



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“Η θέση των ενδοπροσθέσεων στις παγκρεατικές αναστομώσεις ”

υπό

ΝΤΑΛΛΑΓΙΩΡΓΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ

Ειδικευόμενος Πλαστικής Χειρουργικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-από το Α ως το Ω»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Συμεωνίδης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ζαχαρούλης Δημήτριος, Καθηγητής Χειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. Συμεωνίδης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Πουλτσίδα Αντιγόνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Χειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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



ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ
«THE ROLE OF STENTS IN PANCREATIC ANASTOMOSES»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Σε αυτό το σημείο θεωρώ υποχρέωση μου να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής κύριο Δημήτριο Ζαχαρούλη για την ευκαιρία που μου έδωσε μέσω αυτού του μεταπτυχιακού να εμπλουτίσω τις γνώσεις μου τόσο σε θεωρητικό όσο και σε πρακτικό επίπεδο καθώς επίσης και όλους του καθηγητές του μεταπτυχιακού που βοήθησαν σε αυτό .

Τέλος , θα ήθελα να εκφράσω τις πιο θερμές ευχαριστίες μου στον επίκουρο Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής , κύριο Δημήτριο Συμεωνίδη που με βοήθησε στο να συλλέξω πληροφορίες και συγγράψω την συγκεκριμένη διατριβή , με τις γνώσεις του και τις συμβουλές του .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

- 1.1. Ανατομία παγκρέατος
- 1.2. Πόροι παγκρέατος
- 1.3. Αιμάτωση παγκρέατος
- 1.4. Φυσιολογία παγκρέατος
 - 1.4.1. Ενδοκρινής μοίρα
 - 1.4.2. Εξωκρινής μοίρα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

- 2.1 Παγκρεατεκτομή: Επέμβαση επιλογής
- 2.2 Παράγοντες κινδύνου για ΜΠΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΑ ΣΤΕΝΤ

- 3.1 Αίτια εμφάνισης ΜΠΣ και στεντ
- 3.2 Εξωτερικά στεντ
- 3.3 Εσωτερικά στεντ
- 3.4 Η επιτυχία των στεντ σε ΜΠΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο (ΜΠΣ) είναι η πιο συχνή και σοβαρή επιπλοκή μετά την παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομή (ΠΔ). Η εύρεση τεχνικών ή φαρμακευτικών λύσεων για τη μείωση της εμφάνισης του, είναι ζωτικής σημασίας. Η τοποθέτηση στεντ στον παγκρεατικό πόρο, χρησιμοποιώντας είτε εσωτερικά είτε εξωτερικά στεντ, είναι μια πιθανή προσέγγιση. Η παρούσα εργασία εξετάζει τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με το ρόλο του stenting του παγκρεατικού πόρου στη μείωση της επίπτωσης ΜΠΣ μετά την ΠΔ. Η βιβλιογραφία γενικά προτείνει τα εξωτερικά στεντ, διότι μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά από τα εσωτερικά στεντ στη μείωση του ΜΠΣ, αλλά συνοδεύονται από αυξημένη νοσηρότητα κατά την αφαίρεση του στεντ. Τα εσωτερικά στεντ είναι λιγότερο επεμβατικά και έχουν λιγότερα μειονεκτήματα. Λαμβάνοντας υπόψιν τα περιορισμένα δεδομένα υψηλής ποιότητας, το στεντ μπορεί να προορίζεται καλύτερα για ασθενείς υψηλού κινδύνου, με την επιλογή μεταξύ εσωτερικών και εξωτερικών στεντ με βάση τα χαρακτηριστικά του κάθε περιστατικού.

Λέξεις κλειδιά: Παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομή,Μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο,Παγκρεατικό stent, Παγκρεατονηστιδική αναστόμωση

ABSTRACT

Postoperative pancreatic fistula (POPF) is the most frequent and serious complication after pancreaticoduodenectomy (PD). Finding technical or pharmaceutical solutions to reduce its incidence is crucial. Pancreatic duct stenting, using either internal or external stents, is one potential approach. The present study reviews current data on pancreatic duct stenting's role in reducing POPF incidence post-PD. Literature generally suggests external stents may be more effective than internal stents in reducing POPF but come with increased morbidity during stent removal. Internal stents are less invasive and have fewer drawbacks. Given the limited high-quality data, stenting may be best reserved for high-risk patients, with the choice between internal and external stents based on individual case characteristics.

Key Words: Pancreaticoduodenectomy, Postoperative pancreatic fistula, Pancreatic stent, Pancreaticojejunostomy

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι από τις πιο συχνές και πιο κακοήθεις μορφές καρκίνου. Στην Αμερική και σε χώρες του δυτικού κόσμου ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί το 3% των νέων διαγνωσμένων καρκίνων και το 5% θανάτων από καρκίνο. Είναι επίσης η τέταρτη αίτια θανάτου από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες και μέχρι το 2030 ,θα είναι η δεύτερη αίτια θανάτου από καρκίνο .

Παρά τις θεραπευτικές προσπάθειες το ποσοστό των ασθενών με 5ετη επιβίωση δεν ξεπερνά το 4% και η θνησιμότητα αυτού αυξάνεται ραγδαία συγκριτικά με τους υπολοίπους καρκίνους , πλην του καρκίνου του πνεύμονα .Η ραγδαία αυτή αύξηση οφείλεται κυρίως στην ελλιπή πρόληψη και πρόωρη διάγνωση του καρκίνου ,καθώς σύμφωνα με μελέτες στην Αμερική το 50% των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος διαγιγνώσκονται σε μεταγενέστερο στάδιο.

Η χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου του παγκρέατος είναι η μόνη ουσιαστική θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Εντούτοις, όπως έχει ήδη αναφερθεί μόνο το 15-20% των ασθενών είναι υποψήφιοι για παγκρεατο-δωδεκαδακτυλεκτομή, αφού ο όγκος στην πλειονότητα των ασθενών είναι ανεγχείρητος.

Τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο της χειρουργικής και της τεχνολογίας η κλασική επέμβαση ΠΔ έχει υποστεί πολλές βελτιώσεις και τροποποιήσεις που αφορούν κυρίως τον τύπο των αναστομών, την αποκατάσταση της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα, καθώς και την χρήση ειδικών υλικών και εργαλείων. Σκοπός όλων των βελτιώσεων είναι η ομαλότερη λειτουργία του πεπτικού, η ελαχιστοποίηση των μετεγχειρητικών επιπλοκών (με πιο σημαντική και συχνή εξ αυτών το παγκρεατικό συρίγγιο) και η κατά το δυνατόν πληρέστερη εξαίρεση του καρκίνου και των πιθανών λεμφαδενικών μεταστάσεων.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Ανατομία παγκρέατος

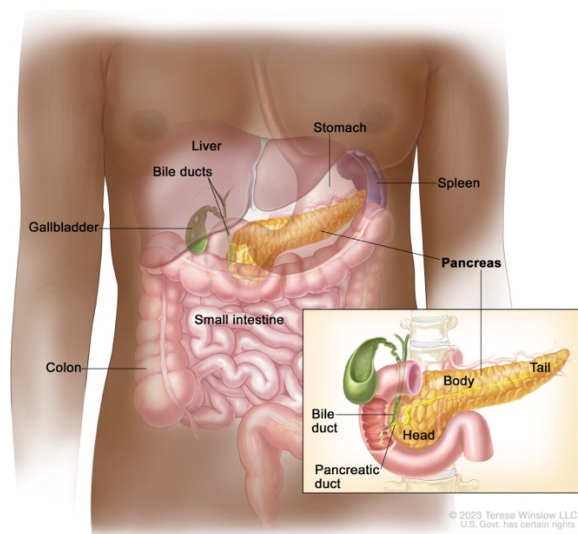
Το πάγκρεας είναι μικτός αδένας που αποτελείται από την ενδοκρινή και εξωκρινή μοίρα με μήκος 12–15 εκατοστών που βρίσκεται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα, στο ύψος των Ο1 και Ο2 σπονδύλων και συγκεκριμένα στην "αγκαλιά" του δωδεκαδακτύλου, στο σημείο όπου τελειώνει το στομάχι και αρχίζει το λεπτό έντερο. Έχει μήκος περίπου 15 cm και βάρος 60-90 γραμμάρια και σχήμα αποπλατυσμένου αχλαδιού. Διακρίνονται 4 τμήματα: το διογκωμένο τμήμα του ονομάζεται κεφαλή, το ενδιάμεσο αυχένας, το μεσαίο τμήμα ονομάζεται σώμα και το στενότερο ουρά. Η πρόσθια επιφάνεια του παγκρέατος καλύπτεται από το περιτόναιο ενώ η οπίσθια στερείται επικάλυψης [43]. (Εικόνα 1)

Η κεφαλή του παγκρέατος αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα του αδένα με διάμετρο 3cm και βρίσκεται μέσα στην αγκύλη του δωδεκαδάκτυλου. Ένα μικρό μέρος της εκτείνεται ωστόσο προς τα αριστερά, πίσω από την άνω μεσεντέρια αρτηρία και σχηματίζει την αγκιστροειδή απόφυση. (Εικόνα 1)

