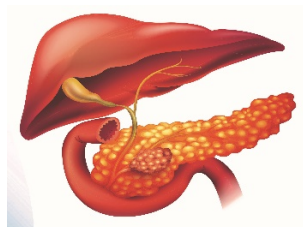




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΚΕΝΩΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ WHIPPLE – ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ "

υπό

ΛΑΜΠΡΙΝΗΣ ΗΛΙΑ ΚΙΣΣΑ

Ειδικευόμενης 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, 2024

Επιβλέπων:

Δημήτριος Χαρ. Συμεωνίδης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

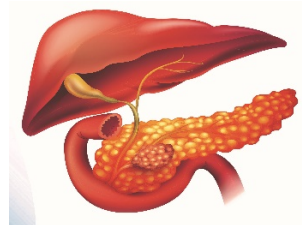
Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ζαχαρούλης Χρ. Δημήτριος, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Συμεωνίδης Χαρ. Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Διαμαντής Αλέξανδρος, Γενικός Χειρουργός



FACULTY OF MEDICINE
School of Health Sciences
UNIVERSITY OF THESSALY

POST-GRADUATE STUDIES PROGRAM
«Pancreatic Cancer: A to Z»



Post-Graduate Dissertation

" DELAYED GASTRIC EMPTYING AFTER WHIPPLE's PROCEDURE: Prevention & Management "

LAMPRINI KISSA

Larissa, 2024

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών με τίτλο « Καρκίνος Παγκρέατος – Από το Α ως το Ω» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Π.Θ.). Για την πραγματοποίησή της οφείλω θερμές ευχαριστίες στον Καθηγητή Χειρουργικής του Π.Θ. και διευθυντή του ΠΜΣ, Δημήτριο Χρ. Ζαχαρούλη για τη διαρκή υποστήριξή του. Χάρη στην άρτια οργάνωση αυτού του προγράμματος σπουδών, μου έδωσε την ευκαιρία τόσο ο ίδιος, όσο και όλοι οι διδάσκοντες του προγράμματος να εμπλουτίσω τις θεωρητικές μου γνώσεις και να προσεγγίσω αυτή την παθολογία σφαιρικά.

Ιδιαίτερη μνεία και ευχαριστίες θα ήθελα να αφιερώσω και στον Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής, Δημήτριο Χαρ. Συμεωνίδη. Ως ακαδημαϊκός μου δάσκαλος και επιβλέπων στην παρούσα διατριβή με βοήθησε σε όλα τα στάδια της συγγραφής της, παρέχοντας καθοριστικές συμβουλές και διορθώσεις.

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΝΟΣΟΥ.....	8
1.1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
1.2 - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	8
1.3 - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ & ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ.....	9
1.4 - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΟΣΟΥ.....	10
1.5 - ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ.....	12
1.6 - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΚ.....	14
1.7 - ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΝΟΣΟΥ.....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ.....	21
2.1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	21
2.2 - ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΟΡΟΣΗΜΑ ΤΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ...21	
2.3 - ΠΑΓΚΡΕΑΤΕΚΤΟΜΕΣ ΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ – ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ.....	23
2.4 - ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΗΣ.....	27
<u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΚΕΝΩΣΗ.....	30
3.1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	30
3.2 - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟ.....	31
3.3 - ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΚΕΝΩΣΗΣ.....	35
3.4 - Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΚΕΝΩΣΗΣ.....	38
3.5 - ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΚΓΚ.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	51

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο παγκρεατικός καρκίνος αποτελεί μια εξαιρετικά επιθετική κακοήθεια, με το χειρουργείο να είναι η ουσιαστικότερη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Μια από τις συχνότερες επιπλοκές και κύριος παράγοντας νοσηρότητας μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές είναι η Καθυστερημένη Γαστρική Κένωση (ΚΓΚ). Η εμφάνισή της επηρεάζει σημαντικά την ανάρρωση των ασθενών, την ποιότητα ζωής τους και το κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Αν και η αιτιοπαθογένειά της δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, έχει μελετηθεί πληθώρα παραγόντων κινδύνου, τόσο σε επίπεδο χαρακτηριστικών του ασθενούς και της νόσου του, όσο και σε επίπεδο προεγχειρητικής, διεγχειρητικής και μετεγχειρητικής του διαχείρισης.

Στόχος αυτής της εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ώστε να αποσαφηνιστούν οι τρέχουσες κατευθύνσεις στον τομέα της πρόληψης και αντιμετώπισης του φαινομένου. Η διαχείριση αυτών των ασθενών χρειάζεται πολυπαραγοντική προσέγγιση με κυρίαρχο μέλημα την πρόληψη του φαινομένου. Η χορήγηση προκινητικών παραγόντων, η εφαρμογή πρωτοκόλλων ERAS, αλλά και η πρόωπη εντερική σίτιση φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στη μείωση του φαινομένου, ενώ ως προς τις χειρουργικές τεχνικές έχει διερευνηθεί πληθώρα τροποποιήσεων με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Απαιτείται επομένως περαιτέρω έρευνα για την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και τη βελτίωση των χειρουργικών και ιατρικών προσεγγίσεων, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η εμφάνισή της.

Λέξεις- Κλειδιά: καθυστερημένη γαστρική κένωση, γαστροπάρεση, καρκίνος παγκρέατος, παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή

ABSTRACT

Pancreatic cancer is an extremely aggressive malignancy, with surgery being an effective therapeutic approach. One of the most common complications and a major contributor to morbidity following pancreaticoduodenectomy is Delayed Gastric Emptying (DGE). Its occurrence significantly affects patient recovery, quality of life, and healthcare costs. Although its pathophysiology is not yet fully understood, numerous risk factors have been studied, including patient characteristics, disease factors, and perioperative and postoperative management.

The aim of this paper is to clarify current guidelines in the prevention and management of DGE, by reviewing recent literature data. Managing these patients requires a multifactorial approach, with prevention being the primary focus. The use of prokinetic agents, the implementation of ERAS protocols, and early enteral feeding have shown positive effects in reducing the incidence of DGE, while various surgical technique modifications have been studied with conflicting results.

Therefore, further research is needed to better understand the pathophysiology of the disease and improve both surgical and medical strategies to minimize its occurrence.

