκτήματα των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών σε όλους τους τομείς της χειρουργικής, αλλά κυρίως από την χρήση τους τεκμηριωμένα με μεταanalύσεις στη σοβαρή νεκρωτική παγκρεατίτιδα καθώς και στην λογική μίας step up approach.

Το 2008 σε μια αναδρομική μελέτη δημοσιευμένη στο The American Journal of Surgery από τον Baker T και τους συνεργάτες του τονίστηκε η τεράστια συμβολή της επεμβατικής ακτινολογίας στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της παγκρεατικής χειρουργικής. Συγκεκριμένα σε ένα δείγμα 440 ασθενών εμφάνισαν θνητότητα στο 1,6%, νοσηρότητα στο 36% και επανεπεμβάσεις στο 2% των ασθενών. Από τους 159 ασθενείς που εμφάνισαν επιπλοκή οι 39 (25%) χρειάστηκαν αντιμετώπιση από τους επεμβατικούς ακτινολόγους. Από αυτούς στην πλειοψηφία 72% έγινε διαδερμική παροχέτευση περιπαγκρεατικής συλλογής λόγω διαφυγής, 18% διαδερμική διηπατική παροχέτευση των χοληφόρων και 10% έγινε εμβολισμός λόγω αιμορραγίας στα πλαίσια συνήθως διάβρωσης αγγείου από παγκρεατική διαφυγή. Από αυτούς επανεπέμβαση χρειάστηκε μόνο το 6% λόγω αποτυχίας των ελάχιστα επεμβατικών μεθόδων. Έτσι οι ερευνητές τονίζουν ότι με την χρήση των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών της επεμβατικής ακτινολογίας η επανεπέμβαση με τις γνωστές επιπλοκές της αποφεύχθηκε στο 90% των ασθενών. Η μελέτη αυτή κατάφερε να αναδείξει τα τεράστια οφέλη της επεμβατικής ακτινολογίας στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της παγκρεατικής χειρουργικής.¹⁰⁹

Μία μεγάλη αναδρομική μελέτη δημοσιευμένη το 2017 στο JAMA , Smits F και συνεργάτες του, μελέτησαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παγκρεατεκτομή τα έτη 2005-2013. Σύμφωνα με τους συγγραφείς από τους 2196 ασθενείς της μελέτης, οι 309 εμφάνισαν σοβαρό παγκρεατικό συρίγγιο για το οποίο χρειάστηκαν παρέμβαση (14,9%). Από αυτούς το 73.5% (227 ασθενείς) υποβλήθηκαν σε ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές κυρίως διαδερμική παροχέτευση ή ανάστροφη παγκρεατογραφία και καθετηριασμό του παγκρεατικού πόρου (ERP) καθώς και άλλες ενδοσκοπικές παροχετεύσεις και το 26.5% (82 ασθενείς) σε επανεπέμβαση. Από την ομάδα της διαδερμικής παροχέτευσης με σύνολο 227 ασθενείς τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου έφταναν το 77,1%. Ακολούθησε τυχαίοιση 64 ασθενών με διαδερμική παροχέτευση και 64 ασθενείς με επανεπέμβαση. Στην ομάδα της επανεπέμβασης εισήχθησαν

ασθενείς στους οποίους η επανεπέμβαση μπορούσε να αντιμετωπιστεί και με διαδερμική παροχέτευση. Στους μισούς ασθενείς της ομάδας της χειρουργικής αντιμετώπισης (32 ασθενείς) έγινε πλύση και τοποθέτηση παροχετεύσεων, στο 26,6% (17 ασθενείς) έγινε ολική παγκρεατεκτομή και στο 18,8% (12 ασθενείς) αναθεώρηση της αναστόμωσης. Αντίστοιχα στο 93,8% (60 ασθενείς) έγινε διαδερμική παροχέτευση με την βοήθεια αξονικής καθοδήγησης και σε ένα ασθενή δια γαστρική παροχέτευση με γαστροσκόπηση. Σκοπός της μελέτης σαν πρωτογενές συμπέρασμα ήταν η θνητότητα κατά την νοσηλεία ενώ δευτερογενή συμπεράσματα η εμφάνιση νέας ανεπάρκειας οργάνου. Στα αποτελέσματα φαίνεται ότι η ομάδα της επανεπέμβασης εμφανίζει μεγαλύτερη από διπλάσια θνητότητα 35,9% συγκριτικά με την ομάδα της διαδερμικής παροχέτευσης 14,1% ($P=0.007$). Όσον αφορά την νέα ανεπάρκεια οργάνου φαίνεται στην ομάδα της διαδερμικής παροχέτευσης συχνότητα 4,7% για ανεπάρκεια ενός οργάνου και 15,6% για πολυοργανική ανεπάρκεια συγκριτικά με την πολύ μεγαλύτερη 20,3% και 39,1 στην ομάδα της επανεπέμβασης.¹¹⁰

Μια αναδρομική μελέτη από κέντρα της Γερμανίας δημοσιευμένη το 2018 στο Gastrointestinal Endoscopy μελέτησε την χρήση του ενδοσκοπικού υπερήχου στην αντιμετώπιση του παγκρεατικού συρίγγιου και των παγκρεατικών συλλογών. Οι ερευνητές μελέτησαν 196 ασθενείς με παγκρεατικό συρίγγιο σε δείγμα 2184 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις παγκρέατος από τους οποίους οι 132 είχαν συλλογή και οι 64 όχι. Ο τρόπος χρήσης του ενδοσκοπικού υπερήχου ήταν αυτός που γνωρίζουμε από τις περιπαγκρεατικές συλλογές στην νεκρωτική παγκρεατίτιδα ή τις ψευδοκύστες παγκρέατος δηλαδή αφού αναγνώριζαν την συλλογή στην συνέχεια τοποθετούσαν σε αυτή Pigtail ή στεντ ώστε να παροχετεύεται στον πεπτικό σωλήνα και να αποτελεί και δίοδο για παρεμβάσεις εντός της συλλογής. Τα αποτελέσματα που δημοσίευσαν ήταν πολύ ενθαρρυντικά για τον ενδοσκοπικό υπέρηχο (EUS) συγκριτικά με την διαδερμική παροχέτευση ή το χειρουργείο. Όσον αφορά την αντιμετώπιση του παγκρεατικού συρίγγιου στο οποίο υπάρχει και συλλογή πρώτη μέθοδος σε συχνότητα αποτελούσε η διαδερμική παροχέτευση με 45% (59 ασθενείς), ο EUS 29% (39 ασθενείς) και το χειρουργείο 16% (21 ασθενείς) ενώ άλλοι 10 έλαβαν διαφορετικές θεραπείες. Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος χρησιμοποιήθηκε επίσης σαν δεύτερη γραμμή θεραπείας μετά από κάποια άλλη παρέμβαση στους 24 ασθενείς με ποσοστά επιτυχίας 96%. Από τους ασθενείς στους οποίους ο ενδοσκοπικός υπέρηχος χρησιμοποιήθηκε σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με συνοδό συλλογή τα ποσοστά επιτυχίας έφτασαν το 85%, ενώ στην διαδερμική παροχέτευση 64% και το χειρουργείο 41%. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν καμία επιπλοκή από την ομάδα του ενδοσκοπικού υπερήχου όπως σήψη ή αιμορραγία σε αντίθεση με 6.8% στην ομάδα της διαδερμικής παροχέτευσης και 41% στην ομάδα του χειρουργείου. Οι ερευνητές τονίζουν την μεγάλη ετερογένεια της ομάδας αφού πρόκειται για αναδρομική μελέτη. Όσον αφορά τον χρόνο αντιμετώπισης του “προβλήματος” οι συγγραφείς όρισαν την άρση της σήψης που προκύπτει από το παγκρεατικό συρίγγιο/συλλογή. Η ομάδα του EUS χρειάστηκε 8 μέρες σε σύγκριση με 25 και 248 αντίστοιχα.

Όσον αφορά τους ασθενείς με παγκρεατικό συρίγγιο χωρίς συλλογή στην πλειοψηφία η αντιμετώπιση ήταν η παραμονή της παροχέτευσης (41 ασθενείς) ενώ σε 10 ασθενείς έγινε αντιμετώπιση με EUS, και σε 10 χειρουργική αντιμετώπιση. Η επιλογή του EUS σε παγκρεατικά συρίγγια χωρίς συλλογή αφορούσε ασθενείς με αυξημένη παροχή, με κίνδυνο για ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια ή λοιμώξεις τραύματος στο σημείο παροχής της παροχέτευσης. Η ομάδα του ενδοσκοπικού υπερήχου είχαν επιτυχία 90% ενώ της παραμονής της παροχέτευσης 80% τα οποία δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά. Όσον αφορά όμως τον χρόνο αντιμετώπισης η ομάδα του

EUS είχαν μέσο χρόνο αντιμετώπισης της 4,5 μέρες συγκριτικά με 51 σε αυτούς που παραμένει ο καθετήρας. Συμπερασματικά παρόλο που στις μέρες μας η χρήση του ενδοσκοπικού υπερήχου αποτελεί μια λύση διάσωσης και δεύτερης γραμμής στην αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου με ή χωρίς συλλογή φαίνεται η χρήση του να συμβάλει στην ταχύτερη αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου.¹¹¹