Ο αυχένας του παγκρέατος, αποτελεί το δεύτερο μεγαλύτερο τμήμα του αδένα με διάμετρο 1,5-2cm και μήκος 2 εκατοστά, μεταξύ κεφαλής και σώματος. Ανατομικά εντοπίζεται πάνω από τα μεσεντέρια αγγεία, τα οποία σχηματίζουν μια αύλακα στην οπίσθια επιφάνεια αυτού. Στην αύλακα αυτή διέρχονται προς τα άνω η πυλαία φλέβα και προς τα κάτω η άνω μεσεντέρια φλέβα. Περίπου στην μέση αυτής, η σπληνική φλέβα συμβάλλει με την άνω μεσεντέρια φλέβα. Η πρόσθια επιφάνεια καλύπτεται με περιτόναιο και βρίσκεται δίπλα στον πυλωρό του στομάχου. Στο όριο του αυχένα με την κεφαλή, κατέρχεται η γαστροδωδεκαδακτυλική και η άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία [44]. (Εικόνα 1)

Το σώμα του παγκρέατος, αποτελεί το μακρύτερο και βαθμιαία το λεπτότερο τμήμα του αδένα και εκτείνεται από τον αυχένα μέχρι και την ουρά. Ανατομικά βρίσκεται μπροστά και αριστερά των άνω μεσεντέριων αγγείων διέρχοντας πάνω από την αορτή και από τον Ο2 σπόνδυλο. Συνεχίζοντας πάνω από το διαπυλωρικό επίπεδο πίσω από τον επιπλοϊκό θύλακο. Η οπίσθια επιφάνεια έρχεται σε επαφή με την αορτή, την άνω μεσεντέρια αρτηρία, το αριστερό επινεφρίδιο, τον αριστερό νεφρό και τα νεφρικά αγγεία ενώ η πρόσθια επιφάνεια βρίσκεται μέσα στο έδαφος του επιπλοϊκού θύλακου και σχηματίζει ένα μέρος του υποστρώματος του στομάχου [44]. (Εικόνα 1)

Τέλος, η ουρά του παγκρέατος αποτελεί το μικρότερο τμήμα του αδένα με μήκος μεταξύ 1.3-3,5cm και βρίσκεται εντός του σπληνονεφρικού συνδέσμου μαζί με τα σπληνικά αγγεία [44].

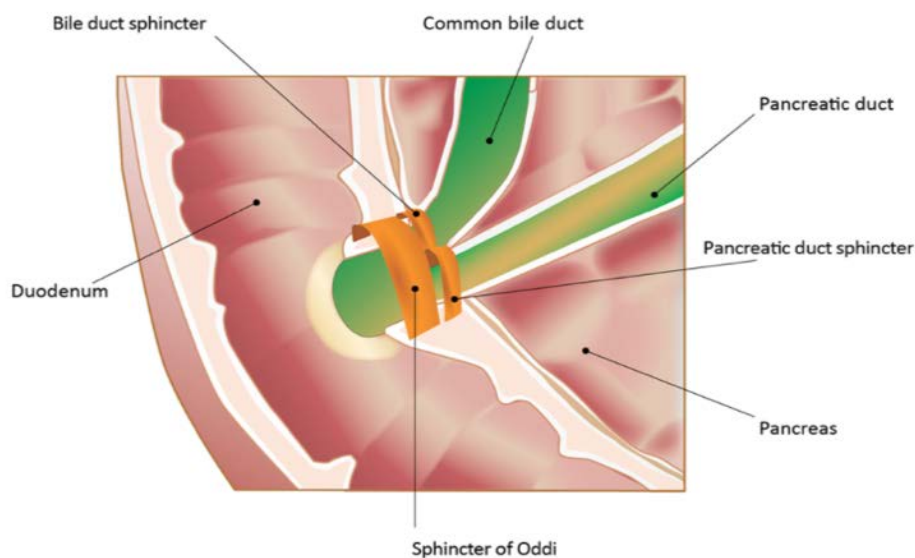


Εικόνα 1

1.2 Πόροι παγκρέατος

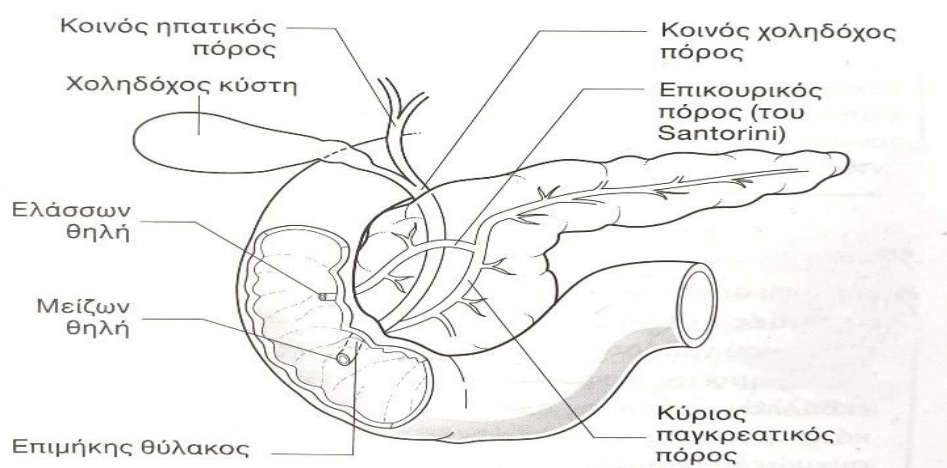
Στην ανατομία του παγκρέατος κεφαλαιώδη στοιχεία είναι οι εκφορητικοί του πόροι. Το πάγκρεας έχει δύο παγκρεατικούς πόρους: τον κύριο παγκρεατικό πόρο ή πόρο του Wirsung και τον επικουρικό παγκρεατικό πόρο, γνωστό και ως πόρο του Santorini [44]. (Εικόνα 3)

Ο κύριος παγκρεατικός πόρος διέρχεται κατά μήκος του παγκρέατος από την ουρά όπου ξεκινάει και φτάνει μέχρι την κεφαλή του παγκρέατος . Ο κύριος παγκρεατικός πόρος εκβάλλει στο δωδεκαδάκτυλο, ένα εκατοστό ωστόσο πριν την είσοδό του στον δωδεκαδάκτυλο, συνενώνεται με τον χοληδόχο πόρο και σχηματίζουν μια μικρή κοινή πορεία πριν καταλήξουν στην 2^η μοίρα του δωδεκαδάκτυλου , στο φύμα του Vater. Η κοινή αυτή εκβολή φέρει κυκλικά το σφιγκτήρα του Όντι ο οποίος και ρυθμίζει τη λειτουργία της [44]. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2

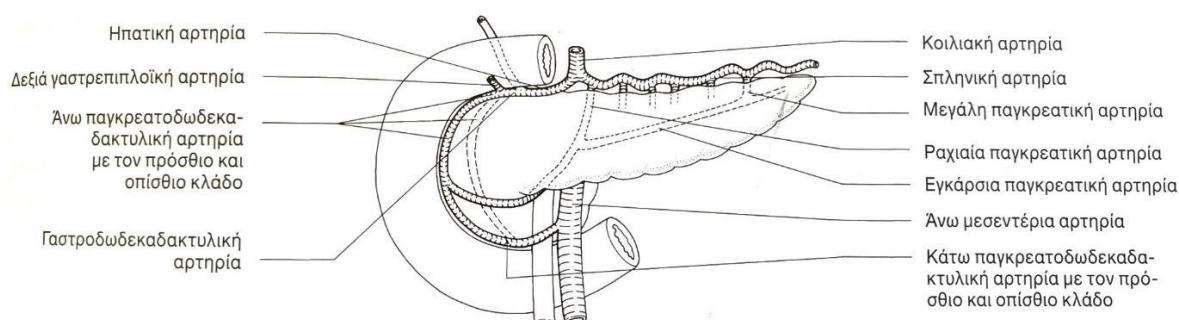
Ο επικουρικός παγκρεατικός πόρος έχει μήκος 3-4 εκατοστά και εκβάλλει μέσα στον δωδεκαδάκτυλο στην κορυφή της ελάσσονος δωδεκαδακτυλικής θηλής. Συνήθως, επικοινωνεί με τον κύριο παγκρεατικό πόρο ,στην περίπτωση όμως που είναι μεγαλύτερος από τον κύριο παγκρεατικό αυτοί οι δύο στερούνται επικοινωνίας [44]. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3

1.3 Αιμάτωση παγκρέατος

Το πάγκρεας έχει την δική του αιμάτωση μέσω των παγκρεατικών κλάδων της κοιλιακής και άνω μεσεντέριας αρτηρίας . Η αρτηριακή άρδευση του παγκρέατος προέρχεται κυρίως από την ελικοειδή σπληνική αρτηρία εκφύοντας από αυτή τουλάχιστον 10 διαφορετικοί κλάδοι κατά μήκος του παγκρέατος από την ουρά έως και το σώμα αυτού. Ένας κλάδος εξ αυτών των 10 είναι μεγαλύτερος από τους άλλους και ονομάζεται μεγάλη παγκρεατική αρτηρία .Η κεφαλή του παγκρέατος αρδεύεται από τις πρόσθιες και οπίσθιες παγκρεατοδωδεκαδακτυλικές αρτηρίες οι οποίες είναι κλάδοι της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας αλλά και τις άνω μεσεντέριου αρτηρίας. (Εικόνα 4) [45]



Εικόνα 4

1.4 Φυσιολογία παγκρέατος

Το πάγκρεας είναι ένας μεικτός αδένας ενδοκρινής και εξωκρινής.