Key words: Delayed gastric emptying, gastroparesis, pancreatic cancer, pancreaticoduodenectomy

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΝΟΣΟΥ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο παγκρεατικός καρκίνος (ΠΚ) αποτελεί μια κακοήθεια που χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά επιθετική φύση, υψηλή θνησιμότητα και πτωχή πρόγνωση, με την 5ετή επιβίωση να κυμαίνεται περίπου στο 10% στις ΗΠΑ ⁽¹⁾.

Σε επίπεδο ιστοπαθολογίας, οι όγκοι του παγκρέατος προέρχονται συνήθως από τις τρεις βασικές κατηγορίες κυττάρων του οργάνου: τα κύτταρα των πόρων, τα κύτταρα των κυψελίδων και τα ενδοκρινικά κύτταρα. Από αυτές τις κατηγορίες, τα νεοπλάσματα πιο συχνά προέρχονται από τα κύτταρα των πόρων και ως εκ τούτου ονομάζονται πορογενή αδενοκαρκινώματα του παγκρέατος (ductal adenocarcinomas, PDAC) ⁽²⁾.

Τα πορογενή αδενοκαρκινώματα, μαζί με κάποιες σπάνιες παραλλαγές τους, αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των παγκρεατικών όγκων, με συχνότητα περίπου 90% ⁽³⁾. Καταχρηστικά λοιπόν, έχει καθιερωθεί να αντιστοιχούμε τον όρο «παγκρεατικός καρκίνος» αποκλειστικά με το διηθητικό αδενοκαρκίνωμα των πόρων. Με αυτή την απλούστευση όμως, παραλείπεται ένας σημαντικός αριθμός (~10%) παγκρεατικών νεοπλασιών που έχει διακριτά χαρακτηριστικά και πρόγνωση.

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Στις ΗΠΑ το πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (ΠΑΚΠ) αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου από καρκίνο, με περίπου 495.773 νέες περιπτώσεις και περίπου 466.003 θανάτους να έχουν καταγραφεί μόνο το 2020 ⁽¹⁾. Μάλιστα αναμένεται μέχρι το 2030 να ανέλθει στη δεύτερη θέση θνησιμότητας από καρκίνο ⁽⁴⁾.

Τις τελευταίες δεκαετίες, τα ποσοστά επίπτωσης του ΠΚ ολοένα και αυξάνονται παγκοσμίως, ακόμη και με ρυθμό 0,5 – 1% / έτος ⁽⁵⁾. Αυτή η τάση

αντανακλά τις αλλαγές στον επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου για ΠΚ, αλλά και τη βελτίωση στις τεχνικές διάγνωσης της νόσου. Υπάρχει σημαντική ετερογένεια στα ποσοστά επίπτωσης μεταξύ διαφορετικών περιοχών και πληθυσμών, με τα υψηλότερα ποσοστά να καταγράφονται σε ανεπτυγμένες χώρες, όπως η Βόρεια Αμερική και η Ευρώπη, ενώ χαμηλότερα ποσοστά αφορούν σε περιοχές όπως η Αφρική και η Νότια-Κεντρική Ασία ⁽¹⁾.

Η μέση ηλικία διάγνωσης του ΠΚ είναι τα 70 έτη. Ειδικά σε ασθενείς άνω των 50 ετών υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση της επίπτωσης της νόσου. Σύμφωνα με δεδομένα της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρίας, περίπου το 90% των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του παγκρέατος είναι άνω των 55 ετών και το 70% είναι άνω των 65 ετών ⁽⁶⁾. Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότεροι νέοι ασθενείς κάτω των 30 ετών διαγιγνώσκονται με ΠΚ, πιθανόν λόγω και των αλλαγών στον τρόπο ζωής τους (π.χ. αύξηση ποσοστών παχυσαρκίας και ΣΔ). Σε ότι αφορά το φύλο των ασθενών, φαίνεται ότι η επίπτωση του ΠΑΚΠ είναι ελαφρώς υψηλότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες.

1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ & ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ

Για την εμφάνιση του ΠΚ έχει ενοχοποιηθεί μια πληθώρα παραγόντων κινδύνου, άλλοι τροποποιήσιμοι και άλλοι αφορούν στη συνιστώσα της γενετικής προδιάθεσης. Η κατανόησή τους είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης και έγκαιρης ανίχνευσης.

Ως προς τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για ΠΚ, το κάπνισμα είναι ένας από τους πλέον αναγνωρισμένους ⁽⁶⁾. Έχει συσχετιστεί με σχεδόν διπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε σχέση με τους μη καπνιστές, και φαίνεται ότι η αύξηση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη. Η παχυσαρκία και ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζουν επίσης την ανάπτυξη της νόσου. Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λίπη, κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα φαίνεται πως ασκούν επιβλαβή δράση ⁽⁵⁾, όπως και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, ειδικά μεγαλύτερη των 30γρ. ανά ημέρα.

Ασθενείς με επεισόδια χρόνιας παγκρεατίτιδας, ειδικά μετά από μακροχρόνια κατάχρηση αλκοόλ, θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για ΠΚ. Αυτός ο κίνδυνος έχει υπολογιστεί σε μελέτες ακόμη και 13 φορές υψηλότερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ⁽⁵⁾. Ο σακχαρώδης διαβήτης αντίστοιχα φαίνεται να διπλασιάζει τον

κίνδυνο ΠΑΚΠ. Άλλωστε η πρωτοεμφάνισή του είναι σε κάποιες περιπτώσεις και πρόωμη εκδήλωση της νόσου. Τα ολοένα και αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας και ΣΔ σε νεότερες ηλικίες ίσως να εξηγεί σε ένα βαθμό και την αυξανόμενη επίπτωση του ΠΚ σε ηλικίες <30 ετών.

Έχει γίνει προσπάθεια να αναλυθεί και η μοριακή και γενετική βάση του ΠΑΚΠ. Έχουν αναγνωριστεί κληρονομικές γενετικές παραλλαγές που αυξάνουν την επιρρέπεια σε νόσο. Αυτές αφορούν κυρίως γονίδια επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού, όπως BRCA1, BRCA2 ⁽⁸⁾. Σποραδικές μεταλλάξεις σε γονίδια όπως τα KRAS, TP53, CDKN2A και SMAD4 παρατηρούνται επίσης συχνά στον καρκίνο του παγκρέατος. Αυτές παίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση και την εξέλιξη της νόσου. Ειδική μνεία πρέπει να γίνει και στο θετικό οικογενειακό ιστορικό, μιας και περίπου 5-10% των περιπτώσεων ΠΚ είναι οικογενείς. Οι κληρονομικές γενετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αφορούν στα γονίδια BRCA1, BRCA2, PALB2 και μεταλλάξεις που συνδέονται με κληρονομικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Lynch, το σύνδρομο Peutz-Jeghers ^(4,5,8).