Η ομάδα του Masafumi Nakamura από το πανεπιστήμιο της Fukuoka, Japan παρουσίασαν μια αναδρομική μελέτη με 605 ασθενείς την περίοδο 2010-2020 από τους οποίους παγκρεατικό συρίγγιο Grade B/C εμφάνισαν οι 95 (15,6%). Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίστηκαν αρχικά συντηρητικά με παραμονή του καθετήρα. Στους ασθενείς που η συντηρητική αυτή αντιμετώπιση ήταν ανεπιτυχής η ομάδα του Nakamura ακολούθησε ένα πρωτόκολλο όπου υπό τοπική αναισθησία έκαναν τομή μήκους 5 εκατοστών στο άνω τμήμα της προηγηθείσας τομής, παροχέτευαν την συλλογή τοποθετούσαν παροχέτευση στην περιοχή και εν συνεχεία τοποθετούσαν στο δέρμα σύστημα αρνητικής πίεσης (VAC). Από την ομάδα λοιπόν των 95 ασθενών, στους 47 διενεργήθηκε η συγκεκριμένη μέθοδος της ανοικτής παροχέτευσης με χαμηλή νοσηρότητα και ποσοστά επιτυχίας 98,9%. Τα πλεονεκτήματα ήταν ότι η παροχέτευση πραγματοποιείτο υπό άμεση όραση, η διάνοιξη γινόταν στο ανώτερο σημείο της τομής (άρα μικρή πιθανότητα εκσπλάχνωσης), η αποτελεσματική παροχέτευση της συλλογής και τα εξαιρετικά αποτελέσματα με 98% επιτυχία.¹¹²

Το ρόλο της ενδοσκοπικής τοποθέτησης ενδοπρόθεσης στον παγκρεατικό πόρο (ERP) σε ασθενείς με εμμένον παγκρεατικό συρίγγιο προσπάθησε να αναδείξει ο Boerma και οι συνεργάτες του με μια μελέτη που δημοσιεύτηκε στο British Journal of Surgery το 2000. Σε μια σειρά 15 περιστατικών με παγκρεατικό συρίγγιο μετά από νεκρωσεκτομές με αυξημένη παροχή και τιμή αμυλάσης, οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ERP και τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στην περιοχή της στένωσης/αναστόμωσης στον παγκρεατικό πόρο. Στα αποτελέσματα τους έδειξαν επιτυχία σε όλους του ασθενείς με σύγκλειση του συριγγίου και με μέσο χρόνο τις 10 μέρες. Έτσι η ERP μπορεί να αποτελεί μια καλή λύση σε διαφυγές από την παγκρεατική αναστόμωση.¹¹³

Μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη δημοσιεύτηκε το 2022 στο Lancet από τον F J Smits και τους συνεργάτες του (PORSCH TRIAL) με σκοπό την εισαγωγή ενός συστήματος αυστηρής παρατήρησης, πρώιμης διάγνωσης και ελάχιστα επεμβατικής παρέμβασης μετεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις παγκρέατος. Η μελέτη διεξήχθη την περίοδο 1/2018 έως 11/2019 με συμμετοχή 1805 ασθενών από 17 κέντρα παγκρεατικής χειρουργικής στην Ολλανδία. Γνωρίζοντας ότι αυτή η πρώιμη διάγνωση και άμεση στοχευμένη αντιμετώπιση των επιπλοκών στην παγκρεατική χειρουργική πρέπει να αποτελεί τον στόχο για να αποφευχθεί αυτό που αναφέρεται στην βιβλιογραφία ως Failure to rescue, ο F J Smits και οι συνεργάτες του δημιούργησαν ένα αλγόριθμο όπου με βάση τις καθημερινές πληροφορίες που εισάγονταν, η εφαρμογή έδινε εντολή για τον τρόπο παρέμβασης ή όχι. Η επιλογή της αντιμετώπισης στο εάν θα ακολουθούσαν τις κλασσικές μεθόδους ή τον νέο περίπλοκο αλγόριθμο που η ομάδα εισήγαγε δεν καθοριζόταν από τον ασθενή ή τον θεράποντα αλλά από ειδικά διαμορφωμένη εφαρμογή στο κινητό στην οποία όλοι όσοι συμμετείχαν εκπαιδεύτηκαν. Με βάση τις πληροφορίες όπως ζωτικά σημεία, εργαστηριακές τιμές και παροχή από την παροχέτευση η εφαρμογή έδινε εντολή για την διενέργεια αξονικής τομογραφίας, για την έναρξη αντιβιοτικής αγωγής, για την διενέργεια διαδερμικής παροχέτευσης και πιθανά για την αφαίρεση της παροχέτευσης. Η έναρξη της χρήσης του αλγόριθμου γινόταν την 3^η μετεγχειρητική μέρα και

συνεχιζόταν μέχρι την 14^η. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 1748 ασθενείς από τους οποίους οι 885 έλαβαν την κλασσική φροντίδα (usual care) και οι 863 έλαβαν την φροντίδα βασισμένη στους αλγόριθμους της ομάδας. Με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα ο αλγόριθμος έκανε σύσταση για αξονική τομογραφία και σε ευρήματα συλλογής υγρού ακολουθούσε διαδερμική παροχέτευση της. Ο αλγόριθμος έκανε σύσταση για αντιβιοτική αγωγή σε όλους τους ασθενείς με παγκρεατικό συρίγγιο και σημεία σήψης. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν, όσον αφορά την αιμορραγία που απαιτεί παρέμβαση τα ποσοστά ήταν 5% στην ομάδα του αλγόριθμου και 6% στο control group, η οποία διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0,046$). Νέα οργανική ανεπάρκεια 5% και 10% αντίστοιχα ($P=0,0001$), ενώ και η θνητότητα στις 90 μέρες εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά 3% Vs 5% ($P=0,029$). Η μελέτη έδειξε πιο πρώιμη και όχι συχνότερη έναρξη αντιβιοτικής αγωγής και διαδερμικής παροχέτευσης στην ομάδα εφαρμογής του πρωτοκόλλου, ενώ φαίνεται ότι χρειάστηκαν σε λιγότερο αριθμό επανεπεμβάσεις ή νοσηλεία σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Τέλος φαίνεται στατιστικά σημαντικά λιγότερο συνολικό κόστος νοσηλείας στην πρώτη ομάδα. Η Ολλανδική ομάδα καταλήγει ότι συγκριτικά με την συνήθη αντιμετώπιση η πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές των επιπλοκών της παγκρεατικής χειρουργικής συμβάλλει στη μειωμένη επίπτωση της σοβαρής μετεγχειρητικής αιμορραγίας, σε λιγότερες μετεγχειρητικές οργανικές ανεπάρκειες και στη μείωση της μετεγχειρητικής θνητότητας.¹¹⁴

Ακόμα μια μελέτη δημοσιευμένη το 2001 στο Endoscopy σε ασθενείς με εξωτερικό παγκρεατικό συρίγγιο παρουσίασε μια σειρά 16 περιστατικών με παγκρεατικό συρίγγιο το οποίο απέτυχε να αντιμετωπιστεί συντηρητικά. Στους 11 ασθενείς έγινε ενδοσκοπική τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στον παγκρεατικό πόρο. Αναφέρουν ότι από τους 11 ασθενείς που τέθηκε η ενδοπρόθεση είχαν επιτυχή αντιμετώπιση της διαφυγής στους 10 από αυτούς, με μέση διάρκεια σύγκλεισης τις 8,8 μέρες. Επίσης σε παρακολούθηση 24 μηνών δεν φάνηκαν επιπλοκές από την παρέμβαση.¹¹⁵

Σε αναδρομική μελέτη δημοσιευμένη το 2012 στο Journal The American College of Surgeons από την Mayo Clinic. Οι συγγραφείς μελέτησαν αναδρομικά την περίοδο 1998 – 2011 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιφερικές παγκρεατεκτομές και εμφάνισαν μετεγχειρητικά συμπτωματική περιπαγκρεατική συλλογή για την οποία αντιμετωπίστηκαν είτε με διαδερμική παροχέτευση είτε με ενδοσκοπική μέθοδο συνήθως με την χρήση ενδοσκοπικού υπερήχου. Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκρίνει τις δύο μεθόδους ως προς τα ποσοστά επιτυχίας, τις επιπλοκές, την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και την διάρκεια παραμονής της παροχέτευσης ή του στεντ. Σε ένα δείγμα 48 ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης οι 15 υπεβλήθηκαν σε ενδοσκοπικές τεχνικές και οι 33 σε διαδερμική παροχέτευση. Οι ασθενείς ήταν υπό επιτήρηση τον πρώτο χρόνο μετά την επέμβαση. Τα συμπεράσματα ήταν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τεχνική επιτυχία με ποσοστά 100% στην διαδερμική και 97% στην ενδοσκοπική. Όσον αφορά τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου στη διαδερμική ομάδα ήταν 80% και στη ενδοσκοπική 81% ($P=0,92$). Στις περιπτώσεις που η μία μέθοδος απέτυχε στην αντιμετώπιση, η πλειοψηφία αντιμετωπίστηκε με την άλλη μέθοδο με επιτυχία. Χωρίς διαφορά επίσης στα ποσοστά υποτροπής της συλλογής με ποσοστά 23% στην ομάδα της διαδερμικής και 16% στην ενδοσκοπική ($P=0,65$). Επιπλοκές εμφάνιζαν το 9,4% των διαδερμικών και το 13,3% των ενδοσκοπικών με κύρια επιπλοκή την αιμορραγία χωρίς όμως στατιστική διαφορά στις δυο ομάδες. Η θέση και ο αριθμός των συλλογών δεν είχε διαφορά στην επιτυχή αντιμετώπιση των δυο ομάδων μελέτης. Στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της ενδοσκοπικής μεθόδου

εμφανίζεται στις μέρες παραμονής στο νοσοκομείο 2 Vs 5,5 στην ομάδα της διαδερμικής ($P=0,046$) καθώς και στον αριθμό των αξονικών που απαιτούνταν 2 Vs 3 ($P=0,03$). Έτσι στα συμπεράσματα καταλήγουν ότι η ενδοσκοπική αντιμετώπιση της παγκρεατικής συλλογής μετά από περιφερικές παγκρεατεκτομές αποτελεί μια επιλογή με εφάμιλλά ποσοστά επιτυχίας, επιπλοκών και υποτροπής με την διαδερμική με λιγότερες όμως νοσηλείες και ανάγκη για αξονικές τομογραφίες. Για αυτό και αποτελεί σημαντικό εργαλείο σε κέντρα με ομάδες που απαρτίζονται από χειρουργούς, γαστρεντερολόγους, επεμβατικούς ακτινολόγους στην αντιμετώπιση του κλινικά σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου.¹¹⁶