1.4.1. Ενδοκρινής μοίρα

Οι ενδοκρινικές εκκρίσεις προέρχονται από τις νησίδες του Langerhans, ομάδες ειδικών κυττάρων υποστηριζόμενες από ένα λεπτό δίκτυο κολλαγόνου με θυριδωτά τριχοειδή. Οι νησίδες είναι διάσπαρτες μεταξύ των αδενοκυττάρων και χαρακτηρίζονται από πλούσια αιμάτωση σε σύγκριση με την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος. Αν και οι νησίδες αποτελούν μόνο το 2% του συνολικού βάρους του παγκρέατος και αριθμούν 1-2 εκατομμύρια σε έναν φυσιολογικό ανθρώπινο οργανισμό, έχουν τεράστια βιολογική σημασία [42].

Το πάγκρεας παράγει διάφορες ορμόνες που είναι κρίσιμες για την ομοιόσταση. Από τις νησίδες του Langerhans εκκρίνονται τέσσερα πολυπεπτίδια, καθένα με διαφορετική λειτουργία. Οι κύριες ορμόνες είναι η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η σωματοστατίνη και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP). Η έκκρισή τους ρυθμίζεται από αυτόνομους ενδοπαγκρεατικούς μηχανισμούς.

Η ινσουλίνη, η κύρια αναβολική ορμόνη, αποτελείται από 51 αμινοξέα και παράγεται από τα β-κύτταρα. Αποτελείται από δύο πεπτίδια, Α και Β, με 21 και 30 αμινοξέα αντίστοιχα, ενωμένα με δισουλφιδικούς δεσμούς. Το γονίδιο της ινσουλίνης παράγει την προϊνσουλίνη, που μετατρέπεται σε ινσουλίνη και πεπτίδιο C. Η ινσουλίνη ρυθμίζει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, ειδικά τη γλυκόζη στο αίμα, αποθηκεύοντας ενέργεια στα ηπατοκύτταρα, τους σκελετικούς μύες και τον λιπώδη ιστό, προάγοντας την πρωτεϊνοσύνθεση και μειώνοντας τη γλυκογονόλυση και τη λιπόλυση. Η έλλειψη ινσουλίνης οδηγεί σε διαβήτη [42].

Η γλυκαγόνη, αποτελούμενη από 29 αμινοξέα, εκκρίνεται από τα α-κύτταρα. Προέρχεται από την προγλυκαγόνη, που επεξεργάζεται από την κονβερτάση PC2 στα παγκρεατικά κύτταρα και από την PC1 στα εντερικά L-κύτταρα, τους εγκεφαλικούς νευρώνες και τον υποθάλαμο, σχηματίζοντας τα πεπτίδια GLP-1 και GLP-2. Η γλυκαγόνη έχει καταβολική δράση, διεγείροντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης μέσω γλυκογονόλυσης.

Οι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης και αναστέλλουν τη γλυκαγόνη, ειδικά κατά τη νηστεία, την άσκηση ή την υπογλυκαιμία [43].

Η σωματοστατίνη προέρχεται από την προπροσωματοστατίνη, που μετατρέπεται σε δύο μορφές με 14 και 28 αμινοξέα. Παράγεται από νευρώνες του πρόσθιου περικοιλιακού και τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου, καθώς και από τα δ-κύτταρα του παγκρέατος και το

δωδεκαδάκτυλο. Η σωματοστατίνη αναστέλλει τόσο την εξωκρινή όσο και την ενδοκρινή έκκριση του παγκρέατος και της υπόφυσης, περιλαμβάνοντας τις ορμόνες ινσουλίνη, γλυκαγόνη και χολοκυστοκινίνη. Επίσης καταστέλλει την έκκριση χολής, γαστρεντερικού οξέος και γαστρεντερικών ορμονών, όπως γαστρίνη, προλακτίνη και σεκρετίνη. Στον υποθάλαμο, αναστέλλει την αυξητική ορμόνη, την TSH και την προλακτίνη. Δρα επίσης ως νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ, αποτρέποντας την αγγειογένεση και την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων [46].

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP), εκκρίνεται από τα PP κύτταρα των νησίδων του Langerhans ή F κύτταρα. Αποτελείται από 36 αμινοξέα και ρυθμίζει την έκκριση παγκρεατικών και γαστρεντερικών ενζύμων, νερού και ηλεκτρολυτών. Η έκκρισή του αυξάνεται κατά τη νηστεία, την υπογλυκαιμία, το γεύμα και την άσκηση, καθώς και σε ασθενείς με νευροενδοκρινείς όγκους [47].

1.4.2. Εξωκρινής μοίρα

Η εξωκρινής μοίρα αποτελείται από παγκρεατικά ακίνια με πυραμιδοειδή δομή, περιέχοντας ζυμογόνα κόκκους στην κορυφή, ενώ η βάση φιλοξενεί τον πυρήνα και το ενδοπλασματικό δίκτυο, το οποίο συνθέτει πεπτικά ένζυμα που αποθηκεύονται στο σύμπλεγμα Golgi. Η βασηοπλευρική μεμβράνη των κυψελοειδών κυττάρων περιέχει υποδοχείς για νευροδιαβιβαστές όπως η εκκριτίνη, η χολοκυστοκινίνη και η ακετυλοχολίνη, που ρυθμίζουν την εξωκύττωση των πεπτικών ενζύμων [48].

Το εξωκρινές τμήμα, που καλύπτει το 80% του παγκρέατος, εκκρίνει παγκρεατικό υγρό στον αυλό του δωδεκαδακτύλου. Αποτελείται από λόβια που ονομάζονται κυψελίδες και κύτταρα του πόρου. Τα κύτταρα του πόρου εκκρίνουν διάλυμα NaHCO_3 που εισέρχεται στον πεπτικό σωλήνα, ενώ τα κυψελιδικά κύτταρα εκκρίνουν πεπτικά ένζυμα [49].

Τα ζυμογόνα συντίθενται στα ριβοσώματα του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου και μεταφέρονται στη συσκευή Golgi για επεξεργασία. Η ενεργοποίηση αρχίζει με τη μετατροπή του θρυψιγόνου σε θρυψίνη μέσω εντεροπεπτιδάσης. Η θρυψίνη ενεργοποιεί άλλες πεπτιδάσες, αμυλάσες, λιπάσες και νουκλεάσες, οι οποίες εισέρχονται στο λεπτό έντερο με διττανθρακικά. Η απελευθέρωση των ενζύμων εξαρτάται από τη διάταση του εντέρου, την παρουσία τροφής, νευρικά σήματα και την ορμόνη CCK [49].

Τα διττανθρακικά εξουδετερώνουν το οξύ από το στόμαχο, με την παροχή CO_2 , την καρβονική ανυδράση και την ομαλή λειτουργία των μεταφορέων NKCC και του διαύλου CFTR, που ρυθμίζουν την ισορροπία NaCl και νερού, ενώ η δυσλειτουργία τους μπορεί να οδηγήσει σε κυστική ίνωση .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