1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΟΣΟΥ

Μια ολοκληρωμένη και συστηματική προσέγγιση είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση του καρκίνου του παγκρέατος. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος περιλαμβάνει την αρχική κλινική αξιολόγηση, εργαστηριακές εξετάσεις και απεικονιστικές μελέτες, ακολουθούμενες από την ιστολογική τεκμηρίωση της νόσου. Η παρουσίαση και συζήτηση του κάθε περιστατικού στα πλαίσια μιας διεπιστημονικής ομάδας διασφαλίζει τη βέλτιστη διαχείριση και θεραπευτικό σχεδιασμό.

Ασθενείς με ΠΚ, ειδικά στα αρχικά στάδια της νόσου, είναι ασυμπτωματικοί, καθιστώντας την έγκαιρη διάγνωση δύσκολη. Όταν τα συμπτώματα εμφανίζονται, είναι συνήθως μη ειδικά και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την εντόπιση του όγκου. Σε όγκους κεφαλής παγκρέατος, αλλά και περιλυκηθικούς όγκους, η εμφάνιση ικτέρου είναι ένα σύμπτωμα που θορυβεί τους ασθενείς και τους οδηγεί σε άμεση διερεύνηση. Λόγω της υπερχολερυθριναιμίας υπάρχει συνοδός υπέρχρωση ούρων, αποχρωματισμός κοπράνων και πιθανόν αίσθημα κνησμού ⁽²⁾. Άτυπα κοιλιακά άλγη, αδυναμία, απώλεια βάρους σώματος και ανορεξία είναι μερικά από τα μη ειδικά συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν υποκείμενη νόσο ⁽⁹⁾. Ειδικά η έντονη

επιγαστραλγία με αντανάκλαση στη ράχη μπορεί να υποδηλώνει διήθηση του κοιλιακού νευρικού πλέγματος και είναι ενδεικτική τοποπεριοχικά προχωρημένης νόσου. Τέλος, πρωτοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης ή απορρύθμιση ήδη υπάρχοντος ΣΔ μπορεί να είναι η πρώτη, ίσως και μόνη εκδήλωση ΠΑΚΠ σε σημαντικό ποσοστό ασθενών ⁽¹⁰⁾.

Ένας δομημένος διαγνωστικός αλγόριθμος είναι ζωτικής σημασίας για την έγκαιρη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου. Ξεκινώντας από το ιστορικό θα πρέπει να αναζητούνται πιθανοί παράγοντες κινδύνου, όπως π.χ. το κάπνισμα, το θετικό οικογενειακό ιστορικό ΠΚ, πρωτοεμφανιζόμενος ΣΔ ή και χρόνια παγκρεατίτιδα. Στη φυσική εξέταση, η παρουσία ικτέρου, καχεξίας, ψηλαφητών κοιλιακών μαζών θα πρέπει επίσης να διερευνάται. Ως τον εργαστηριακό έλεγχο, οι εξετάσεις είναι μη ειδικές. Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης και επηρεασμένη ηπατική βιοχημεία μπορεί να υποδηλώνουν απόφραξη των χοληφόρων ⁽¹¹⁾.

Το Ca19-9 είναι ένας καρκινικός δείκτης με μεγάλη σημασία τόσο στη διάγνωση, όσο και στην παρακολούθηση των ασθενών με ΠΚ. Η ευαισθησία του φαίνεται να κυμαίνεται σε ποσοστά 70-90% μεταξύ των μελετών, ενώ μεταβάλλεται ανάλογα και με το στάδιο της νόσου. Όσο πιο προχωρημένη είναι η νόσος, τόσο υψηλότερη είναι και η ευαισθησία του δείκτη ⁽¹²⁾. Η ειδικότητα του Ca 19-9 είναι επίσης μεταβλητή και κυμαίνεται από 68% έως 92% ⁽¹³⁾. Για τη βελτίωση της ειδικότητάς του, ο δείκτης συναξιολογείται και με τα απεικονιστικά ευρήματα. Το Ca19-9 έχει τέλος και προγνωστική αξία. Μείωση των επιπέδων του μετά από θεραπευτικούς χειρισμούς συνδέεται γενικά με ευνοϊκή ανταπόκριση, ενώ αύξησή τους μπορεί να υποδηλώνει πρόοδο ή υποτροπή της νόσου ⁽¹⁴⁾.

Ως προς την απεικονιστική διερεύνηση, οι διάφορες διαθέσιμες τεχνικές μπορούν να προσφέρουν επιμέρους διαγνωστικές πληροφορίες. Ο υπέρηχος, λόγω της ευρείας του διαθεσιμότητας και της μη επεμβατικής του φύσης, είναι συχνά η πρώτη εξέταση που διενεργείται. Αν και περιορισμένες σε αριθμό, μπορεί να δώσει κάποιες χρήσιμες πληροφορίες για την απόφραξη των χοληφόρων ή να ανιχνεύσει αδρά παγκρεατικές βλάβες. Η αξονική τομογραφία, ειδικά με ειδικό πρωτόκολλο παγκρεατογραφίας είναι η μέθοδος εκλογής για τη σταδιοποίηση της νόσου, τόσο τοπικά όσο και σε επίπεδο απομακρυσμένων μεταστάσεων ⁽¹⁵⁾. Παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες για το μέγεθος, τη θέση και την έκταση του όγκου, για τη συμμετοχή γειτονικών αγγειακών, αλλά και άλλων ιστικών δομών, καθώς και για πιθανή μεταστατική νόσο. Τόσο η MRI, όσο και η MRCP μπορούν επίσης να φανούν

χρήσιμες στο χαρακτηρισμό των παγκρεατικών βλαβών και την αξιολόγηση των χοληφόρων και παγκρεατικών πόρων. Αν και δεν είναι εξέταση εκλογής συχνά χρησιμοποιείται όταν τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας είναι ασαφή ⁽¹⁶⁾.

Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, χάρη και στη δυνατότητα που δίνει για λήψη υλικού προς ιστολογική / κυτταρολογική τεκμηρίωση, έχει πλέον καθιερωθεί για την πλήρη σταδιοποίηση ασθενών με παγκρεατικές βλάβες. Η κεφαλή του υπερήχου βοηθά στην αξιολόγηση πιθανής αγγειακής διήθησης από τον όγκο και πιθανής λεμφαδενοπάθειας. Επιπλέον όμως επιτρέπει μέσω FNA/FNB να λαμβάνεται υλικό για κυτταρολογική ή παθολογοανατομική εξέταση, καθώς και για μοριακό / γενετικό έλεγχο. Η λήψη δειγμάτων προς κυτταρολογικές και μοριακές δοκιμασίες όχι μόνο τεκμηριώνει τη διάγνωση, αλλά και τη μοριακή ταυτότητα της βλάβης, επιτρέποντας εφαρμογή πιο στοχευμένων θεραπειών ^(17,18).

Δύο ακόμη εργαλεία, που ωστόσο πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συγκεκριμένες ενδείξεις προς απάντηση συγκεκριμένων διαγνωστικών ερωτημάτων, είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-CT) και η λαπαροσκόπηση σταδιοποίησης. Το μεν PET-CT μπορεί να ανιχνεύσει απομακρυσμένες μεταστάσεις, αλλά και να αποσαφηνίσει τη φύση μη ειδικών βλαβών που φαίνονται στη λοιπή σταδιοποίηση, μελετώντας τη μεταβολική τους δραστηριότητα. Η δε λαπαροσκόπηση σταδιοποίησης μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με δυνητικά εξαιρεσιμη ή οριακά εξαιρεσιμη νόσο για την ανίχνευση μικρών περιτοναϊκών ή ηπατικών μεταστάσεων που δεν είναι ορατές στην απεικόνιση. Σε κάθε όμως περίπτωση, η διαχείριση κάθε ασθενούς, τόσο σε επίπεδο διάγνωσης, όσο και σε επίπεδο αντιμετώπισης και θεραπευτικών χειρισμών οφείλει να γίνεται σε επίπεδο ογκολογικού συμβουλίου, με σεβασμό στις συστάσεις αυτού.

1.5 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΣΗ ΚΑΙ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

Η κατανόηση της σταδιοποίησης και της εξαιρεσιμότητας του ΠΚ είναι ζωτικής σημασίας για το σχεδιασμό του κατάλληλου θεραπευτικού πλάνου και την πρόβλεψη της πρόγνωσης του ασθενούς. Η σταδιοποίηση του ΠΑΚΠ που παρατίθεται είναι η κατά TNM σταδιοποίηση της American Joint Cancer Committee (AJCC) (8th edition) [εικόνα 1] ⁽¹⁹⁾.

NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024

Pancreatic Adenocarcinoma

Table 1. Definitions for T, N, M

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

T	Primary Tumor	N	Regional Lymph Nodes
TX	Primary tumor cannot be assessed	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor	N0	No regional lymph node metastases
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	N1	Metastasis in one to three regional lymph nodes
		N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes
		M	Distant Metastasis
T1	Tumor ≤2 cm in greatest dimension	M0	No distant metastasis
T1a	Tumor ≤0.5 cm in greatest dimension	M1	Distant metastasis
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		

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

Εικόνα 1: National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma (Version3.2024). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf. Accessed August 7, 2024.⁽¹⁹⁾

Παρότι οι κατευθυντήριες οδηγίες κατά NCCN περιγράφουν αναλυτικά τα κριτήρια εξαιρεσιμότητας των παγκρεατικών όγκων [εικόνα 2]⁽¹⁹⁾, η τελική απόφαση εξαιρεσιμότητας της βλάβης κάθε ασθενούς πρέπει να αποφασίζεται σε επίπεδο ογκολογικού συμβουλίου ^(14,19,20). Ασθενείς με εξαιρεσίμη και οριακά εξαιρεσίμη νόσο έχουν υπό προϋποθέσεις τη δυνατότητα να οδηγηθούν στο χειρουργείο προς μια R0 εκτομή που μπορεί να τους προσφέρει την καλύτερη ευκαιρία για μακροπρόθεσμη επιβίωση. Αξιοσημείωτο είναι πως πλέον η αγγειακή συμμετοχή, τόσο αρτηριακή, όσο και φλεβική, δεν αποτελεί απόλυτη πια αντένδειξη για χειρουργική εκτομή. Οι εξελίξεις στις χειρουργικές τεχνικές, αλλά και στην περιεγχειρητική και μετεγχειρητική διαχείριση των ασθενών, έχει καταστήσει χειρουργεία με πιθανές αγγειακές αντικαταστάσεις εφικτά.

 National Comprehensive Cancer Network® NCCN Guidelines Version 3.2024 Pancreatic Adenocarcinoma		
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 (eg, 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).

Εικόνα 2: National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma (Version3.2024). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf. Accessed August 7, 2024.⁽¹⁹⁾

1.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΚ

Όπως ήδη αναφέρθηκε και παραπάνω, η διαχείριση κάθε ασθενούς με βλάβη στο παγκρεατικό παρέγχυμα οφείλει να γίνεται στα πλαίσια διεπιστημονικού συμβουλίου. Οι ασθενείς χρειάζεται να υποβληθούν στον αναγκαίο εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο προς ολοκλήρωση της σταδιοποίησής τους, σε τοπικό και συστηματικό επίπεδο.