Σε μια αναδρομική μελέτη δημοσιευμένη το 2019 στο HPB από το νοσοκομείο Memorial Cancer Center New York USA και τον Al Efshat, συγκρίθηκε η αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου με διαδερμική παροχέτευση και η ενδοσκοπική αντιμετώπιση με την χρήση ενδοσκοπικού υπερήχου. Ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργεία παγκρέατος την περίοδο 2008 – 2015 και υποβλήθηκαν σε διαδερμική και ενδοσκοπική αντιμετώπιση της διαφυγής μελετήθηκαν αναδρομικά. Η λογική της χρήσης της ενδοσκοπικής αντιμετώπισης παρά την καθιερωμένη χρήση της διαδερμικής παροχέτευσης των συλλογών ήταν η γνώση μας από την νεκρωτική παγκρεατίτιδα για τα καλύτερα αποτελέσματα των ενδοσκοπικών τεχνικών σε συνδυασμό με τα μειονεκτήματα της εξωτερικής παροχέτευσης όπως στην ποιότητα ζωής, της ανάγκης πλύσης του καθετήρα και της μεταφοράς μικροβίων και μετατροπή άσηπτων συλλογών σε διαπυημένες. Οι συγγραφείς αναζητώντας τις βάσεις δεδομένων αναζήτησαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παγκρεατεκτομή με μετεγχειρητικό συρίγγιο Grade B/C, που η παροχέτευση έγινε τις πρώτες 180 μέρες, οι ασθενείς ήταν συμπτωματικοί, επίσης οι συγγραφείς έθεσαν και κριτήρια στις ομάδες της μελέτης όπως το BMI, τα συμπτώματα τους, οι δείκτες φλεγμονής και το μέγεθος της συλλογής. Στην ομάδα της ενδοσκοπικής τεχνικής αφού αναγνωριζόταν η συλλογή από τον ενδοσκοπικό υπέρηχο γινόταν παροχέτευση και τοποθέτηση pigtail 7-10Fr, στις περιπτώσεις που απαιτείτο πραγματοποιήθηκε και νεκροσεκτομή. Στην ομάδα της διαδερμικής παροχέτευσης γινόταν υπό αξονική καθοδήγηση. Από την αναδρομική αναζήτηση και τους 352 που αντιμετωπίστηκαν ενδοσκοπικά και 139 διαδερμικά, μόνο 39 ασθενείς από κάθε ομάδα πληρούσαν τα κριτήρια. Ο χρόνος της παρέμβασης ήταν κατά μέσο όρο η 17^η μέρα στην ομάδα της ενδοσκοπικής και 12^η μέρα στην ομάδα της διαδερμικής παροχέτευσης. Συχνότερα απαιτείτο παρέμβαση μετά από περιφερική παγκρεατεκτομή.

Στα αποτελέσματα των ερευνητών η ομάδα της διαδερμικής παροχέτευσης είχε επιτυχή τοποθέτηση της παροχέτευσης στο 100% και 97% στην ομάδα της ενδοσκοπικής (μη στατιστικά σημαντική διαφορά). Η κλινική επιτυχία της τεχνικής όσον αφορά τα σημεία και συμπτώματα ήταν μη στατιστικά σημαντική (67% EUS Vs 59%). Καμία διαφορά στις επιπλοκές των επεμβάσεων (13 Vs 10%). Στατιστικά σημαντική διαφορά στην παραμονή του στεντ συγκριτικά με τον καθετήρα (59 Vs 33 days). Ανάγκη για περισσότερες απεικονίσεις με CT πριν την αφαίρεση του stent συγκριτικά με τον καθετήρα (2 Vs 1). Χωρίς διαφορά στην διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (8 στην ενδοσκοπική Vs 9 μέρες). Η ομάδα της ενδοσκοπικής παρέμβασης χρειάζεται και δεύτερη ενδοσκόπηση για αφαίρεση του στεντ). Καμία διαφορά στην επανεμφάνιση των συλλογών. Έτσι οι ερευνητές καταλήγουν ότι η ενδοσκοπική τεχνική αποτελεί μια εξαιρετική τεχνική στην αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου και των συλλογών, με παρόμοια τεχνική και κλινική επιτυχία, ίδια νοσηρότητα και πιθανότητα επανεμφάνισης των συλλογών.¹¹⁷

Μια ακόμα αναδρομική μελέτη δημοσιευμένη στο Surg. Endoscopy το 2013 από τις ΗΠΑ σύγκρινε την διαδερμική με την ενδοσκοπική μέθοδο για την αντιμετώπιση συμπτωματικών παγκρεατικών συλλογών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιφερικές παγκρεατεκτομές το διάστημα 2008 – 2010. Από το σύνολο των 23 ασθενών οι 14 αντιμετωπίστηκαν διαδερμικά και οι 9 ενδοσκοπικά. Στα αποτελέσματα της μελέτης 3 ασθενείς από την ομάδα της διαδερμικής παροχέτευσης λόγω αποτυχίας και υποτροπής αντιμετωπίστηκαν εν συνεχεία ενδοσκοπικά. Τεχνική επιτυχία είχαν και οι 23 ασθενείς (δηλαδή επιτυχή διενέργεια της τεχνικής). Κλινική επιτυχία στο 79% όσων αντιμετωπίστηκαν διαδερμικά (11 στους 14 ασθενείς) ενώ στην ομάδα της ενδοσκοπικής παροχέτευσης η επιτυχία ήταν 100% (11 στους 11). Δεν υπήρξε καμία επιπλοκή στην διενέργεια της παροχέτευσης και στις δύο ομάδες. Έτσι παρόλο που η μελέτη αυτή αποτελούσε μια αναδρομική μη τυχαιοποιημένη και με μικρό δείγμα μελέτη έδειξε τα πολύ καλά αποτελέσματα της στην αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου για αυτό και πρέπει να αποτελεί μια από τις επιλογές στην αντιμετώπιση του με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές.¹¹⁸

12.4 Χειρουργική αντιμετώπιση

Με την ανάπτυξη της επεμβατικής ακτινολογίας και γαστρεντερολογίας η αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου επιτυγχάνεται κατά κύριο λόγο με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές. Από μία μεγάλη υπερατλαντική καταγραφή 22983 ασθενών, δημοσιευμένη στο Surgery το 2020, με συμμετοχή νοσοκομείων από Αμερική, Γερμανία, Ολλανδία και Σουηδία τα ποσοστά επανεπεμβάσεων ήταν στο 11,4% των ασθενών με παγκρεατικό συρίγγιο.¹¹⁹ Η επανεπέμβαση και η χειρουργική αντιμετώπιση μετά από παγκρεατεκτομές ενδείκνυται σε ασθενείς με αιμορραγία και αιμοδυναμική αστάθεια ή αδυναμία αντιμετώπισης με αγγειογραφία και εμβολισμό, σε ασθενείς με μη ικανοποιητική παροχέτευση συλλογών με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές ή σε σήψη με ανεπάρκεια οργάνων παρά τις ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, τέλος ενδείκνυται σε επιπλοκές όπως διάτρηση οργάνου ή ισχαιμία. Οι επιλογές στις περιπτώσεις επανεπέμβασης αποτελούν η πλύση της περιτοναϊκής κοιλότητας και η τοποθέτηση παροχετεύσεων, η αναθεώρηση της παγκρεατοπεπτικής αναστόμωσης, η κατάργηση της παγκρεατονησιτιδικής και η δημιουργία παγκρεατογαστρικής, η χρήση εξωτερικών στεντ και τέλος επιλογή αποτελεί η ολική παγκρεατεκτομή. Η επιλογή της μεθόδου αντιμετώπισης καθορίζεται από διάφορους παράγοντες όπως την εμπειρία του χειρουργού, τα διεγχειρητικά ευρήματα, την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, την παρουσία νέκρωσης στο πάγκρεας, την παρουσία αποστήματος, την μερική διάσπαση ή πλήρη ρήξη της αναστόμωσης και τον βαθμό του χάσματος μεταξύ των κολοβωμάτων.

Τα υπέρ της ολικής παγκρεατεκτομής είναι ότι λύνει οριστικά το πρόβλημα της παγκρεατικής διαφυγής με πλήρη ουσιαστικά αφαίρεση του φλεγμονώδους στοιχείου από την περιοχή, παρόλα αυτά αποτελεί μια μείζονα επέμβαση που υποβάλλει έναν είδη επηρεασμένο κλινικά ασθενή σε μεγάλο στρες και επακόλουθη οργανική ανεπάρκεια. Η διενέργεια συμπληρωματικής ολικής παγκρεατεκτομής αποτελεί μια εξαιρετικά εργώδη και αιματηρή επέμβαση σε ένα περιβάλλον φλεγμονώδες που απαιτεί τεράστια εμπειρία και βαθιά γνώση της ανατομίας αφού μπορεί να οδηγήσει σε κακώσεις οργάνων και δραματικές επιπλοκές ενώ θα οδηγήσει εξ ορισμού σε απώλεια της ενδοκρινούς και εξωκρινούς μοίρας.