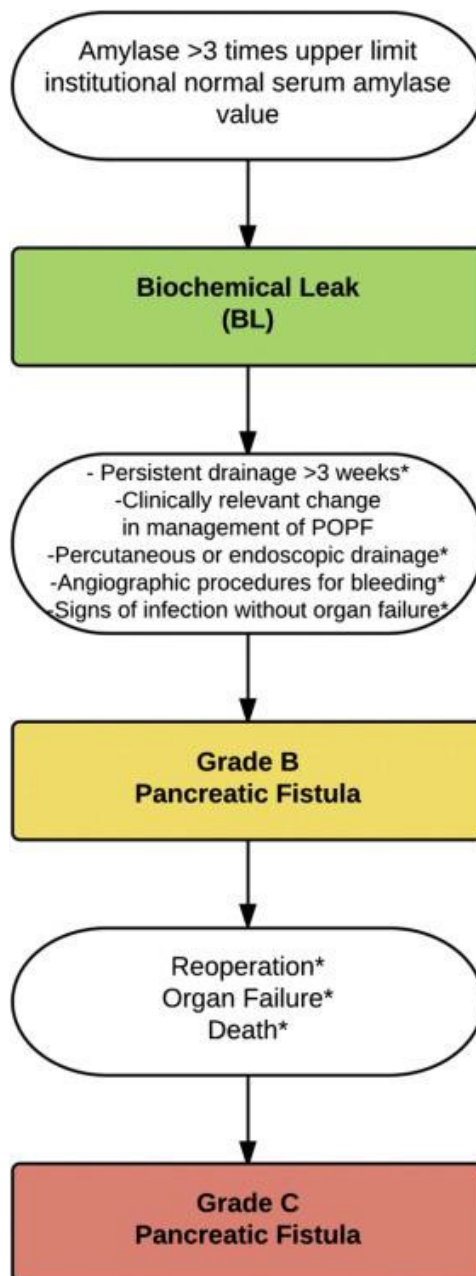
2.1 Παγκρεατεκτομή: Επέμβαση επιλογής

Η παγκρεατεκτομή είναι η «gold standard» επέμβαση για θεραπευτικούς λόγους τόσο για ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα της κεφαλής του παγκρέατος όσο και για καλοήγη νεοπλάσματα. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος πάνω στην έκβαση του εκλεκτού και δύσκολου τεχνικά αυτού χειρουργείου καθώς έρευνες σε εξειδικευμένα κέντρα αναφέρουν θνησιμότητα αυτού του χειρουργείου μικρότερη του 5% [1,2]. Ωστόσο παρότι η πρόοδος είναι μεγάλη, η θνησιμότητα παραμένει ένα μεγάλο κεφάλαιο στην χειρουργική του παγκρέατος με μια από τις πιο γνωστές, συχνές και πιο επικίνδυνες επιπλοκές να είναι το παγκρεατικό συρίγγιο με τα ποσοστά να είναι από 5-40% [3].

Η επιπλοκή αυτή ώθησε το 2005 το ISGPF (International study group of pancreatic fistula) στην διεξαγωγή ενός μοντέλου κατηγοριοποίησης των παγκρεατικών συριγγίων ώστε να είναι πιο εύκολη η κατανόηση και η αντιμετώπιση τους [4]. Ο ορισμός τέθηκε ως η εκροή διαμέσου ενός διεγχειρητικώς τοποθετημένου παροχетеυτικού σωλήνα ή μετεγχειρητικώς τοποθετημένου διαδερμικού σωλήνα, οποιασδήποτε μετρήσιμης ποσότητας υγρού, του οποίου η συγκέντρωση αμυλάσης υπερβαίνει τουλάχιστον τρεις φορές την ανώτερη φυσιολογική συγκέντρωση αμυλάσης ορού την Τρίτη μετεγχειρητική ημέρα. Μετά τον ορισμό του παγκρεατικού συριγγίου, κρίθηκε απαραίτητη η βαθμονόμησή του σε τρεις βαθμίδες (A, B και C), καθώς το κλινικό αντίκτυπο της διαφέρει ανά ασθενή.

Το 2005 η διεθνής ομάδα μελέτης των παγκρεατικών συριγγίων (ISGPS) όρισε και ταξινόμησε τα μετεγχειρητικά συρίγγια με τρόπο ο οποίος εγκρίθηκε από τους χειρουργούς παγκρέατος σε παγκόσμιο επίπεδο. Το 2016 η ίδια ομάδα μελέτης έλαβε υπόψιν τα βιβλιογραφικά δεδομένα που προέκυψαν μετά το 2005 και οριστικοποίησαν τον ορισμό καθώς και την ταξινόμηση των παγκρεατικών συριγγίων.

Ο ορισμός που προέκυψε, λοιπόν, μετά από την αναθεώρηση του ορισμού του 2005 ορίζει ως κλινικώς σχετιζόμενο μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο την παροχή από την παροχетеυση οποιασδήποτε μετρήσιμης ποσότητας υγρού με τιμή αμυλάσης άνω των 3 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής δραστηριότητας αμυλάσης με βάση τις τιμές του εργαστηρίου, που σχετίζεται με κλινική εμφάνιση ή κατάσταση άμεσης συσχέτισης με την παρουσία του μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου. Συνεπώς, η παλιά ορολογία του συριγγίου βαθμού A αντικαθίσταται με τον ορισμό βιοχημική διαφυγή (Biochemical Leak) καθώς πλέον δεν περιγράφεται σαν αληθές παγκρεατικό συρίγγιο. Το μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο βαθμού B χρήζει τροποποίησης της μετεγχειρητικής διαχείρισης του ασθενούς, καθώς οι παροχетеύσεις είτε μένουν στη θέση τους για διάστημα άνω των τριών εβδομάδων, ή επανατοποθετούνται διαδερμικώς ή ενδοσκοπικώς. Όσον αφορά τους ασθενείς με συρίγγια βαθμού C είναι απαραίτητη η επανεπέμβασή τους ή οδηγούνται σε οργανική ανεπάρκεια ενός ή περισσότερων οργάνων [5]. (Εικόνα 5)



**Treatment/Event POPF related*

Εικόνα 5

Γενικώς, η παγκρεατονηστιδική αναστόμωση- η αναστόμωση του παγκρεατικού κολοβώματος και έλικας της νήστιδας- αποτελεί την πιο τυπική και συχνά εφαρμοσμένη μέθοδο αποκατάστασης έπειτα από την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή(ΠΔ) [6]. Επακολούθως, το μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο αντιπροσωπεύει την κλινική εκδήλωση μιας αποτυχημένης και ανεπαρκούς αναστόμωσης. Η αναζήτηση τεχνικών τροποποιήσεων ή φαρμακευτικών παρεμβάσεων που θα μπορούσαν ενδεχομένως να συμβάλουν στη μείωση της συχνότητας αυτής της συχνά καταστροφικής επιπλοκής είναι δικαιολογημένη.

Η πραγματοποίηση της παγκρεατογαστροστομίας αντί για παγκρεατονηστιδιοστομία έχει δοκιμαστεί, αλλά τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης είναι αντιφατικά [7]. Επιπλέον, η πρώτη φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας μετεγχειρητικά της παγκρεατεκτομής [7]. Ομοίως, η απόφραξη του παγκρεατικού πόρου ή η χρήση ινικής κόλλας για την ενίσχυση της αναστόμωσης δεν φαίνεται να έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα [8-10]. Όπως προαναφέρθηκε, εκτός από τις τεχνικές, δοκιμάστηκαν και φαρμακευτικές παρεμβάσεις για την επίλυση του ζητήματος αυτού. Θεωρητικά, τα ανάλογα σωματοστατίνης θα μπορούσαν να περιορίσουν τη συχνότητα του ΜΠΣ μειώνοντας την εξωκρινή παγκρεατική έκκριση. Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης όπως η οκτρεοτίδη δεν επηρέασε τη συχνότητα του ΜΠΣ και καθ' επέκταση του ΜΠΣ μετά από ΠΔ[11].

Η τοποθέτηση στεντ στον παγκρεατικό πόρο, με τη χρήση είτε εξωτερικών είτε εσωτερικών στεντ, έχει επίσης αξιολογηθεί γιατί, τουλάχιστον στη θεωρία, είναι μια προσέγγιση που θα μπορούσε να εξαλείψει πολλούς παθοφυσιολογικούς παράγοντες υπεύθυνους για την εμφάνιση ενός ΜΠΣ.

2.2 Παράγοντες κινδύνου για ΜΠΣ

Ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη μιας ΜΠΣ έχει αποτελέσει αντικείμενο συνεχούς έρευνας. Ιδανικά, η αξιολόγηση του κινδύνου θα μπορούσε να στοχεύει στις πιθανές παρεμβάσεις ή αποκλίσεις από την τυπική πρακτική επιλεκτικά στις ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου. Με αυτόν τον τρόπο τα πιθανά οφέλη της οποιασδήποτε παρέμβασης, που στοχεύουν στην μείωση μιας ΜΠΣ, θα μπορούσαν να αυξηθούν αισθητά.