1.6.1 Αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατικό ΠΚ

Περίπου 50-55% των ασθενών έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις τη στιγμή της διάγνωσης. Συχνότερα το ΠΑΚΠ μεθίσταται στο ήπαρ (90%), ενώ άλλες πιθανές θέσεις μετάστασης είναι οι λεμφαδένες (25%), οι πνεύμονες (25%), το περιτόναιο (20%) και τα οστά (10-15%) ⁽⁵⁾. Η θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος είναι αρκετά απαιτητική. Πρωταρχικοί στόχοι της θεραπείας είναι η παράταση της επιβίωσης, η ανακούφιση των συμπτωμάτων και η διατήρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ακολουθείται έτσι συστηματική θεραπεία και μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας ^(14,19). Το FOLFIRINOX είναι το χημειοθεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής, ειδικά σε ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση. Περιλαμβάνει συνδυασμό 5-φθοροουρακίλης, λευκοβορίνης, ιρινοτεκάνης και οξαλιπλατίνης. Έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε σύγκριση με τη

χορήγηση μόνο γεμισιταμπίνης ⁽²¹⁾. Ένα άλλο τυπικό σχήμα πρώτης γραμμής είναι ο συνδυασμός γεμισιταμπίνης και nab-paclitaxel. Αυτός ο συνδυασμός βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία με γεμισιταμπίνη και είναι πιο εύκολα ανεκτός από τους ασθενείς, σε σχέση με το πιο εντατικό σχήμα του FOLFIRINOX ⁽²²⁾. Πολλά υποσχόμενη φαίνεται να είναι σε ασθενείς με συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις σε BRCA1/2 και η θεραπεία με αναστολείς PARP, όπως η ολαπαρίμπη. Αυτοί οι αναστολείς εξασφαλίζουν παράταση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου μετά από αρχική θεραπεία με πλατίνα ⁽²³⁾. Πριν από οποιαδήποτε φαρμακευτική παρέμβαση στους ασθενείς με μεταστατική νόσο, πρέπει να εξασφαλίζεται η ποιότητα ζωής τους και ο έλεγχος των συμπτωμάτων τους. Στον τομέα διαχείρισης του πόνου οι επιλογές περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων οπιοειδή αναλγητικά, ή ακόμη και παρηγορική ακτινοθεραπεία. Ως προς τη θρέψη των ασθενών, χρειάζεται υποστήριξη της, ενώ επί παρουσίας ικτέρου απαιτείται αντιμετώπισή του είτε μέσω ERCP και τοποθέτησης stent, είτε μέσω διαδερμικής παροχέτευσης των χοληφόρων.

1.6.2 Αντιμετώπιση ασθενών με τοποπεριοχικά προχωρημένη νόσο

Όπως και σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, έτσι και σε αυτούς με τοποπεριοχικά προχωρημένη μη εξαιρεσιμη νόσο (~30-35% των ασθενών στη διάγνωση) ⁽⁵⁾, οι θεραπευτικοί στόχοι είναι παρόμοιοι. Περιλαμβάνουν τον έλεγχο της τοπικής ανάπτυξης του όγκου, την πρόληψη των μεταστάσεων, την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την παράταση της επιβίωσης των ασθενών. Παρόμοια είναι και τα διαθέσιμα θεραπευτικά εργαλεία. Η συστηματική θεραπεία είναι η πρώτη επιλογή με την επιλογή σχήματος (π.χ. FOLFIRINOX ή συνδυασμό γεμισιταμπίνης και nab-paclitaxel) να εξαρτάται από τη γενική κατάσταση του ασθενούς και τις πιθανές συννοσηρότητές του. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να εξεταστεί και το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χημειοακτινοθεραπείας. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της τοπικής ανάπτυξης του όγκου με ταυτόχρονη ανακούφιση από συμπτώματα και ειδικά από πόνο ⁽²⁴⁾. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SBRT) είναι μια επιπλέον επιλογή που περιλαμβάνει τη χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας σε λίγες συνεδρίες. Δρα πιο στοχευμένα στον όγκο, ελαχιστοποιώντας την έκθεση των γύρω ιστών και έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στον τοπικό έλεγχο της νόσου και την ανακούφιση των συμπτωμάτων ⁽²⁵⁾. Η εφαρμογή της τεχνικής Irreversible Electroporation (IRE) σε τοποπεριοχικά προχωρημένους όγκους μπορεί

να είναι ασφαλής και να βελτιώσει την επιβίωση. Μέσω κατάλληλου ηλεκτροδίου εκπέμπεται μη θερμική ηλεκτρική ενέργεια που αποσταθεροποιεί την κυτταρική μεμβράνη και οδηγεί στην κυτταρική απόπτωση. Παρόλα αυτά, λόγω ανησυχιών για πιθανές της επιπλοκές και τεχνικά ζητήματα στην εφαρμογή της, δεν περιλαμβάνεται ακόμη στον επίσημο θεραπευτικό αλγόριθμο των NCCN κατευθυντήριων οδηγιών ⁽¹⁹⁾. Και σε αυτούς τους ασθενείς τα παρηγορικά μέτρα υποστήριξης θρέψης, διαχείρισης πόνου και ελέγχου συμπτωμάτων είναι ζωτικής σημασίας.

1.6.3 Αντιμετώπιση ασθενών με εξαιρεσίμη και οριακά εξαιρεσίμη νόσο

Τελευταία κατηγορία ασθενών είναι αυτοί με εξαιρεσίμη και οριακά εξαιρεσίμη νόσο, όπως αυτή ορίστηκε με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα [βλέπε εικόνα 2 / παράγραφος 1.5]. Για αυτούς η χειρουργική εκτομή είναι υπό προϋποθέσεις εφικτή, παρέχοντας τους έτσι την καλύτερη ευκαιρία για μακροπρόθεσμη επιβίωση. Δυστυχώς, λόγω της απουσίας αποτελεσματικής μεθόδου προσυμπτωματικού ελέγχου, αλλά και της καθυστερημένης εμφάνισης συμπτωμάτων, μόλις 10-15% των ασθενών ανήκουν σε αυτή την κατηγορία κατά τη διάγνωση ⁽⁵⁾. Σε ασθενείς επομένως με εξαιρεσίμη και οριακά εξαιρεσίμη νόσο, οι θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν τη χειρουργική εκτομή, τη χημειοθεραπεία και πιθανόν την ακτινοθεραπεία, με βάση τα τοπικά χαρακτηριστικά του όγκου και τη συνολική γενική κατάσταση του ασθενούς. Η θεραπευτική απόφαση για τον εκάστοτε ασθενή θα πρέπει να λαμβάνεται στα πλαίσια ογκολογικού συμβουλίου, όπως έχει ήδη τονιστεί επανειλημμένα.