Η επανεπέμβαση συνδέεται με σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Σε μια αναδρομική μελέτη, δημοσιευμένη το 2008 στο Journal of Gastrointestinal Surgery, ο Standop J μελέτησε αναδρομικά ασθενείς που υπεβλήθησαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές το διάστημα 1989 – 2008. Σε σύνολο 285 ασθενών οι 31 (11%) χρειάστηκαν επανεπέμβαση. Κύριες αιτίες επανεπέμβασης ήταν η σοβαρή αιμορραγία και τα ενδοκοιλιακά αποστήματα. Η θνητότητα στους ασθενείς χωρίς επανεπέμβαση ήταν στο 1% ενώ σε αυτούς με επανεπέμβαση κυμαινόταν μεταξύ 13-60%. Κύριες αιτίες θανάτου αποτελούσαν το σηπτικό σοκ με πολυοργανική ανεπάρκεια καθώς και οι αναπνευστικές επιπλοκές. Το 45% των ασθενών που υποβάλλονταν σε επανεπέμβαση χρειάζονταν τουλάχιστο ακόμη μια επανεπέμβαση στην νοσηλεία τους. Η διάρκεια νοσηλείας στην ομάδα της επανεπέμβασης ήταν τουλάχιστο διπλάσια. Συχνότερη στην ομάδα της επανεπέμβασης ήταν η εμφάνιση καθυστερημένης γαστρικής κένωσης και παγκρεατικού συριγγίου χωρίς όμως στατιστική διαφορά ενώ με στατιστική σημαντικότητα ήταν η εμφάνιση διαπύσης τραύματος, συστηματικές επιπλοκές, αιμορραγία από την παγκρεατογαστρική αναστόμωση (όπου υπήρχε), ενδοκοιλιακή αιμορραγία και αποστήματα, μετεγχειρητική παγκρεατίτιδα και χολόρροια.¹²⁰

Ο Markus Buchler με τους συνεργάτες του Βέρνης σε μια μελέτη σταθμό, δημοσιευμένη το 2013 στο JAMA βασισμένη στην εμπειρία του κέντρου τα τελευταία 8 χρόνια τόνισαν ότι η ολική παγκρεατεκτομή δεν πρέπει να περιλαμβάνεται στις θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου. Τονίζουν ότι στο κέντρο τους σε αριθμό 617 παγκρεατεκτομών η θνητότητα ήταν 2% και το ποσοστό επανεπεμβάσεων 4,1%. Από τους συνολικά 10 θανάτους οι 4 σχετίζονταν με τοπικές επιπλοκές ενώ οι 6 με συστηματικές όπως επιπλοκές του καρδιαγγειακού ή σήψη χωρίς συνοδό χειρουργική επιπλοκή. Η νοσηρότητα στο κέντρο του Buchler έφτανε το 36% δηλαδή 221 ασθενείς, οι χειρουργικές επιπλοκές έφταναν το 21% με συχνότερη την καθυστερημένη γαστρική κένωση στο 14%. Η επίπτωση του παγκρεατικού συριγγίου ήταν 3,2% δηλαδή 20 ασθενείς ενώ τονίζουν ότι κανένας από αυτούς δεν πέθανε. Όσον αφορά την αντιμετώπιση στο συγκεκριμένο δείγμα από τους 20 ασθενείς ένας χρειάστηκε επανεπέμβαση και δύο διαδερμική παροχέτευση, 4 από τους 11 ασθενείς με ενδοκοιλιακά αποστήματα και 10 ασθενείς με αιμορραγία χρειάστηκε να αντιμετωπισθούν χειρουργικά με μηδενική θνητότητα. Η ομάδα του Buchler υποστηρίζει ότι σε κανέναν ασθενή δεν χρειάστηκε η διενέργεια ολικής παγκρεατεκτομής για την αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου ή κάποιας άλλης επιπλοκής της παγκρεατικής χειρουργικής. Έτσι καταλήγουν ότι με την ύπαρξη εξειδικευμένων κέντρων, την βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής, την εμπειρία στην πρόωπη διάγνωση των επιπλοκών και την πρόοδο των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών η συμπληρωματική ολική παγκρεατεκτομή δεν πρέπει πλέον να περιλαμβάνεται στις μεθόδους αντιμετώπισης των επιπλοκών της παγκρεατικής χειρουργικής.¹²¹

Η βιβλιογραφία υποστηρίζει τις επεμβάσεις διάσωσης του παγκρέατος σαν πρώτη επιλογή σε επανεπεμβάσεις για σοβαρά Grade C παγκρεατικά συρίγγια. Ένα συστηματικό review του 2019 δημοσιευμένο στο Surgeon με 24 μελέτες και 370 ασθενείς μελέτησε την βιβλιογραφία και τις διάφορες επεμβάσεις με τρία ερωτήματα: i) τις πιθανότητες επανεπέμβασης, ii) την θνητότητα και iii) την ανεπάρκεια της ενδοκρινούς μοίρας. Φαίνεται ότι καλύτερη επιλογή με βάση τα ερωτήματα των ερευνητών αποτελούν οι επεμβάσεις διάσωσης του παγκρέατος όπως η δημιουργία παγκρεατογαστρικής αναστόμωσης, η διενέργεια internal ή external wirsungostomy (δηλαδή κατάργηση της αναστόμωσης και γεφύρωση του χάσματος με εσωτερικό ή

εξωτερικό στέντ), η απλή κατάργηση της αναστόμωσης με σύγκλειση του πόρου ή παραμονή του ανοικτού. Φαίνεται ότι συγκριτικά με τις προηγούμενες τεχνικές η ολική παγκρεατεκτομή συνδέεται με στατιστικά πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα επανεπέμβασης 31,8% , θνητότητας 42% και απώλειας της ενδοκρινούς λειτουργίας 100%. Επίσης στην μελέτη αυτή οι συγγραφείς αναφέρουν ότι και η απλή παροχέτευση συνδέεται με 30% επανεπεμβάσεις, 47,9% θνητότητα και 12,5% απώλεια της ενδοκρινούς λειτουργίας. Έτσι καταλήγουν ότι η ολική παγκρεατεκτομή πρέπει να αποτελεί μια λύση διάσωσης μόνο στις περιπτώσεις που οι υπόλοιπες τεχνικές δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν. Ενώ δείχνουν επίσης την ανεπάρκεια της απλής παροχέτευσης στην αντιμετώπιση των Grade C συριγγίων.¹²²

Ο Bouras AF και οι συνεργάτες του σε συστηματικό review το οποίο περιλαμβάνει 12 μελέτες με συνολικό αριθμό 4376 ασθενών, αναλύθηκαν 15 διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές στην αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου, ενώ παγκρεατικό συρίγγιο εμφάνισε το 18,4% και ανάγκη επανεπέμβασης το 5,4%. Επανεπεμβάσεις με μεθόδους διάσωσης του παγκρέατος έγιναν στο 3,2%. Η κύρια αιτία επανεπέμβασης στην μελέτη ήταν η αιμορραγία (46,9%) και η σοβαρή σήψη (53%). Συχνότερες επεμβάσεις στην μελέτη αποτελούσαν η δημιουργία εξωτερικού κατευθυνόμενου συριγγίου (External wirsungostomy) με ποσοστό 33% και η απλή παροχέτευση 32% ενώ ακολουθούσαν η σύγκλειση του πόρου 13% και η εσωτερική γεφύρωση με στέντ (internal wirsungostomy). Ο μέσος χειρουργικός χρόνος ήταν τα 240 λεπτά, επιπλοκές εμφανίστηκαν στο 75% των ασθενών μετεγχειρητικά, η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ήταν κατά μέσο όρο 41,5 μέρες, η επιβίωση έφτανε το 75% των ασθενών αλλά όταν από την μελέτη απέκλεισαν τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε απλή παροχέτευση το ποσοστό ανέβαινε στο 83%. Επανεπέμβαση χρειάστηκε το 25%. Ανεπάρκεια της ενδοκρινούς λειτουργίας το 23,7%. Η μελέτη τονίζει τα ανεπαρκή αποτελέσματα της απλής παροχέτευσης με ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στο 66%. Υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να αποτελεί λύση ανάγκης σε επανεπεμβάσεις σε κλινικά επιβαρυνμένους ασθενείς που η παρασκευή στην περιοχή και αναγνώριση της αναστόμωσης είναι εξαιρετικά δυσχερές. Τονίζουν επίσης την μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα καθώς και την ανεπάρκεια της ενδοκρινούς λειτουργίας στην ομάδα της ολικής παγκρεατεκτομής. Η ομάδα των ερευνητών πραγματοποίησε έναν αλγόριθμο για τον τρόπο αντιμετώπισης του συριγγίου. Έτσι σε περιπτώσεις αποτυχίας των συντηρητικών και εν συνεχεία ελάχιστα επεμβατικών μεθόδων λύση εκλογής αποτελεί το χειρουργείο. Σε ασθενείς επηρεασμένους κλινικά καλύτερη επιλογή αποτελεί η διενέργεια εξωτερικού κατευθυνόμενου συριγγίου με ενδοπρόθεση στον παγκρεατικό πόρο (external wirsungostomy). Σε ασθενείς που η γενική τους κατάσταση το επιτρέπει εσωτερικό συρίγγιο ή παγκρεατογαστρική αναστόμωση. Τέλος ολική παγκρεατεκτομή αποτελεί επέμβαση εκλογής όταν συνυπάρχει νέκρωση του παγκρέατος ή σε περιπτώσεις επανεπέμβασης μετά από αποτυχία χειρουργείου με τεχνικές διάσωσης του παρεγχύματος.¹²³

Ο Groen J V και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική μελέτη κοορτής και μετανάλυση για τη χειρουργική αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου. Η μελέτη, η οποία δημοσιεύτηκε στο British Journal of Surgery αρχικά μελέτησε αναδρομικά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση λόγω παγκρεατικού συριγγίου σε νοσοκομεία της Ολλανδίας την περίοδο 2005-2018. Στόχος της μελέτης ήταν να συγκρίνει την θνητότητα στις 30 μέρες ενώ δευτερογενείς στόχοι η μετεγχειρητική οργανική ανεπάρκεια βάση του APACHE II score. Την περίοδο αυτή σε δείγμα 4877 ασθενών εμφάνισαν παγκρεατικό συρίγγιο Grade B/C 786 (16%) και