Το 2013, ο Callery et al [12] πρότειναν και στάθμισαν ένα σύστημα (σκορ) ταξινόμησης παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης ΜΠΣ, το οποίο θα μπορούσε με αντικειμενικά κριτήρια να καταμετρήσει τον κίνδυνο εμφάνισης τους. Οι συγγραφείς αξιολόγησαν και βαθμολόγησαν 4 (τέσσερεις) ευρέως αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΜΠΣ ύστερα από ΠΔ. Η μαλακή σύσταση του παγκρέατος, σύμφωνα με τους συγγραφείς, αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου, ενώ το μικρό μέγεθος του παγκρεατικού πόρου, η αυξημένη απώλεια αίματος διεγχειρητικά και τέλος, η παθολογία σε ότι αφορά το δωδεκαδάκτυλο, το φύμα του Vater και τα νησίδια Langerhans αποτέλεσαν τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΜΠΣ. Ο συνδιασμός των παραπάνω παραγόντων, όρισε ένα

βαθμολογικό σύστημα ταξινόμησης 0-10 πόντων. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη των Callery et al και συγκέντρωσαν βαθμολογικό σκορ 0 (μηδέν) πόντων δεν ανέπτυξαν ποτέ ΜΠΣ, ενώ όλοι οι ασθενείς με σκορ άνω του 9 (εννιά) εμφάνισαν μετεγχειρητικό συρίγγιο [12]. (Εικόνα 6-7)

Ο Mungroop et al [13], το 2019, σύστησαν ένα εναλλακτικό σύστημα (σκορ) ταξινόμησης παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης ΜΠΣ, σε μία προσπάθεια αποκλεισμού του παράγοντα της διεγχειρητικής απώλειας αίματος. Οι τρεις παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν για την ταξινόμηση των ασθενών ήταν η υφή του παγκρεατικού παρεγχύματος, η διάμετρος του παγκρεατικού πόρου καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος του ασθενούς. Το εναλλακτικό αυτό σύστημα ταξινόμησης των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση ΜΠΣ, επαληθεύτηκε από δύο ανεξάρτητες βάσεις δεδομένων (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Βερόνας και Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Πενσυλβανίας), χρησιμοποιώντας παράλληλα τον ορισμό της ISGPS του 2005 και του 2016, και η αξία του ήταν επαρκώς τεκμηριωμένη [13]. Ωστόσο, η ραγδαία ανάπτυξη του κλάδου της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής στον τομέα της χειρουργικής του παγκρέατος, δημιούργησε την αδήριτη ανάγκη ταξινόμησης των ασθενών που υπεβλήθησαν και υποβάλλονται σε ελάχιστα επεμβατική ΠΔ, με βάση το παραπάνω βαθμολογικό σκορ. Συνεπώς, το αρσενικό φύλο αποτέλεσε έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου δημιουργίας ΜΠΣ, ύστερα από μία πανευρωπαϊκή μελέτη κοόρτης που διενεργήθηκε ανάμεσα σε 952 ασθενείς από επτά διαφορετικές χώρες, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ελάχιστα επεμβατική ΠΔ[14]. (Εικόνα 6-7)

Risk factor	Parameter	Points*
Gland texture	Firm	0
	Soft	2
Pathology	PDAC or chronic pancreatitis	0
	Ampullary, duodenal, cystic, islet cell, etc	1
Pancreatic duct diameter	≥5 mm	0
	4 mm	1
	3 mm	2
	2 mm	3
	≤1 mm	4
Intraoperative blood loss	≤400 mL	0
	401–700 mL	1
	701–1000 mL	2
	>1000 mL	3

Note: *Out of 10.

Abbreviation: PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma.

Εικόνα 6

FRS points (out of 10)	Risk zone	Risk of POPF* (%)
0	Negligible	**
1–2	Low	6.6
3–6	Moderate	12.9
7–10	High	28.1

Notes: *Clinically relevant. **No patients in this validation cohort were of negligible risk.

Abbreviations: FRS, Fistula Risk Score; PD, pancreaticoduodenectomy; POPF, postoperative pancreatic fistula.

Εικόνα 7

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΑ ΣΤΕΝΤ

3.1 Αίτια εμφάνισης ΜΠΣ και στεντ

Η ανάπτυξη ΜΠΣ αποτελεί μια σημαντική πηγή νοσηρότητας, ακόμη και θνησιμότητας μετά από μια παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (ΠΔ) [1-3] . Οι συνέπειες που εμπίπτουν μετά τη δημιουργία συριγγίου μπορούν να είναι είτε άμεσες είτε έμμεσες συμπεριλαμβανομένων της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, του σχηματισμού αποστήματος, της καθυστέρησης της γαστρικής κένωσης ή της σημαντικής καθυστέρησης της λειτουργίας του εντέρου κατά τη μετεγχειρητική περίοδο του ασθενούς.

Από την παθοφυσιολογική άποψη, μπορούν να υποθεθούν τρεις σημαντικοί παράγοντες στην αιτιολογία ενός παγκρεατικού συριγγίου: Πρώτον, η κακή χειρουργική τεχνική που οδηγεί σε μια μη ισχυρή αναστόμωση που, με τη σειρά της, είναι ιδιαίτερα επιρρεπής σε διαρροές· δεύτερον, η αυξημένη ενδοαυλική πίεση μέσα στο βρόχο της νήστιδας που προορίζεται να περιέχει και να προωθεί τα παγκρεατικά υγρα και τέλος, η καταστροφική επίδραση των ενεργοποιημένων παγκρεατικών ενζύμων σε μια διαφυγή της αναστόμωσης.

Γενικά, δύο τύποι στεντ μεγεθών μεταξύ 5 και 8 Fr, ανάλογα με το μέγεθος του παγκρεατικού πόρου, έχουν δοκιμαστεί ως προς την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της συχνότητας του ΜΠΣ μετά από ΠΔ, δηλαδή, εσωτερικά και εξωτερικά στεντ. Από τεχνική άποψη, η χρήση στεντ, είτε εσωτερικών είτε εξωτερικών, κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης μιας παγκρεατονησιδοστομίας μπορεί να αποτρέψει αποτελεσματικά την ακούσια ιατρογενή απόφραξη του κύριου παγκρεατικού πόρου, ανεξάρτητα από την υιοθετηθείσα τεχνική.

3.2 Εξωτερικά στεντ

Το εξωτερικό στεντ είναι ένας πλαστικός καθετήρας που εισέρχεται στον κύριο παγκρεατικό πόρο και προορίζεται να εκκρίνει τα παγκρεατικά υγρά, απευθείας έξω από την κοιλιακή κοιλότητα.

Το 1999, οι Roder και Stein εισήγαγαν και καθιέρωσαν τα παγκρεατικά στεντ στην παγκρεατική χειρουργική, σημειώνοντας αξιοσημείωτη μείωση του ποσοστού ΜΠΣ (Παγκρεατικό Συρίγγιο μετά από Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή) από 29.3% σε 6.8% με τη χρήση εξωτερικών στεντ [15]. Η λογική στη χρήση εξωτερικού στεντ είναι η αυξημένη βραχυπρόθεσμη ασφάλεια και η εξασφαλισμένη κλινική σταθερότητα στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΜΠΣ, η εξωτερική παροχέτευση των παγκρεατικών υγρών μέσω καθετήρα είναι καθοριστική παρέμβαση [16].

Προληπτικά σκεπτόμενοι, η χρήση εξωτερικού στεντ κατά την αρχική επέμβαση μπορεί να αποτρέψει τη συσσώρευση παγκρεατικών υγρών στο βρόχο της νήστιδας που αναστομώνεται με το παγκρεατικό κολόβωμα, διακόπτοντας την παθοφυσιολογική αλληλουχία που οδηγεί σε ΜΠΣ [17]. Το πρόβλημα της αυξημένης ενδοαυλικής πίεσης, ως αιτία του ΜΠΣ, εντείνεται στη μετεγχειρητική περίοδο λόγω μειωμένης γαστρεντερικής κινητικότητας και αντιμετωπίζεται με την εξωτερική παροχέτευση [18]. Με αυτήν την εκτροπή των παγκρεατικών υγρών επιτυγχάνεται ακολούθως και η αποτροπή της ενεργοποίησης των παγκρεατικών ενζύμων από την εντεροκινάση, στο εσωτερικό του αυλού της νήστιδας [19]. Θεωρητικά, η προστασία της αναστόμωσης από τα δραστικά παγκρεατικά ένζυμα αυξάνει την πιθανότητα ομαλής λειτουργικότητας της αναστόμωσης.

Ωστόσο εντοπίζονται και ουσιαστικά μειονεκτήματα στη χρήση των εξωτερικών στεντ σε ΜΠΣ που δημιουργήθηκαν μετά από ΠΔ. Τα σημαντικά πεπτικά ένζυμα εκτρέπονται και στερούνται από το γαστρεντερικό σύστημα. Διαταραχές στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος και στην απορρόφηση σημαντικών θρεπτικών συστατικών κατά τη μετεγχειρητική πορεία είναι αναμενόμενες, με αβέβαιες κλινικές συνέπειες. Οι επιπλοκές από τα στεντ περιλαμβάνουν δυσφορία από τον σωλήνα παροχέτευσης, μετατόπιση, αποβολή ή απόφραξη, οδηγώντας σε περιτονίτιδα, αυξάνοντας τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας [20-22]. Επίσης, ο μηχανικός τραυματισμός του παγκρεατικού πόρου κατά την αφαίρεση του στεντ μπορεί να προκαλέσει παγκρεατίτιδα ή απόφραξη ακόμα και του παγκρεατικού πόρου [23,24]. Οι Ohwada et al ανέφεραν 2 περιπτώσεις (5.4%) τοπικής περιτονίτιδας που σχετιζόνταν με την αφαίρεση εξωτερικών στεντ μετά από ΠΔ.