1.6.4 Ο ρόλος της χειρουργικής εκτομής

Για ασθενείς με παγκρεατικούς όγκους η χειρουργική εκτομή είναι η μόνη δυνητικά θεραπευτική οδός. Στόχος του χειρουργείου είναι μια ογκολογική R0 εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου μαζί με τους περιοχικούς λεμφαδένες. Ο παλαιότερος προβληματισμός που συνδεόταν με την παγκρεατική χειρουργική και αφορούσε στα πολύ υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας έχει πλέον μετριαστεί. Ειδικά σε εξειδικευμένα κέντρα η μετεγχειρητική θνησιμότητα έχει μειωθεί <5% ⁽¹⁹⁾. Το είδος της χειρουργικής εκτομής εξαρτάται κυρίως από τη θέση της βλάβης και αδρά περιλαμβάνει την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (ΠΔΕ) - επέμβαση κατά Whipple για όγκους κεφαλής παγκρέατος και περιλυκηθικούς όγκους και την περιφερική παγκρεατεκτομή με en block σπληνεκτομή για όγκους

σώματος και ουράς παγκρέατος. Αναλυτικότερη περιγραφή των παγκρεατεκτομών ακολουθεί στο κεφάλαιο 2.

Παλαιότερα, η στενή γειτνίαση μιας παγκρεατικής βλάβης με τις πέριξ αγγειακές δομές αποτελούσε απόλυτη τροχοπέδη στη διενέργεια χειρουργείου και οι ασθενείς οδηγούνταν αδιακρίτως προς ογκολογικούς χειρισμούς. Σήμερα όμως, οι αποφάσεις λαμβάνονται εξατομικευμένα. Έτσι, χάρη στις εξελίξεις των χειρουργικών τεχνικών υπάρχει η δυνατότητα σε εξειδικευμένα κέντρα αγγειακών ανακατασκευών σε ασθενείς με οριακά εξαιρέσιμους όγκους, ώστε να επιτευχθεί τελικά μια R0 εκτομή. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN ⁽¹⁹⁾ συστήνουν την εξατομικευμένη διαχείριση κάθε ασθενούς στα πλαίσια ογκολογικού συμβουλίου. Σε αυτές τις διεπιστημονικές ομάδες, η επιλογή κάποιου ασθενούς για χειρουργείο πρέπει να βασίζεται στη δυνατότητα επίτευξης μιας R0 εκτομής. Ασθενείς με οριακά εξαιρέσιμες βλάβες που θα χαρακτηριστούν από τη διεπιστημονική ομάδα ως αυξημένου κίνδυνου για ατελή εκτομή και θετικά χειρουργικά όρια δεν θεωρούνται καλοί υποψήφιοι για τη διενέργεια χειρουργείου. Αντίθετα, παραπέμπονται προς νεοεπικουρικούς χειρισμούς με στόχο την υποσταδιοποίηση της βλάβης και εν τέλει μια ασφαλέστερη εκτομή ⁽¹⁹⁾.

1.6.5 Ο ρόλος των επικουρικών χειρισμών

Λόγω των πολύ υψηλών ποσοστών υποτροπής της νόσου, ακόμη και μετά από μια R0 εκτομή, η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας φαίνεται ότι βελτιώνει τα ποσοστά επιβίωσης ^(19, 26). Η γεμισιταμίνη και η γκαμπεσιταμίνη είναι δύο συχνά χρησιμοποιούμενοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες στους επικουρικούς χειρισμούς. Αξίζει να τονιστεί ότι μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν καταφέρει να αναδείξουν ανωτερότητα στη χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοακτινοθεραπείας σε σύγκριση με τη χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας ⁽¹⁹⁾. Η χορήγηση τέλος επικουρικής ακτινοθεραπείας μπορεί να εξεταστεί σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, ειδικά αν υπάρχει υψηλός κίνδυνος τοπικής υποτροπής, αν και η ευρεία χρήση της παραμένει αμφιλεγόμενη. Συνοψίζοντας λοιπόν, η καθιερωμένη προσέγγιση ασθενών με εξαιρέσιμη νόσο περιλαμβάνει τη χειρουργική εκτομή και την επικουρική χημειοθεραπεία με διάμεση επιβίωση 20,1 έως 23.6 μήνες ⁽¹⁹⁾.

1.6.6 Ο ρόλος της νεοεπικουρικής θεραπείας

Οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε οριακά εξαιρεσίμη νόσο επικεντρώνονται στην εφαρμογή νεοεπικουρικών χειρισμών για βελτίωση της μέσης επιβίωσης. Και σε ασθενείς όμως με εξαιρεσίμη νόσο, η νεοεπικουρική θεραπεία έχει μερικές φορές θέση, ειδικά σε εκείνους με χαρακτηριστικά νόσου υψηλού κινδύνου. Η εφαρμογή της έχει αρκετά δυνητικά οφέλη. Μπορεί να οδηγήσει σε υποσταδιοποίηση όγκων με αποτέλεσμα να γίνει μια R0 εκτομή τεχνικά εφικτή, να χαρακτηρίσει σε κάποιο βαθμό τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου, ώστε η επιλογή ασθενών προς χειρουργείο να είναι αποτελεσματικότερη, αλλά και να αντιμετωπίσει πρωιμότερα τις πιθανές μικρομεταστάσεις που δεν φαίνονται στις απεικονίσεις. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι η χειρουργική εκτομή μετά από εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας είναι ασφαλής ⁽¹⁹⁾.

Τα συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται νεοεπικουρικά είναι το FOLFIRINOX ή ο συνδυασμός γεμισιταμίνης και nab-paclitaxel ⁽²⁰⁾. Σε ορισμένες περιπτώσεις η χημειοθεραπεία μπορεί νεοεπικουρικά να συνδυαστεί και με ακτινοθεραπεία ⁽²⁷⁾. Κατά τη διάρκειά της οι ασθενείς παραμένουν υπό στενή επιτήρηση για ανίχνευση τυχόν παρενεργειών από την εφαρμογή της, αλλά και σημείων προόδου νόσου. Μετά το πέρας της υποβάλλονται σε επανασταδιοποίηση. Αξιολογείται έτσι η ανταπόκριση του όγκου στους ογκολογικούς χειρισμούς και κατά συνέπεια η δυνατότητα χειρουργικής εκτομής. Εφόσον η χειρουργική εκτομή κριθεί εφικτή, αυτή διενεργείται με βάση τις ίδιες αρχές όπως και σε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία ⁽²⁸⁾. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να μπορούν να υποστηρίξουν την εφαρμογή επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία και εν τέλει χειρουργήθηκαν. Η κοινή παραδοχή είναι ότι οι ανωτέρω ασθενείς ίσως είναι υποψήφιοι για συμπληρωματικούς χειρισμούς, απόφαση που όμως θα είναι εξατομικευμένη και θα λαμβάνεται σε επίπεδο ογκολογικού συμβουλίου. Αν εν τέλει αποφασιστεί η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας, στην επιλογή του χορηγούμενου σχήματος λαμβάνεται υπόψιν η ανταπόκριση του όγκου στο σχήμα που δόθηκε νεοεπικουρικά, η γενική κατάσταση του ασθενούς, αλλά και η ανοχή του ασθενούς. Ιδανικά, η επικουρική χημειοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εντός 12 εβδομάδων από το χειρουργείο, με την προϋπόθεση ότι έχουν αναρρώσει επαρκώς από αυτό και δεν υπάρχουν ενδείξεις υποτροπής ή μεταστατικής νόσου ⁽¹⁹⁾.