από αυτούς οι 162 (3%) χρειάστηκαν επανεπέμβαση. Από αυτούς το 22% υπεβλήθηκε σε ολική παγκρεατεκτομή ενώ το 78% σε επεμβάσεις διάσωσης του παγκρέατος. Από την ομάδα των ασθενών που έγινε διάσωση του παγκρέατος, στη πλειοψηφία 63% έγινε πλύση και τοποθέτηση παροχετεύσεων ενώ στο 16% έγινε προσπάθεια συρραφής της αναστόμωσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η θνητότητα στους ασθενείς με οργανοδιασωστικές τεχνικές είχε στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα της ολικής παγκρεατεκτομής (32% Vs 56%). Η ομάδα της ολικής παγκρεατεκτομής εμφάνιζε αύξηση του APACHE II score στις πρώτες 24 ώρες μετά την επέμβαση, χωρίς όμως διαφορά όσον αφορά τις νέες ανεπάρκειες οργάνων μετεγχειρητικά. Δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανάγκη για νέα παρέμβαση μεταξύ των δύο ομάδων με ποσοστά εξαιρετικά υψηλά στο 64% και 67% αντίστοιχα. Τέλος από τους ασθενείς που επέζησαν δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέρες νοσηλείας. Ακολούθησε από τους ερευνητές μετανάλυση με 33 μελέτες και 745 ασθενείς όπου επιβεβαίωσε τα προηγούμενα συμπεράσματα.¹²⁴

Το 2008, ο Bachellier και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν στο JAMA μια σειρά περιπτώσεων σχετικά με την αντιμετώπιση της διαφυγής από την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση με διενέργεια παγκρεατογαστρικής αναστόμωσης. Από τον Ιούνιο του 1988 μέχρι τον Ιούνιο του 2005 403 ασθενείς υποβλήθηκαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, 12 εμφάνισαν παγκρεατικό συρίγγιο Grade C και χρειάστηκαν επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας, περιτονίτιδας ή επιδείνωση της εικόνας παρά τα συντηρητικά μέσα. Από αυτούς οι 8 υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή και οι 4 σε κατάργηση της παγκρεατονηστιδικής και δημιουργία παγκρεατογαστρικής αναστόμωσης. Κριτήρια για τη διενέργεια παγκρεατογαστρικής ήταν η ύπαρξη υγιούς παγκρεατικού κολοβώματος και η μείζων διάσπαση της αναστόμωσης. Η παγκρεατογαστρική αναστόμωση διενεργείτο τηλεσκοπικά και καθηλώνονταν με ραφές σε δύο στρώματα. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν για την ομάδα της ολικής παγκρεατεκτομής ποσοστά θνητότητας 50% (4 στους 8 ασθενείς), ενώ αντίθετα στην ομάδα της παγκρεατογαστρικής αναστόμωσης θνητότητα 0% (κανένας στους 4 ασθενείς). Έτσι οι ερευνητές καταλήγουν ότι παρόλο που αποτελεί μια αναδρομική μελέτη και εμπίπτει σε σφάλματα (Bias) ως προς την επιλογή των ασθενών τα αποτελέσματα είναι τουλάχιστον ενθαρρυντικά για την διενέργεια παγκρεατογαστρικής αναστόμωση σε περιπτώσεις Grade C παγκρεατικό συρίγγιο με διάσπαση του πόρου και ότι αποτελεί μια καλή και αποτελεσματική τεχνική σαν μέθοδος διάσωσης του παγκρεατικού παρεγχύματος.¹²⁵

Η δημιουργία κατευθυνόμενου συριγγίου με την τοποθέτηση εξωτερικού στεντ και σε δεύτερο χρόνο δημιουργία νέας παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης αποτελεί μια επιλογή στην αντιμετώπιση του παγκρεατικού συριγγίου σε επανεπεμβάσεις. Σε μια μελέτη παρατήρησης δημοσιευμένη στο American Journal Of Surgery το 2013, ο Paye F και οι συνεργάτες του παρουσιάζουν τα αποτελέσματα από 16 παγκρεατεκτομές που διενεργήθηκαν την περίοδο 2005-2011, με διάσπαση στην αναστόμωση που χρειάστηκαν επανεπέμβαση. Οι 4 αντιμετωπίστηκαν με ολική παγκρεατεκτομή ενώ οι 12 με την πιο πάνω τεχνική (wirsungostomy and repeat pancreatico-jejunal anastomosis). Στην επέμβαση αυτή αφού καταργηθεί πλήρως η αναστόμωση και πλυθεί η περιτοναϊκή κοιλότητα, το νηστιδικό κολόβωμα συγκλείεται με την χρήση συρραπτικού. Εφόσον χρειάζεται γίνεται περιορισμένη εκτομή 1-2εκ στο παγκρεατικό κολόβωμα (εάν έχει στοιχεία νέκρωσης) ακολουθεί καθετηριασμός του πόρου και πλύση, τοποθετείται στεντ 8/10Fr και καθηλώνεται με μη απορροφήσιμα ράμματα

στον πόρο. Στην περιοχή της αναστόμωσης τοποθετούνται δύο παροχετεύσεις, ενώ η ενδοπρόθεση εκβάλλει από το κοιλιακό τοίχωμα. Σε δεύτερο χρόνο ακολουθούσε αποκατάσταση με νέα παγκρεατονηστιδική αναστόμωση. Τα αποτελέσματα όσον αφορά την θνητότητα ήταν 17%, ένας ασθενής πέθανε την 1^η μετεγχειρητική μέρα από αιμορραγία και ακόμα ένας πέθανε μετά την επανεπέμβαση για αποκατάσταση της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης. Μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 62 μέρες. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι ιδανικός χρόνος επανεπέμβασης για αποκατάσταση της παγκρεατονηστιδικής ήταν οι 130 μέρες. Τέλος το 66% των ασθενών είχαν επαρκή ενδοκρινή λειτουργία μετά την επέμβαση σε αντίθεση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική παγκρεατεκτομή.¹²⁶

Ο Bressan A και οι συνεργάτες του με μια συστηματική ανασκόπηση το 2018, προσπάθησαν να διασαφηνίσουν τον ρόλο και τα αποτελέσματα της ολικής παγκρεατεκτομής στην αντιμετώπιση του σοβαρού παγκρεατικού συριγγίου. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 11 μελέτες από το 1975 έως το 2016 με συνολικό αριθμό 5566 παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομών, οι οποίες αναφέρουν κλινικά αποτελέσματα για ολικές παγκρεατεκτομές για αντιμετώπιση παγκρεατικού συριγγίου μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Από τις 5566 παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές, το 3% αφορούσε επείγουσες ολικές παγκρεατεκτομές με κύριες αιτίες την περιτονίτιδα και σήψη καθώς και την αιμορραγία. Η θνητότητα στο δείγμα των ολικών ήταν 42%, ενώ ο μέσος χρόνος νοσηλείας 21 – 64 μέρες. Τέλος οι επανεπεμβάσεις μετά από ολική παγκρεατεκτομή έφταναν το 35%. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η ολική παγκρεατεκτομή αποτελεί μια επέμβαση με εξαιρετικά υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, απαιτεί χειρουργική εμπειρία και έχει ένδειξη μόνο σε μια υποομάδα ασθενών βαρέως πασχόντων λόγω σήψης που έχουν εξαντληθεί τα συντηρητικά μέσα, με τοπικές επιπλοκές και νέκρωση του οργάνου.¹²⁷

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση του 2021 δημοσιευμένη στο Updates In Surgery προσπάθησαν να μελετήσουν δύο θέματα όσον αφορά την ολική παγκρεατεκτομή στην χειρουργική του παγκρέατος. Το πρώτο αφορούσε το ενδεχόμενο της ολικής παγκρεατεκτομής σε επιλεγμένους υψηλού κινδύνου ασθενείς για παγκρεατικό συρίγγιο, και το δεύτερο την επιλογή της ολικής παγκρεατεκτομής στην αντιμετώπιση σοβαρών Grade C συριγγίων.

Η αξιολόγηση της πιθανότητας για παγκρεατικό συρίγγιο βάσει του Fistula Risk Score (FRS) έχει μεγάλη ευαισθησία στην πρόβλεψη του παγκρεατικού συριγγίου. Σύμφωνα με μελέτες ένα FRS 7-10 θεωρείται υψηλού κινδύνου για παγκρεατικό συρίγγιο και σχετίζεται με πιθανότητα 30% για εκδήλωση του, ενώ score 9-10 αντιστοιχεί σε 100% πιθανότητα για POPF. Η ολική παγκρεατεκτομή σε αυτή την ομάδα ασθενών σχετίζεται με μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα (19 Vs 31%), χωρίς διαφορά στην θνητότητα. Παρόλο που δεν φαίνεται διαφορά στην ποιότητα ζωής μεταξύ των δύο ομάδων στους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για παγκρεατικό συρίγγιο, η ολική παγκρεατεκτομή συνδέεται με εξ ορισμού εμφάνιση ανεπάρκειας της ενδοκρινούς και εξωκρινούς μοίρας στο 100% και της σχετιζόμενης με τον σακχαρώδη διαβήτη έκπτωση της ποιότητας ζωής ενώ στις επεμβάσεις

παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής εμφανίζεται ανεπάρκεια μόνο στο 13% της ενδοκρινούς και 63 % της εξωκρινούς λειτουργίας. Βασικό πλεονέκτημα της ολικής παγκρεατεκτομής στην οποία αποφεύγεται το παγκρεατικό συρίγγιο αποτελεί η άμεση έναρξη συστηματικής επικουρικής θεραπείας και η επακόλουθη με αυτήν αύξηση του διαστήματος ελεύθερου νόσου και της συνολικής επιβίωσης. Έτσι η ολική