3.3 Εσωτερικά στεντ

Το εσωτερικό στεντ είναι, παρόμοια με το εξωτερικό, ένας πλαστικός καθετήρας, αν και σημαντικά μικρότερος σε μήκος από ένα εξωτερικό στεντ, που προορίζεται να κατευθύνει τα παγκρεατικά υγρά στον εντερικό αυλό [15]. Η χρήση εσωτερικού στεντ είναι μια λιγότερο ριζική προσέγγιση χωρίς τα περισσότερα μειονεκτήματα των εξωτερικών στεντ. Τα εσωτερικά στεντ μπορεί να προσφέρουν καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα με μειωμένο κίνδυνο διάτασης του παγκρεατικού πόρου και ενδοκρινικής δυσλειτουργίας συγκριτικά με τα εξωτερικά [26]. Η σωστή κατεύθυνση των παγκρεατικών υγρών και η υποστήριξη άριστης αναστόμωσης σε μικρούς παγκρεατικούς πόρους, αποτελούν την λογική της χρήσης εσωτερικού στεντ. Δεν χρειάζεται να αφαιρεθούν, και συνδέονται με λιγότερες απώλειες υγρών, ανισορροπία υγρών - ηλεκτρολυτών, διαταραχή γαστρεντερικής λειτουργίας, διαταραχή εσωτερικού περιβάλλοντος και υποσιτισμό [26]. Η προεγχειρητική διατροφική κατάσταση παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόβλεψη του κινδύνου ΜΠΣ, και αρκετά σκορ έχουν προταθεί [27].

3.4 Η επιτυχία των στεντ σε POPF

Ο σκοπός της χρήσης των στεντ, που τοποθετούνται στον κύριο παγκρεατικό πόρο κατά τη διαδικασία ανακατασκευής μετά από ΠΔ είναι η μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΜΠΣ (Παγκρεατικό Συρίγγιο μετά από Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή). Πολλές μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες καθώς επίσης και 7 τυχαιοποιημένες έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση της επίδρασης των στεντ σε αυτό το ζήτημα, αν και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα [21,26-32]. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν δύο μετα-ανάλυσεις που συνοψίζουν τα διαθέσιμα έως τώρα δεδομένα.

Στη μετα-ανάλυση των Jiang et al. [33], συμπεριλήφθηκαν 4 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και 6 μη τυχαιοποιημένες δοκιμές με συνολικά 2101 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση εξωτερικού στεντ απέδωσε καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τη χρήση εσωτερικού στεντ, όσον αφορά την εμφάνιση ΜΠΣ βαθμού C. Ωστόσο, η χρήση στεντ, ανεξαρτήτως τύπου, δεν μείωσε τον ρυθμό εμφάνισης ΜΠΣ βαθμού B σε όλες τις μελέτες. Συμπερασματικά, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι σε σύγκριση με τα εσωτερικά στεντ, η χρήση εξωτερικού στεντ μπορεί να συνδέεται με χαμηλότερο ποσοστό παγκρεατικού συριγγίου βαθμού C, αλλά τόνισαν την ανάγκη για περισσότερα υψηλής ποιότητας δεδομένα για περαιτέρω διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των εξωτερικών στεντ του παγκρεατικού πόρου[33].

Το 2022, οι Guo et al [34] δημοσίευσαν άλλη μία μετα-ανάλυση που περιλάμβανε όλες τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες διαθέσιμες, με συνολικά 847 ασθενείς και τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια. Οι συγγραφείς δεν ανέφεραν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας με στεντ και της ομάδας χωρίς στεντ όσον αφορά την εμφάνιση ΜΠΣ, την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, τις επανεπεμβάσεις, τον ρυθμό καθυστερημένης γαστρικής κένωσης και τις λοιμώξεις του τραύματος. Ωστόσο, οι αναλύσεις υποομάδων αποκάλυψαν ότι η χρήση εξωτερικού στεντ μείωσε σημαντικά την εμφάνιση ΜΠΣ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανάπτυξη κλινικά σημαντικού ΜΠΣ, δηλαδή βαθμού Β ή C, όπως ορίζεται από την πιο πρόσφατη ISGPS, παραμένει η πιο δύσκολη επιπλοκή μετά από ΠΔ(Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή) [5]. Ουσιαστικά, ένα παγκρεατικό συρίγγιο είναι η κλινική έκφραση αποτυχίας της παγκρεατικο-εντερικής αναστόμωσης. Πολλές τεχνικές και στρατηγικές, όπως η τοποθέτηση στεντ στον παγκρεατικό πόρο ή η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης, έχουν εξεταστεί για τη μείωση αυτής της επιπλοκής. Ωστόσο, καμία μέθοδος δεν έχει αποδειχθεί απολύτως αποτελεσματική μέχρι σήμερα. Το 2017, η ISGPS εξέδωσε δήλωση σχετικά με τη βέλτιστη μέθοδο αναστόμωσης του παγκρεατικού κολοβώματος με το υπόλοιπο γαστρεντερικό σύστημα μετά από ΠΔ. Σύμφωνα με τη δήλωση αυτή, δεν υπάρχει καμία συγκεκριμένη χειρουργική μέθοδος—είτε παγκρεατογαστροστομία είτε παγκρεατονησιτιδοστομία—που να εξαλείφει εντελώς τη συχνότητα εμφάνισης του κλινικά σημαντικού ΜΠΣ, Ιδιαίτερα, σχετικά με τη χρήση παγκρεατικών στεντ κατά τη διάρκεια της ΠΔ, τονίστηκε η έλλειψη υψηλής ποιότητας δεδομένων και η άμεση ανάγκη για περισσότερη έρευνα [35].

Στην πράξη, υπάρχει χαμηλός κίνδυνος για ανάπτυξη ΜΠΣ στους ασθενείς και η κατάσταση είναι σχετικά απλή. Η συχνότητα εμφάνισης ΜΠΣ, στο γενικό πληθυσμό, είναι χαμηλή και δεν υπάρχει αναγκαιότητα για τη χρήση επιπρόσθετων μέσων για τη βελτίωση του αποτελέσματος. Ωστόσο, προβλήματα προκύπτουν όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος για ανάπτυξη ΜΠΣ σε έναν ασθενή. Οι δημοσιευμένοι δείκτες κινδύνου συρίγγιου στοχεύουν κυρίως στον ακριβή καθορισμό αυτής της ομάδας υψηλού κινδύνου. Παράγοντες όπως η μαλακή υφή του παγκρεατικού παρεγχύματος, η μικρή διάμετρος του κύριου παγκρεατικού πόρου, το ανδρικό φύλο και ορισμένα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, όπως ο δείκτης μάζας σώματος, μπορούν να προβλέψουν αυξημένη πιθανότητα μιας τεχνικά δύσκολης παγκρεατονησιτιδοστομίας με υψηλό ποσοστό αποτυχίας και, κατ' επέκταση, ανάπτυξης ΜΠΣ [12-14]. Σε αυτό το πλαίσιο, τα ποσοστά εμφάνισης ΜΠΣ άνω του 30% είναι αναμενόμενα [14]. Μελέτες σχετικά με τη χρήση συγκολλητικών ουσιών ινώδους κατά τη διάρκεια παγκρεατικής χειρουργικής για τη μείωση του ΜΠΣ έχουν δημοσιευτεί με αντιφατικά αποτελέσματα. Σε ανασκόπηση Cochrane το 2020, οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι, σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, οι συγκολλητικές ουσίες ινώδους ενδέχεται να έχουν μικρή ή καμία επίδραση στο μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιφερική παγκρεατεκτομή [36].

Η χρήση βοηθημάτων όπως τα στεντ κατά τη διάρκεια της ΠΔ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου φαίνεται δικαιολογημένη [37]. Ανεξάρτητα από τον τύπο του στεντ που προτείνεται στη βιβλιογραφία, υπάρχουν αναφορές που υπογραμμίζουν τα οφέλη αυτής της προσέγγισης. Οι Jiang et al. [38] ανέλυσαν μια ομάδα 172 ασθενών υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΜΠΣ και ανέφεραν ότι η χρήση εξωτερικού στεντ θα μπορούσε να μειώσει τη συχνότητα δημιουργίας κλινικά σημαντικού ΜΠΣ σε ασθενείς με δείκτη κινδύνου συρίγγιου ≥ 4 . Αντίθετα, οι Kawai et al. [39] ανέδειξαν την υπεροχή των εσωτερικών στεντ βάσει μιας πολυκεντρικής μελέτης μεγάλης κλίμακας που χρησιμοποίησε ανάλυση αντιστοίχισης βαθμολογίας προδιάθεσης για τη σύγκριση εσωτερικών και εξωτερικών στεντ για παγκρεατονησιτιδοστομία κατά τη διάρκεια ΠΔ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το κλινικά σημαντικό ΜΠΣ εμφανίστηκε σε περισσότερους ασθενείς στην ομάδα των εξωτερικών στεντ σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα των εσωτερικών στεντ (28,7% έναντι 12,9% - $P < 0,001$). Ιδιαίτερα για την ομάδα υψηλού κινδύνου (μαλακό παγκρεατικό παρέγχυμα και μη διαστολή του παγκρεατικού πόρου), το ποσοστό εμφάνισης ΜΠΣ στις ομάδες των

εσωτερικών και εξωτερικών στεντ ήταν 18,8% και 35,4% αντίστοιχα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα εσωτερικά στεντ είναι ασφαλέστερα από τα εξωτερικά στεντ για την ΠΔ.