1.6.7 Επιτήρηση ασθενών

Παρότι υπάρχουν λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στο ρόλο της επιτήρησης των ασθενών με ιστορικό εξαιρεθέντος παγκρεατικού καρκίνου, η παραδοχή είναι ότι όσο πιο πρώιμα ανιχνευτεί μια υποτροπή, τόσο πιο άμεσα οι ασθενείς θα μπορέσουν να υποβληθούν σε θεραπευτικούς χειρισμούς ή ακόμη να συμμετάσχουν σε πειραματικά πρωτόκολλα ⁽¹⁹⁾. Η επιτήρηση περιλαμβάνει φυσική εξέταση του ασθενούς, εκτίμηση των επιπέδων των καρκινικών δεικτών και ιδίως του Ca 19-9, καθώς και απεικονιστικές μελέτες. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται κάθε 3-6 μήνες τα δύο πρώτα χρόνια μετά την επέμβαση, καθώς αυτή είναι η περίοδος με τον υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής. Μετά τα δύο χρόνια, η παρακολούθηση μπορεί να γίνεται κάθε 6-12 μήνες, ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου και τη συνολική κατάσταση του ασθενούς ⁽¹⁴⁾.

1.7 ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΝΟΣΟΥ

Το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα είναι μια από τις θανατηφόρες κακοήθειες. Χαρακτηρίζεται τυπικά από καθυστερημένη διάγνωση, επιθετική βιολογική συμπεριφορά και περιορισμό στις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Παρά την πρόοδο τόσο στον τομέα της ογκολογίας, όσο και της χειρουργικής, η διάγνωση και αντιμετώπισή του αποτελεί μια πρόκληση. Η απουσία αξιόπιστων εργαλείων προσυμπτωματικού ελέγχου και η καθυστερημένη εκδήλωση συμπτωμάτων καθιστά την έγκαιρη ανίχνευση πολύ δύσκολη ⁽²⁹⁾. Μια ακόμη σημαντική πρόκληση είναι η επιθετική βιολογία του ΠΑΚΠ, με τάση για πρόωρη μετάσταση. Το μικροπεριβάλλον του όγκου χαρακτηρίζεται από πλούσιο στρώμα που και προάγει την ανάπτυξη του όγκου, αλλά και παρεμποδίζει τη δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και καθιστά την ανοσοθεραπεία αναποτελεσματική σαν επιλογή ⁽⁹⁾. Σε γενετικό επίπεδο, το ΠΑΚΠ χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια με αποτέλεσμα να επιβιώνουν ανθεκτικοί κλώνοι. Όπως ήδη αναφέρθηκε η χειρουργική εκτομή προσφέρει την καλύτερη ευκαιρία για μακροπρόθεσμη επιβίωση. Ωστόσο, μόνο το 10-15% των ασθενών διαγιγνώσκονται με εξαιρεσίμη νόσο, ενώ ακόμη και αυτοί που θα χειρουργηθούν έχουν υψηλά ποσοστά υποτροπής. Σύμφωνα με τους Winer et al., αυτά κυμαίνονται γύρω στο 65,6% με την πλειοψηφία των υποτροπών να συμβαίνει μέσα στα δύο πρώτα χρόνια μετά το χειρουργείο ⁽²⁸⁾. Αυτό πιθανά υπογραμμίζει την

ανάγκη για επικουρική θεραπεία. Οι ασθενείς τέλος με οριακά εξαιρεσιμη νόσο συνιστούν μια ιδιαίτερη κατηγορία. Η διαχείρισή τους απαιτεί μεγάλη προσοχή, μιας και η μεν επιλογή νεοεπικουρικής θεραπείας έναντι του χειρουργείου ενέχει τον κίνδυνο μη ανταπόκρισης και προόδου νόσου, ενώ το δε απευθείας χειρουργείο μπορεί να είναι τεχνικά δύσκολο, με αρκετές επιπλοκές ώστε να επιτευχθούν ογκολογικά αποδεκτά όρια, ή ακόμη και να κριθεί διεγχειρητικά ως ανέφικτο.

Η 5ετής επιβίωση ασθενών με ΠΑΚΠ είναι γύρω στο 10% για όλα τα στάδια συνδυαστικά ⁽³⁰⁾. Όπως είναι αναμενόμενο, το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες. Αύξηση του κατά τη διάγνωση ισοδυναμεί με σημαντική πτώση της πενταετούς επιβίωσης των ασθενών. Ενδεικτικά, ενώ η 5ετής επιβίωση σε ασθενείς σταδίου ΙΑ είναι 14-30% και 12-25% σε ΙΒ, όσο υπάρχει πρόοδος νόσου τοπικά, αλλά και συστηματικά αυτή μειώνεται (στάδιο ΙΙΙ $\Leftrightarrow$ 3-6 % 5ετής επιβίωση, στάδιο ΙV $\Leftrightarrow$ 1-3% 5ετής επιβίωση) ^(1,31,32). Ακόμη και μετά από μια ογκολογικά αποτελεσματική R0 εκτομή, τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης παραμένουν σχετικά χαμηλά (~20-30%) ⁽³³⁾. Ίσως βέβαια βελτιώνονται μετά και την προσθήκη επικουρικής χημειοθεραπείας με FOLFIRINOX, με τα ποσοστά να ανέρχονται στο 40% σε επιλεγμένους ασθενείς ⁽²⁵⁾.