παγκρεατεκτομή ίσως αποτελεί επιλογή στα χέρια έμπειρων χειρουργών και εξειδικευμένων κέντρων για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για παγκρεατικό συρίγγιο. Αντίστοιχα υποστηρίζουν ότι ολική παγκρεατεκτομή στην αντιμετώπιση του Grade C παγκρεατικού συριγγίου λόγω της τεχνικής δυσκολίας, της μεγάλης απώλειας αίματος, της αυξημένης διάρκειας χειρουργείου αποτελεί λύση εφόσον εξαντληθούν οι υπόλοιπες μέθοδοι και σε ασθενείς που η γενική τους κατάσταση επιτρέπει μια μείζονα παρέμβαση.¹²⁸

Μια εναλλακτική τεχνική στην αντιμετώπιση του Grade C παγκρεατικού συριγγίου με πλήρη ρήξη της αναστόμωσης δημοσιεύτηκε από την ομάδα του Tara S και το πανεπιστήμιο του Harvard της Βοστώνης των ΗΠΑ το 2010 στο HPB. Οι συγγραφείς περιέγραψαν μια διαφορετική μέθοδο αντιμετώπισης του Grade C συριγγίου από τις καθιερωμένες με παροχέτευση ή ολική παγκρεατεκτομή. Στην τεχνική αυτή πραγματοποιείτο γεφύρωση πρακτικά του χάσματος της αναστόμωσης διεγχειρητικά με την χρήση ενδοπρόθεσης. Σύμφωνα με την ομάδα του Harvard σε μια δετία και 357 επεμβάσεις παγκρέατοδωδεκαδακτυλεκτομής, 7 ασθενείς εμφάνισαν παγκρεατικό συρίγγιο C. Η τεχνική αυτή εφαρμόστηκε στους 5 ασθενείς με πλήρη ρήξη της αναστόμωσης. Η διάγνωση της ρήξης της αναστόμωσης έγινε προεγχειρητικά με την ύπαρξη σήψης σε συνδυασμό με την διενέργεια αξονικής τομογραφίας. Έτσι στους ασθενείς διεγχειρητικά αφού με προσοχή προσέγγιζαν την περιοχή της αναστόμωσης και επιβεβαίωναν το χάσμα, έλεγχαν για νέκρωση στο πάγκρεας και εάν υπήρχε πραγματοποιούσαν διατομή επί υγιούς ιστού. Εν συνεχεία η τεχνική που περιέγραψαν ήταν η γεφύρωση του χάσματος με ένα στεντ (5 or 8 Fr paediatric feeding tube) Το stent καθλυνόταν στο παγκρεατικό άκρο με ραφές ενώ στην συνέχεια περνούσε στην νήστιδα από το σημείο της εντεροτομής και ή καθλυνόταν σαν εσωτερικό στεντ ή μπορούσε να εξωτερικευτεί και να καθλωθεί στο κοιλιακό τοίχωμα σαν εξωτερικό κατευθυνόμενο συρίγγιο. Στην περιοχή τοποθετούσαν παροχέτευση. Το εξωτερικό στεντ μπορούσε να αφαιρεθεί αρκετές εβδομάδες μετά. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι από τους 5 ασθενείς που υπεβλήθηκαν στην συγκεκριμένη επέμβαση επιβίωσαν όλοι. Η μέση διάρκεια χειρουργείου 180 λεπτά, ενώ η μέση διάρκεια νοσηλείας 41 μέρες. Σε follow up σχεδόν ενός έτους όλοι οι ασθενείς επιβίωσαν χωρίς επιπλοκές από το χειρουργείο.¹²⁹

Το επιστημονικό ινστιτούτο του San Raffaele στο Μιλάνο και η ομάδα παγκρεατικής χειρουργικής με επικεφαλής τον Balzano δημοσίευσε τα 2012 στο HPB μια αναδρομική μελέτη όπου συνέκρινε διάφορες μεθόδους αντιμετώπισης σε περιπτώσεις επανεπέμβασης για σοβαρά Grade C παγκρεατικά συρίγγια. Σε ένα δείγμα 669 ασθενών που υποβλήθηκαν σε Whipple την περίοδο 2004-2011 υπήρξαν 31 ασθενείς που χρειάστηκαν επανεπέμβαση λόγω επιπλοκής δηλαδή αιμορραγίας στους 19 και σήψης στους 12. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν είτε με τεχνικές διάσωσης του παρεγχύματος όπως παροχέτευση της περιοχής ή και συρραφή του πόρου, είτε με ολική παγκρεατεκτομή. Οι ενδείξεις για χειρουργική παρέμβαση όσον αφορά την αιμορραγία αποτελούσε η αιμοδυναμική αστάθεια ή την αδυναμία αντιμετώπισης με εμβολισμό, ενώ στην σήψη ένδειξη αποτελούσε η αδυναμία διαδερμικής παροχέτευσης ή η εμμόνη των συμπτωμάτων μετά από διαδερμική παροχέτευση. Η μέθοδος αντιμετώπισης αποτελούσε επιλογή του χειρουργού βασισμένη όμως σε ενδείξεις, παραδείγματος χάριν σε αιμοδυναμική αστάθεια πρώτη επιλογή αποτελούσαν οι λιγότερο παρεμβατικές και ταχύτερες τεχνικές με λιγότερη απώλεια αίματος, ενώ σε περίπτωση νέκρωσης του παρεγχύματος πρώτη επιλογή αποτελούσε η ολική παγκρεατεκτομή.

Από τους 31 ασθενείς οι 17 (55%) υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις διάσωσης του οργάνου οι 10 (32%) με απλή παροχέτευση και 7 (23%) σε συρραφή του πόρου, οι υπόλοιποι 14 ασθενείς (45%) σε ολική παγκρεατεκτομή. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι η θνητότητα ήταν 25,8% και δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων μελέτης, ο χειρουργικός χρόνος ήταν περισσότερος στην ομάδα της ολικής παγκρεατεκτομής ($p=0,001$), όπως και η διεγχειρητική απώλεια αίματος και η διάρκεια παραμονής σε ΜΕΘ. Οι ερευνητές τονίζουν όμως ότι στην ομάδα της ολικής παγκρεατεκτομής ο αριθμός των επανεπεμβάσεων ήταν εξαιρετικά χαμηλός αφού μόνο ένας ασθενής χρειάστηκε επανεπέμβαση σε αντίθεση με 7 στους 10 στην ομάδα της απλής παροχέτευσης ποσοστό 70% και 3 στους 7 στην ομάδα με την συρραφή του παγκρεατικού πόρου (43%). Οι ερευνητές με βάση τα πιο πάνω καταλήγουν ότι η συνολική απώλεια αίματος και ο χρόνος παραμονής σε ΜΕΘ μετατρέπεται σε στατιστικά μη σημαντικό. Φαίνεται επίσης μειωμένη διάρκεια νοσηλείας στην ομάδα της ολικής παγκρεατεκτομής 22,4 Vs 34,4 μέρες χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά. Τονίζουν επίσης την εξόρισμού απώλεια της εξωκρινους μοίρας και την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη στην ομάδα της ολικής παγκρεατεκτομής. Καταλήγουν όμως ότι η ολική παγκρεατεκτομή αποτελεί μια πολύ καλή επιλογή με καλά αποτελέσματα σε επανεπεμβάσεις για παγκρεατικό συρίγγιο.¹³⁰

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Skandalakis LJ, Rowe JS, Gray SW, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. *Surgical Clinics of North America*. 1993;73(4):661–97.
2. Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, Pękala PA, Walocha JA, Tomaszewski KA. Development of the human pancreas and its vasculature — An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. Vol. 221, *Annals of Anatomy*. Elsevier GmbH; 2019. p. 115–24.
3. Shi C, Liu E. Anatomy, Histology, and Function of the Pancreas. In: *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. Elsevier Inc.; 2014. p. 2229–42.
4. Kimura W. Surgical anatomy of the pancreas for limited resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7(5):473–9.
5. Longnecker D. Anatomy and Histology of the Pancreas.
6. Overview of the pancreas. Vol. 690, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010. p. 3–12.
7. A-Kader HH, Ghishan FK. The Pancreas. In: *Textbook of Clinical Pediatrics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 1925–36. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-02202-9_198
8. Niebergall-Roth E, Singer M V. Enteropancreatic reflexes mediating the pancreatic enzyme response to nutrients. Vol. 125, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2006. p. 62–9.
9. Sarles H. The exocrine pancreas. Vol. 12, *International review of physiology*. 1977. p. 173–221.
10. Overview of the pancreas. Vol. 690, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010. p. 3–12.
11. Barreto SG, Carati CJ, Toouli J, Saccone GTP. The islet-acinar axis of the pancreas: More than just insulin. Vol. 299, *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2010.
12. Van Op den bosch J, Adriaensen D, Van Nassauw L, Timmermans JP. The role(s) of somatostatin, structurally related peptides and somatostatin receptors in the gastrointestinal tract: a review. Vol. 156, *Regulatory Peptides*. 2009. p. 1–8.
13. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: Early misconceptions, initial milestones and the pioneers. Vol. 13, *HPB*. Blackwell Publishing Ltd; 2011. p. 377–84.

14. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: Past, present, and future. Vol. 27, Chinese Journal of Cancer Research. AME Publishing Company; 2015. p. 332–48.
15. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. Vol. 74, Cancer Research. American Association for Cancer Research Inc.; 2014. p. 2913–21.
16. Fukuda J, Ikezawa K, Nakao M, Okagaki S, Ashida R, Ioka T, et al. Predictive factors for pancreatic cancer and its early detection using special pancreatic ultrasonography in high- risk individuals. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):1–15.
17. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: A summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb 1;44(1):186–98.
18. Fukuda J, Ikezawa K, Nakao M, Okagaki S, Ashida R, Ioka T, et al. Predictive factors for pancreatic cancer and its early detection using special pancreatic ultrasonography in high- risk individuals. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):1–15.
19. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. Vol. 326, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2021. p. 851–62.
20. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: An analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PANC4). *Annals of Oncology*. 2012;23(7):1880–8.
21. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: An analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PANC4). *Annals of Oncology*. 2012;23(7):1880–8.
22. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: A summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb 1;44(1):186–98.
23. Johansen D, Stocks T, Jonsson H, Lindkvist B, Björge T, Concin H, et al. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: A prospective analysis of almost 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2010 Sep;19(9):2307–17.
24. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. Vol. 24, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2018. p. 4846–61.
25. Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin A V., et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. In: *American Journal of Surgical Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1730–41.

26. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. In: *Pancreatology*. Elsevier B.V.; 2012. p. 183–97.
27. Tanaka M. Thirty years of experience with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: From discovery to international consensus. Vol. 90, *Digestion*. S. Karger AG; 2014. p. 265–72.
28. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, Kondapaneni S, Dasyam A, Tammisetti VS, et al. Pancreatic neuroendocrine neo-plasms: 2020 update on pathologic and imaging findings and classification. *Radiographics*. 2020 Sep 1;40(5):1240–62.
29. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. Symptoms of Pancreatic Cancer in Primary Care A Systematic Review [Internet]. 2015. Available from: www.pancreasjournal.com
30. Hendifar AE, Petzel MQB, Zimmers TA, Denlinger CS, Matrisian LM, Picozzi VJ, et al. Pancreas Cancer-Associated Weight Loss. *Oncologist* [Internet]. 2019 May 1;24(5):691–701. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/24/5/691/6439151>
31. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. Vol. 10, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2009. p. 88–95.
32. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin A V., et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Apr 21;2.
33. Lee ES, Lee M, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review WJG 20 th Anniversary Special Issues (14): Pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7864–77.
34. Al-Hawary M, Benson III AB, Lurie RH, Cardin DB, Gabriela Chiorean E, Hutchinson Cancer Center Vincent Chung F, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Pancreatic Adenocarcinoma Continue at Johns Hopkins NCCN Guidelines Version 2.2022 Pancreatic Adenocarcinoma [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
35. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018 Jan 1;18(1):2–11.
36. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. In: *Annals of Surgical Oncology*. 2009. p. 1727–33.
37. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018 Jan 1;18(1):2–11.

38. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. In: *Annals of Surgical Oncology*. 2009. p. 1727–33.
39. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. Vol. 24, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2018. p. 4846–61.
40. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. Vol. 24, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2018. p. 4846–61.
41. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015 Sep 1;26:v56–68.
42. Bratlie SO, Wennerblom J, Vilhav C, Persson J, Rangelova E. Resectable, borderline, and locally advanced pancreatic cancer—“the good, the bad, and the ugly” candidates for surgery? Vol. 12, *Journal of Gastrointestinal Oncology*. AME Publishing Company; 2021. p. 2450–60.
43. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 20;379(25):2395–406.
44. Versteijne E, Suker ; Mustafa, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38:1763–73. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.862122>
45. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: Definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery (United States)*. 2014;156(1):1–14.
46. Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy. *Surgery*. 2003 May 1;133(5):521–7.
47. De Rooij T, Van Hilst J, Van Santvoort H, Boerma D, Van Den Boezem P, Daams F, et al. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019 Jan 1;269(1):2–9.
48. Hackert T, Strobel O, Michalski CW, Mihaljevic AL, Mehrabi A, Müller-Stich B, et al. The TRIANGLE operation – radical surgery after neoadjuvant treatment for advanced pancreatic cancer: a single arm observational study. *HPB*. 2017 Nov 1;19(11):1001–7.

49. Wang W, He Y, Wu L, Ye L, Yao L, Tang Z. Efficacy of extended versus standard lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. An update meta-analysis. Vol. 19, *Pancreatology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 1074–80.
50. Kaufmann B, Hartmann D, D'haese JG, Stupakov P, Radenkovic D, Gloor B, et al. Neoadjuvant Treatment for Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Vol. 36, *Digestive Surgery*. S. Karger AG; 2019. p. 455–61.
51. Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Sann N, Schirren R, et al. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma – A systematic review and meta-analysis. Vol. 55, *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 96–106.
52. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016 May 3;315(17):1844–53.
53. Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. In: *Journal of the American College of Surgeons*. Elsevier Inc.; 2015. p. 530–6.
54. Watanabe Y, Nishihara K, Matsumoto S, Okayama T, Abe Y, Nakano T. Effect of postoperative major complications on prognosis after pancreatectomy for pancreatic cancer: a retrospective review. *Surg Today*. 2017 May 1;47(5):555–67.
55. Kim YH. Management and prevention of delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. Vol. 16, *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2012.
56. Ho CK, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Complications of pancreatic surgery. Vol. 7, *HPB*. Taylor and Francis Ltd.; 2005. p. 99–108.
57. Nahm CB, Connor SJ, Samra JS, Mittal A. Postoperative pancreatic fistula: A review of traditional and emerging concepts. Vol. 11, *Clinical and Experimental Gastroenterology*. Dove Medical Press Ltd; 2018. p. 105–18.
58. Mackay TM, Smits FJ, Roos D, Bonsing BA, Bosscha K, Busch OR, et al. The risk of not receiving adjuvant chemotherapy after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide analysis. *HPB*. 2020 Feb 1;22(2):233–40.
59. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF). Vol. 96, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017.
60. Hackert T, Hinz U, Pausch T, Fesenbeck I, Strobel O, Schneider L, et al. Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C. *Surgery (United States)*. 2016 Mar 1;159(3):872–7.
61. McMillan MT, Vollmer CM, Asbun HJ, Ball CG, Bassi C, Beane JD, et al. The Characterization and Prediction of ISGPF Grade C Fistulas Following

- Pancreatoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016 Feb 1;20(2):262–76.
62. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8–13.
 63. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. Vol. 161, *Surgery (United States)*. Mosby Inc.; 2017. p. 584–91.
 64. Hu BY, Wan T, Zhang WZ, Dong JH. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7797–805.
 65. Peng YP, Zhu X Le, Yin L Di, Zhu Y, Wei JS, Wu JL, et al. Risk factors of Postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: A systematic review and metaanalysis. Vol. 7, *Scientific Reports*. Nature Publishing Group; 2017.
 66. Fujii T, Yamada S, Murotani K, Okamura Y, Ishigure K, Kanda M, et al. Oral food intake versus fasting on postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy a multi-institutional randomized controlled trial. *Medicine (United States)*. 2015;94(52).
 67. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2013 Jan;216(1):1–14.
 68. Roberts KJ, Hodson J, Mehrzad H, Marudanayagam R, Sutcliffe RP, Muiesan P, et al. A preoperative predictive score of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. In: *HPB*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 620–8.
 69. Mungroop TH, Van Rijssen LB, Van Klaveren D, Smits FJ, Van Woerden V, Linnemann RJ, et al. Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and International External Validation. *Ann Surg*. 2019 May 1;269(5):937–43.
 70. Schuh F, Mihaljevic AL, Probst P, Trudeau MT, Müller PC, Marchegiani G, et al. A Simple Classification of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2023 Mar 1;277(3):E597–608.
 71. Shrikhande S V., Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Vol. 161, *Surgery (United States)*. Mosby Inc.; 2017. p. 1221–34.
 72. Zhang S, Lan Z, Zhang J, Chen Y, Xu Q, Jiang Q, et al. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis [Internet]. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget

73. Senda Y, Shimizu Y, Natsume S, Ito S, Komori K, Abe T, et al. Randomized clinical trial of duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *British Journal of Surgery*. 2018 Jan 1;105(1):48–57.
74. Lyu Y, Li T, Wang B, Cheng Y, Zhao S. Selection of pancreaticojejunostomy technique after pancreaticoduodenectomy: Duct-to-mucosa anastomosis is not better than invagination anastomosis A meta-analysis. Vol. 97, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
75. Keck T, Wellner UF, Bahra M, Klein F, Sick O, Niedergethmann M, et al. Pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy for reconstruction after PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and long-term results of a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2016;263(3):440–9.
76. Gómez T, Palomares A, Serradilla M, Tejedor L. Reconstruction after Pancreatoduodenectomy: Pancreatojejunostomy vs Pancreatogastrostomy. *World J Gastrointest Oncol*. 2014 Sep 15;6:369–76.
77. Cheng Y, Briarava M, Lai M, Wang X, Tu B, Cheng N, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
78. Topal B, Fieuws S, Aerts R, Weerts J, Feryn T, Roeyen G, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: A multicentre randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):655–62.
79. Keck T, Wellner UF, Bahra M, Klein F, Sick O, Niedergethmann M, et al. Pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy for reconstruction after PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and long-term results of a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2016;263(3):440–9.
80. Tieftrunk E, Demir IE, Schorn S, Sargut M, Scheufele F, Calavrezos L, et al. Pancreatic stump closure techniques and pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy: Meta-analysis and singlecenter experience. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6).
81. Dong Z, Xu J, Wang Z, Petrov MS. Stents for the prevention of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
82. Patel K, Teta A, Sukharamwala P, Thoens J, Szuchmacher M, DeVito P. External pancreatic duct stent reduces pancreatic fistula: A meta-analysis and systematic review. *International Journal of Surgery*. 2014;12(8):827–32.

83. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Ng KK, Yuen WK, Yeung C, et al. EXternal drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2007 Sep;246(3):425–33.
84. Ma F, Fan Y, Zhang L, Zhao Z, Nie Y, Chen M, et al. Roux-en-Y and Billroth II reconstruction after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of complications. Vol. 2020, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2020.
85. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
86. Han X, Xu Z, Cao S, Zhao Y, Wu W. The effect of somatostatin analogues on postoperative outcomes following pancreatic surgery: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Dec 1;12(12).
87. McMillan MT, Christein JD, Callery MP, Behrman SW, Drebin JA, Kent TS, et al. Prophylactic octreotide for pancreatoduodenectomy: More harm than good? *HPB.* 2014;16(10):954–62.
88. Van Buren G, Bloomston M, Hughes SJ, Winter J, Behrman SW, Zyromski NJ, et al. A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Ann Surg.* 2014;259(4):605–12.
89. Veziant J, Selvy M, Buc E, Slim K. Evidence-based evaluation of abdominal drainage in pancreatic surgery. Vol. 158, *Journal of Visceral Surgery.* Elsevier Masson s.r.l.; 2021. p. 220–30.
90. Correa-Gallego C, Brennan MF, D’Angelica M, Fong Y, Dematteo RP, Kingham TP, et al. Operative drainage following pancreatic resection: Analysis of 1122 patients resected over 5 Years at a single institution. *Ann Surg.* 2013 Dec;258(6):1051–8.
91. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Complications, failure to rescue, and mortality with major inpatient surgery in medicare patients. *Ann Surg.* 2009 Dec;250(6):1029–33.
92. van Rijssen LB, Zwart MJ, van Dieren S, de Rooij T, Bonsing BA, Bosscha K, et al. Variation in hospital mortality after pancreatoduodenectomy is related to failure to rescue rather than major complications: a nationwide audit. *HPB.* 2018 Aug 1;20(8):759–67.
93. Veillette G, Dominguez I, Ferrone C, Thayer SP, McGrath D, Warshaw AL, et al. Implications and management of pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy: The Massachusetts General Hospital experience. *Archives of Surgery.* 2008 May;143(5):476–81.
94. Fujii T, Nakao A, Murotani K, Okamura Y, Ishigure K, Hatsuno T, et al. Influence of Food Intake on the Healing Process of Postoperative Pancreatic Fistula After

- Pancreatoduodenectomy: A Multi-institutional Randomized Controlled Trial. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov 1;22(12):3905–12.
95. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery (United States)*. 2018 Nov 1;164(5):1035–48.
 96. O'keefe SJD. Physiological response of the human pancreas to enteral and parenteral feeding.
 97. Klek S, Sierzega M, Turczynowski L, Szybinski P, Szczepanek K, Kulig J. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: A randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2011;141(1).
 98. Serrano P, McKechnie T, Lee S, Lee Y, Tywonek K, Doumouras A, et al. Parenteral versus enteral nutrition for pancreatic fistula: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2021;23:S293.
 99. Leandros E, Antonakis PT, Albanopoulos K, Dervenis C, Konstadoulakis MM. Somatostatin versus octreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas. Vol. 18, *Can J Gastroenterol*. 2004.
 100. Gans SL, Van Westreenen HL, Kiewiet JJS, Rauws EAJ, Gouma DJ, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues for the treatment of pancreatic fistula. Vol. 99, *British Journal of Surgery*. 2012. p. 754–60.
 101. Cullerl JJ, Sarr MG, Ilstrup DM, Minm hester. Pancreatic Anastomotic Leak After Pancreaticoduodenectomy: Incidence, Significance, and Management.
 102. Jin K, Zhou H, Zhang J, Wang W, Sun Y, Ruan C, et al. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues in the prevention of postoperative complication after pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg*. 2015 May 28;32(3):196–207.
 103. Schorn S, Vogel T, Demir IE, Demir E, Safak O, Friess H, et al. Do somatostatin-analogues have the same impact on postoperative morbidity and pancreatic fistula in patients after pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy? – A systematic review with meta-analysis of randomized-controlled trials. *Pancreatology*. 2020 Dec 1;20(8):1770–8.
 104. Bootsma BT, Plat VD, van de Brug T, Huisman DE, Botti M, van den Boezem PB, et al. Somatostatin analogues for the prevention of pancreatic fistula after open pancreatoduodenectomy: A nationwide analysis. *Pancreatology*. 2022 Apr 1;22(3):421–6.
 105. Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *British Journal of Surgery*. 2005 Sep;92(9):1059–67.

106. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for Postoperative Pancreatic Fistula. *New England Journal of Medicine*. 2014 May 22;370(21):2014–22.
107. Young S, Sung ML, Lee JA, DiFronzo LA, O'Connor V V. Pasireotide is not effective in reducing the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB*. 2018 Sep 1;20(9):834–40.
108. Tarvainen T, Sirén J, Kokkola A, Sallinen V. Effect of Hydrocortisone vs Pasireotide on Pancreatic Surgery Complications in Patients with High Risk of Pancreatic Fistula: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020 Apr 1;155(4):291–8.
109. Baker TA, Aaron JM, Borge M, Pierce K, Shoup M, Aranha G V. Role of interventional radiology in the management of complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2008 Mar;195(3):386–90.
110. Smits FJ, Van Santvoort HC, Besselink MG, Batenburg MCT, Slooff RAE, Boerma D, et al. Management of severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. In: *JAMA Surgery*. American Medical Association; 2017. p. 540–8.
111. Jürgensen C, Distler M, Arlt A, Brückner S, Ellrichmann M, Matthes K, et al. EUS-guided drainage in the management of postoperative pancreatic leaks and fistulas (with video). *Gastrointest Endosc*. 2019 Feb 1;89(2):311-319.e1.
112. Nakata K, Mori Y, Ikenaga N, Ideno N, Watanabe Y, Miyasaka Y, et al. Management of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: Analysis of 600 cases of pancreatoduodenectomy patients over a 10-year period at a single institution. *Surgery (United States)*. 2021 Jun 1;169(6):1446–53.
113. Boerma D, Rauws EAJ, Van Gulik TM, Huibregtse K, Obertop H, Gouma DJ. Endoscopic stent placement for pancreaticocutaneous fistula after surgical drainage of the pancreas [Internet]. Vol. 87, *British Journal of Surgery*. 2000. Available from: www.bjs.co.uk
114. Smits FJ, Henry AC, Besselink MG, Busch OR, van Eijck CH, Arntz M, et al. Algorithm-based care versus usual care for the early recognition and management of complications after pancreatic resection in the Netherlands: an open-label, nationwide, stepped-wedge cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2022 May 14;399(10338):1867–75.
115. s-2001-13695.
116. Azeem N, Baron TH, Topazian MD, Zhong N, Fleming CJ, Kendrick ML. Outcomes of endoscopic and percutaneous drainage of pancreatic fluid collections arising after pancreatic tail resection. *J Am Coll Surg*. 2012 Aug;215(2):177–85.
117. Al Efshat M, Attiyeh MA, Eaton AA, Gönen M, Covey AM, D'Angelica MI, et al. Endoscopic versus percutaneous drainage of post-operative peripancreatic fluid collections following pancreatic resection. *HPB*. 2019 Apr 1;21(4):434–43.

118. Kwon YM, Gerdes H, Schattner MA, Brown KT, Covey AM, Getrajdman GI, et al. Management of peripancreatic fluid collections following partial pancreatectomy: A comparison of percutaneous versus EUS-guided drainage. *Surg Endosc*. 2013;27(7):2422–7.
119. Mackay TM, Gleeson EM, Wellner UF, Williamsson C, Busch OR, Groot Koerkamp B, et al. Transatlantic registries of pancreatic surgery in the United States of America, Germany, the Netherlands, and Sweden: Comparing design, variables, patients, treatment strategies, and outcomes. *Surgery (United States)*. 2021 Feb 1;169(2):396–402.
120. Standop J, Glowka T, Schmitz V, Schäfer N, Overhaus M, Hirner A, et al. Operative re-intervention following pancreatic head resection: Indications and outcome. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009 Jul;13(8):1503–9.
121. Bü Chler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in Morbidity After Pancreatic Resection Toward the End of Completion Pancreatectomy [Internet]. Vol. 138, *Arch Surg*. 2003. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/>
122. Zhou YM, Zhou X, Wan T, Xu D, Si XY. An evidence-based approach to the surgical interventions for severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. Vol. 16, *Surgeon*. Elsevier Ltd; 2018. p. 119–24.
123. Bouras AF, Marin H, Bouzid C, Pruvot FR, Zerbib P, Truant S. Pancreas-preserving management in reinterventions for severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2016 Mar 1;401(2):141–9.
124. Groen J V., Smits FJ, Koole D, Besselink MG, Busch OR, Dulk M den, et al. Completion pancreatectomy or a pancreas-preserving procedure during relaparotomy for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a multicentre cohort study and meta-analysis. *British Journal of Surgery*. 2021 Nov 1;108(11):1371–9.
125. Bachellier P, Oussoultzoglou E, Rosso E, Scurtu R, Lucescu I, Oshita A, et al. Pancreatogastrostomy as a Salvage Procedure to Treat Severe Postoperative Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy.
126. Paye F, Lupinacci RM, Kraemer A, Lescot T, Chafaï N, Tired E, et al. Surgical treatment of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy by wirsungostomy and repeat pancreatico-jejunal anastomosis. *Am J Surg*. 2013 Aug;206(2):194–201.
127. Bressan AK, Wahba M, Dixon E, Ball CG. Completion pancreatectomy in the acute management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and qualitative synthesis of the literature. Vol. 20, *HPB*. Elsevier B.V.; 2018. p. 20–7.

128. Salvia R, Lionetto G, Perri G, Malleo G, Marchegiani G. Total pancreatectomy and pancreatic fistula: friend or foe? Vol. 73, Updates in Surgery. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1231–6.
129. Kent TS, Callery MP, Vollmer CM. The bridge stent technique for salvage of pancreaticojejunal anastomotic dehiscence. HPB. 2010 Oct 1;12(8):577–82.
130. Balzano G, Pecorelli N, Piemonti L, Ariotti R, Carvello M, Nano R, et al. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: A comparison of different surgical strategies. HPB. 2014;16(1):40–5.