Η συνοπτική παρουσίαση και η ανάλυση όλων αυτών των αντιφατικών και συγκεχυμένων δεδομένων είναι αρκετά δύσκολη. Η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία είναι ακατάλληλη. Ωστόσο, ορισμένοι παράγοντες μπορούν σίγουρα να υπογραμμιστούν. Η πραγματοποίηση παγκρεατονηστιδοστομίας πάνω από ένα στεντ, ειδικά όταν οι συνθήκες δεν εγγυώνται ευνοϊκό αποτέλεσμα, μπορεί να δημιουργήσει τις προϋποθέσεις για μια ασφαλέστερη και τεχνικά επιτυχημένη αναστόμωση. Η ακούσια απόφραξη ενός μικρού παγκρεατικού πόρου που μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση ενός στεντ θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο τα αποτελέσματα της επέμβασης. Στην πράξη, όταν υπάρχει μικρός πόρος, η πραγματοποίηση παγκρεατονηστιδοστομίας πάνω από ένα παγκρεατικό στεντ έχει γίνει κοινή πρακτική στην πλειοψηφία των εξειδικευμένων κέντρων παγκοσμίως [40,41].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, η δημιουργία μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου (ΜΠΣ) θεωρείται η πιο συχνή και, ταυτόχρονα, η πιο σοβαρή επιπλοκή που σχετίζεται με την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή(ΠΔ). Η συνεχής αναζήτηση τεχνικών αλλά και φαρμακευτικών παρεμβάσεων, που στοχεύουν στην αποφυγή του, αποτελεί αδήριτη ανάγκη. Προς αυτή την κατεύθυνση έχει αξιολογηθεί η τοποθέτηση στεντ του παγκρεατικού πόρου, με τη χρήση είτε εσωτερικών είτε εξωτερικών στεντ. Οι βιβλιογραφικές αναφορές φαίνεται να τονίζουν, στην πλειονότητά τους, την υπεροχή των εξωτερικών στεντ σε σχέση με τα εσωτερικά. Ωστόσο, η αυξημένη νοσηρότητα, που σχετίζεται κυρίως με την αφαίρεση του στεντ, αποτελεί έναν αποτρεπτικό παράγοντα. Σαφώς, η χρήση ενός εσωτερικού στεντ είναι μια λιγότερο επεμβατική προσέγγιση με αποδεκτά αποτελέσματα και σίγουρα χωρίς τα μειονεκτήματα που προκύπτουν από την πλήρη εκτροπή του παγκρεατικού υγρού από το γαστρεντερικό σύστημα. Λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη δεδομένων υψηλής ποιότητας για το θέμα, μια στρατηγική που προβλέπει την τοποθέτηση στεντ μόνο σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για ΜΠΣ και προσαρμόζει την επιλογή μεταξύ εσωτερικού ή εξωτερικού στεντ σύμφωνα με τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της κάθε περίπτωσης, θεωρείται κατάλληλη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Liebe rman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995; 222: 638-645 [PMID: 7487211 DOI: 10.1097/00000658-199511000-00006]
2. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226: 248-57; discussion 257-60 [PMID: 9339931 DOI: 10.1097/00000658-199709000-00004]
3. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217: 430-5; discussion 435-8 [PMID: 8098202 DOI: 10.1097/00000658-199305010-00002]
4. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138: 8-13 [PMID: 16003309 DOI: 10.1016/j.surg.2005.05.001]
5. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez- Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017; 161: 584-591 [PMID: 28040257 DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014]
6. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244: 10-15 [PMID: 16794383 DOI: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea]
7. Lyu Y, Li T, Cheng Y, Wang B, Chen L, Zhao S. Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-analysis of RCTs Applying the ISGPS (2016) Criteria. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018; 28: 139-146 [PMID: 29683997 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000530]
8. Tran K, Van Eijck C, Di Carlo V, Hop WC, Zerbi A, Balzano G, Jeekel H. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2002; 236: 422-8; discussion 428 [PMID: 12368670 DOI: 10.1097/00000658-200210000-00004]
9. Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, Campbell KA, Sauter PK, Coleman JA, Yeo CJ. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 766-72; discussion 772-4 [PMID: 15531229 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.06.011]
10. Schindl M, Függer R, Götzinger P, Längle F, Zitt M, Stättner S, Kornprat P, Sahora K,

Hlauschek D, Gnant M; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Randomized clinical trial of the effect of a fibrin sealant patch on pancreatic fistula formation after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2018; 105: 811-819 [PMID: 29664999 DOI: 10.1002/bjs.10840]

11 Schorn S, Vogel T, Demir IE, Demir E, Safak O, Friess H, Ceyhan GO. 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; 20: 1770- 1778 [PMID: 33121847 DOI: 10.1016/j.pan.2020.10.043]

12 Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 1-14 [PMID: 23122535 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002]

13 Mungroop TH, van Rijssen LB, van Klaveren D, Smits FJ, van Woerden V, Linnemann RJ, de Pastena M, Klompmaker S, Marchegiani G, Ecker BL, van Dieren S, Bonsing B, Busch OR, van Dam RM, Erdmann J, van Eijck CH, Gerhards MF, van Goor H, van der Harst E, de Hingh IH, de Jong KP, Kazemier G, Luyer M, Shamali A, Barbaro S,

Armstrong T, Takhar A, Hamady Z, Klaase J, Lips DJ, Molenaar IQ, Nieuwenhuijs VB, Rupert C, van Santvoort HC, Scheepers JJ, van der Schelling GP, Bassi C, Vollmer CM, Steyerberg EW, Abu Hilal M, Groot Koerkamp B, Besselink MG; Dutch Pancreatic Cancer Group. Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and International External Validation. *Ann Surg* 2019; 269: 937-943 [PMID: 29240007 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002620]

14 Mungroop TH, Klompmaker S, Wellner UF, Steyerberg EW, Coratti A, D'Hondt M, de Pastena M, Dokmak S, Khatkov I, Saint-Marc O, Wittel U, Abu Hilal M, Fuks D, Poves I, Keck T, Boggi U, Besselink MG; European Consortium on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (E-MIPS). Updated Alternative Fistula Risk Score (ua-FRS) to Include Minimally Invasive Pancreatoduodenectomy: Pan-European Validation. *Ann Surg* 2021;273: 334-340 [PMID: 30829699 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003234]

15 Roder JD, Stein HJ, Böttcher KA, Busch R, Heidecke CD, Siewert JR. Stented versus nonstented pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy: a prospective study. *Ann Surg* 1999; 229: 41-48 [PMID: 9923798 DOI: 10.1097/00000658-199901000-00005]

16 Smits FJ, van Santvoort HC, Besselink MG, Batenburg MCT, Slooff RAE, Boerma D, Busch OR, Coene PPLO, van Dam RM, van Dijk DPJ, van Eijck CHJ, Festen S, van der Harst E, de Hingh IHJT, de Jong KP, Tol JAMG, Borel Rinkes IHM, Molenaar IQ; Dutch Pancreatic Cancer Group. Management of Severe Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy. *JAMA Surg* 2017; 152: 540-548 [PMID: 28241220 DOI: 10.1001/jamasurg.2016.5708]

17 Niloff P. Prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2015; 261: e35 [PMID: 24424147 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000422]

18 Ke FY, Wu XS, Zhang Y, Zhang HC, Weng MZ, Liu YB, Wolfgang C, Gong W. Comparison of postoperative complications between internal and external pancreatic duct stenting during pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 397-407 [PMID: 26361409 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.07.04]

- 19 Ecker BL, McMillan MT, Asbun HJ, Ball CG, Bassi C, Beane JD, Behrman SW, Berger AC, Dickson EJ, Bloomston M, Callery MP, Christein JD, Dixon E, Drebin JA, Castillo CF, Fisher WE, Fong ZV, Haverick E, Hollis RH, House MG, Hughes SJ, Jamieson NB, Javed AA, Kent TS, Kowalsky SJ, Kunstman JW, Malleo G, Poruk KE, Salem RR, Schmidt CR, Soares K, Stauffer JA, Valero V, Velu LKP, Watkins AA, Wolfgang CL, Zureikat AH, Vollmer CM Jr. Characterization and Optimal Management of High-risk Pancreatic Anastomoses During Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 2018; 267: 608-616 [PMID:28594741 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002327]
- 20 Rezvani M, O'Moore PV, Pezzi CM. Late pancreaticojejunostomy stent migration and hepatic abscess after Whipple procedure. *J Surg Educ* 2007; 64: 220-223 [PMID: 17706575 DOI: 10.1016/j.jsurg.2007.03.002]
- 21 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng KK, Yuen WK, Yeung C, Wong J. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007; 246: 425-33; discussion 433-5 [PMID: 17717446 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181492c28]
- 22 Zhao Y, Zhang J, Lan Z, Jiang Q, Zhang S, Chu Y, Chen Y, Wang C. Are Internal or External Pancreatic Duct Stents the Preferred Choice for Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy? A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 1367238 [PMID: 28466004 DOI: 10.1155/2017/1367238]
- 23 Kaman L, Nusrath S, Dahiya D, Duseja A, Vyas S, Saini V. External stenting of pancreaticojejunostomy anastomosis and pancreatic duct after pancreaticoduodenectomy. *Updates Surg* 2012; 64: 257-264 [PMID: 22987013 DOI: 10.1007/s13304-012-0178-8]
- 24 Zhou Y, Yang C, Wang S, Chen J, Li B. Does external pancreatic duct stent decrease pancreatic fistula rate after pancreatic resection?: a meta-analysis. *Pancreatology* 2011; 11: 362-370 [PMID: 21876365 DOI: 10.1159/000330222]
- 25 Ohwada S, Tanahashi Y, Ogawa T, Kawate S, Hamada K, Tago KI, Yamada T, Morishita Y. In situ vs ex situ pancreatic duct stents of duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy with billroth I-type reconstruction. *Arch Surg* 2002; 137: 1289-1293 [PMID: 12413321 DOI: 10.1001/archsurg.137.11.1289]
- 26 Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS, Sastre B, Arnaud JP; Fédération de Recherche en Chirurgie (French). External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg* 2011; 253: 879-885 [PMID: 21368658 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821219af]
- 27 Utsumi M, Aoki H, Nagahisa S, Nishimura S, Une Y, Kimura Y, Taniguchi F, Arata T, Katsuda K, Tanakaya K. Preoperative Nutritional Assessment Using the Controlling Nutritional Status Score to Predict Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *In Vivo* 2020; 34: 1931-1939 [PMID: 32606165 DOI: 10.21873/invivo.11990]
- 28 Singh K, Kaman L, Tandup C, Raypattanaik N, Dahiya D, Behera A. Internal stenting across the pancreaticojejunostomy anastomosis and main pancreatic duct after pancreaticoduodenectomy. *Pol Przegl Chir* 2021; 93: 1-5 [PMID: 33949332 DOI: 10.5604/01.3001.0014.7225]

- 29 Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Chang DC, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Coleman J, Hodgin MB, Sauter PK, Sonnenday CJ, Wolfgang CL, Marohn MR, Yeo CJ. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1280-90; discussion 1290 [PMID: 17114014 DOI: 10.1016/j.gassur.2006.07.020]
- 30 Motoi F, Egawa S, Rikiyama T, Katayose Y, Unno M. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br J Surg* 2012; 99: 524-531 [PMID: 22497024 DOI: 10.1002/bjs.8654]
- 31 Cai H, Lu F, Zhang M, Cai Y, Wang X, Li Y, Meng L, Gao P, Peng B. Pancreaticojejunostomy without pancreatic duct stent after laparoscopic pancreatoduodenectomy: preliminary outcomes from a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2022; 36: 3629-3636 [PMID: 34993588 DOI: 10.1007/s00464-021-08909-w]
- 32 Qureshi S, Ghazanfar S, Quraishy MS, Rana R. Stented Pancreatico-duodenectomy: Does it lead to decreased pancreatic fistula rates? A prospective randomized study. *J Pak Med Assoc* 2018; 68: 348-352 [PMID: 29540866]
- 33 Jiang Y, Chen Q, Wang Z, Shao Y, Hu C, Ding Y, Shen Z, Jin M, Yan S. The Prognostic Value of External vs Internal Pancreatic Duct Stents in CR-POPF after Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Invest Surg* 2021; 34: 738-746 [PMID: 32093527 DOI: 10.1080/08941939.2019.1691687]
- 34 Guo C, Xie B, Guo D. Does pancreatic duct stent placement lead to decreased postoperative pancreatic fistula rates after pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis. *Int J Surg* 2022; 103: 106707 [PMID: 35697324 DOI: 10.1016/j.ijssu.2022.106707]
- 35 Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, Yeo CJ, Fernandez-delCastillo C, Dervenis C, Halloran C, Gouma DJ, Radenkovic D, Asbun HJ, Neoptolemos JP, Izbicki JR, Lillemoe KD, Conlon KC, Fernandez-Cruz L, Montorsi M, Bockhorn M, Adham M, Charnley R, Carter R, Hackert T, Hartwig W, Miao Y, Sarr M, Bassi C, Büchler MW; International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2017; 161: 1221-1234 [PMID: 28027816 DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.021]
- 36 Deng Y, He S, Cheng Y, Cheng N, Gong J, Gong J, Zeng Z, Zhao L. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD009621 [PMID: 32157697 DOI: 10.1002/14651858.CD009621.pub4]
- 37 McMillan MT, Ecker BL, Behrman SW, Callery MP, Christein JD, Drebin JA, Fraker DL, Kent TS, Lee MK, Roses RE, Sprys MH, Vollmer CM Jr. Externalized Stents for Pancreatoduodenectomy Provide Value Only in High-Risk Scenarios. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 2052-2062 [PMID: 27730401 DOI: 10.1007/s11605-016-3289-6]
- 38 Jiang Y, Chen Q, Shao Y, Gao Z, Jin M, Gao B, Zhou B, Yan S. The prognostic value of external vs internal pancreatic duct stents after pancreaticoduodenectomy in patients with FRS ≥ 4 : a retrospective cohort study. *BMC Surg* 2021; 21: 81 [PMID: 33579250 DOI: 10.1186/s12893-021-01074-w]

- 39 Kawai M, Yamaue H, Jang JY, Uesaka K, Unno M, Nakamura M, Fujii T, Satoi S, Choi SH, Sho M, Fukumoto T, Kim SC, Hong TH, Izumo W, Yoon DS, Amano R, Park SJ, Choi SB, Yu HC, Kim JS, Ahn YJ, Kim H, Ashida R, Hirono S, Heo JS, Song KB, Park JS, Yamamoto M, Shimokawa T, Kim SW. Propensity score-matched analysis of internal stent vs external stent for pancreatojejunostomy during pancreaticoduodenectomy: Japanese-Korean cooperative project. *Pancreatology* 2020; 20: 984-991 [PMID: 32680728 DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.014]
- 40 Andrianello S, Marchegiani G, Malleo G, Masini G, Balduzzi A, Paiella S, Esposito A, Landoni L, Casetti L, Tuveri M, Salvia R, Bassi C. Pancreatojejunostomy With Externalized Stent vs Pancreaticogastrostomy With Externalized Stent for Patients With High-Risk Pancreatic Anastomosis: A Single-Center, Phase 3, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2020; 155: 313-321 [PMID: 32101272 DOI: 10.1001/jamasurg.2019.6035]
- 41 McMillan MT, Malleo G, Bassi C, Sprys MH, Vollmer CM Jr. Defining the practice of pancreatoduodenectomy around the world. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 1145-1154 [PMID: 26373586 DOI: 10.1111/hpb.12475]
42. •George Kekos, Ενδοκρινής μοίρα παγκρέατος, [online] Available at: https://www.kekos.gr/endokrineis-ogkoi-peptikou/endokrinis-moira-pagkreatos/?fbclid=IwAR2kynOtwpMh4HUD7GuLmoSLXasX233jILLa1ney24Zk4au8nbHIw9V0GTw#Physiologia_tes_endokrinous_moiras_tou_pankreatos
- 43 Iben Rix, Christina Nexøe-Larsen, Natasha C Bergmann, Asger Lund, and Filip K Knop., Last Update: July 16, 2019, Glucagon Physiology, [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279127/>
44. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley and Anne M.R. Agur, Κλινική Ανατομία, εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Broken Hill, σελ. 257-259
45. Adrian Rad BSc (Hons), KENHUB, Pancreas, [online] Available at: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-pancreas#section6> Last reviewed: September 19, 2023
46. Timothy J. O'Toole and Sandeep Sharma, Last Update: July 24, 2023,, Physiology,Somatostatin,[online]Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538327/>
47. John A. Williams, 2014, Pancreatic Polypeptide, [online] Available at: <https://www.pancreapedia.org/molecules/pancreatic-polypeptide>
48. Saurabh S. Tailathi, Ryan Zimmerman and Michael Young, 2023, Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas, [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532912/>
49. Dee Unglaud Sliverthorn, Copyright 2018, Φυσιολογία του Ανθρώπου, μεταφράστηκε από αγγλικά από Μαριέττα Σ. Κωνσταντοπούλου και Στυλιανός Ν. Κουνναλάκης, εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης και Broken Hill, σελ. 678- 680
50. Parviz M. Pour M.D., Yoichi Konishi M.D., Günter Klöppel M.D. and Daniel S. Longnecker, SpringerLink Microanatomy and Fine Structure of the Pancreas [online] Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-4-431-68311-7_2