Για ασθενείς με τοποπεριοχικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΠΚ η πρόγνωση είναι πολύ χειρότερη. Η διάμεση επιβίωση για τοπικά προχωρημένη νόσο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία είναι περίπου 12-18 μήνες, ενώ για μεταστατική νόσο είναι μικρότερη από 12 μήνες ⁽¹¹⁾.

Κεφάλαιο 2

2. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο τομέας της παγκρεατικής χειρουργικής υπήρξε ανέκαθεν εξαιρετικά απαιτητικός, με ιδιαίτερα πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις, τόσο τεχνικά, όσο και ως προς την περιεγχειρητική και μετεγχειρητική διαχείριση των ασθενών. Κοιτώντας κανείς αναδρομικά την ιστορία της εξέλιξής της από το σχεδόν ανέφικτο, στο πλέον καθιερωμένο και εδραιωμένο. Στην πορεία των ετών επετεύχθη μείωση της θνησιμότητας από το 30% του παρελθόντος, στα αποδεκτά ποσοστά του σήμερα που κυμαίνονται <2% σε εξειδικευμένα κέντρα. Έτσι, χάρη στις επίμονες προσπάθειες πρωτοπόρων χειρουργών, πλέον δε μιλάμε μόνο για επιβίωση από την παγκρεατεκτομή και τις επιπλοκές της, αλλά για επιβίωση από τον παγκρεατικό καρκίνο. Αν και οι ίδιες οι επεμβάσεις είναι πιθανό να παραμείνουν σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητες, το μέλλον της παγκρεατικής χειρουργικής έγκειται στο πώς, το πότε και σε ποιόν θα εφαρμοστούν ⁽³⁴⁾. Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας αναλυτικότερα θα περιγραφούν μόνο οι τεχνικές που αφορούν παγκρεατεκτομές για βλάβες στην κεφαλή του παγκρέατος.

2.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΟΡΟΣΗΜΑ ΤΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Πριν από το 19^ο αιώνα, η σπλαγγνική χειρουργική βρισκόταν σε πολύ πρώιμα στάδια. Η διενέργεια οποιουδήποτε χειρουργείου στην κοιλία ήταν όχι μόνο ασυνήθιστη, αλλά αποθαρρυνόταν, μιας και μόνο η διάνοιξη της κοιλίας σχεδόν ισοδυναμούσε με θάνατο ⁽³⁴⁾. Όσοι εφάρμοζαν χειρουργικές τεχνικές θεωρούνταν τεχνίτες και επουδενί ισάξιοι των λοιπών ιατρών της εποχής. Στην Ευρώπη μάλιστα ήταν οργανωμένοι σε συντεχνίες με κουρείς και η εκπαίδευσή τους γινόταν μέσω του θεσμού της μαθητείας ^(34,35). Όλα αυτά ήρθαν να αλλάξουν το 19^ο αιώνα, οπότε και άρχισαν να αναπτύσσονται οι αρχές της αναισθησίας και της αντισηψίας. Αυτές οι εξελίξεις άρχισαν να καθιερώνουν τη Χειρουργική σαν μια περίπλοκη ιατρική

επιστήμη, ικανή για τα απαιτητικά χειρουργεία των κοιλιακών σπλάγχχνων, συμπεριλαμβανομένου και του παγκρέατος.

Η πρώτη εφαρμογή αναισθησίας με αιθέρα χρονολογείται το 1842 από έναν Γεωργιανό χειρουργό ονόματι Crawford W. Long. Ωστόσο, μόλις το 1846 άρχισε να εδραιώνεται μετά από τη διάσημη επίδειξη της τεχνικής από τον William T. G. Morton στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης ⁽³⁶⁾. Η χορήγηση αναισθησίας εξασφάλιζε στους χειρουργούς χειρουργικό χρόνο χωρίς την ταλαιπωρία του ασθενούς, με αποτέλεσμα να μπορούν εφαρμόσουν σχολαστικά περίπλοκες επεμβάσεις. Δυστυχώς όμως, τα ποσοστά θνησιμότητας παρέμεναν εξαιρετικά υψηλά (>50%), εξαιτίας κυρίως των μετεγχειρητικών λοιμώξεων τραύματος. Η πρωτοποριακή δημοσίευση του Joseph Lister το 1867 σχετικά με χειρουργική αντισηψία έμελλε να θέσει τις βάσεις σε αυτό τον τομέα. Μέχρι την πρώτη δεκαετία του 20^{ου} αιώνα οι τεχνικές του Lister, σε μια πιο βελτιωμένη βέβαια εκδοχή τους, παγιώθηκαν και μείωσαν δραματικά τα ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας ⁽³⁷⁾.

Για την ανάπτυξη της παγκρεατικής χειρουργικής βασική προϋπόθεση υπήρξε η αναγνώριση παθολογίας στο όργανο. Πρώτες περιγραφές έρχονται το 1761 από τον Giovanni Battista Morgagni που περιέγραψε παρουσία ινώδους σκληρίας - “scirrhus” – στο παγκρεατικό παρέγχυμα πτωματικών παρασκευασμάτων. Αυτό ίσως και να ήταν η πρώτη αναγνώριση παγκρεατικών όγκων ή αλλοιώσεων χρόνιας παγκρεατίτιδας στην ιστορία. Η πρώτη μικροσκοπική τεκμηρίωση ΠΑΚΠ ήρθε μόλις το 1858 από τον Jacob M. Da Costa, βοηθώντας έτσι στην αναγνώριση του ΠΚ ως νοσολογική οντότητα ⁽³⁴⁾. Η αναγνώριση επομένως του παγκρεατικού καρκίνου «γέννησε» και την ανάγκη χειρουργικής εκτομής του.

Ήδη από νωρίς αναγνωρίστηκαν οι δυσκολίες αυτής της εκτομής. Ο πολωνός χειρουργός Johann von Mikulicz-Radecki ανέλυσε σε μια δημοσίευσή του το 1903 τις προκλήσεις της παγκρεατικής χειρουργικής εξηγώντας έτσι και την καθυστέρηση στην πρόοδό της. Εστίασε σε τρεις κύριους φραγμούς, την ανατομική θέση του παγκρέατος και τις γειτνιάζουσες δομές του, τη δυσκολία έγκαιρης διάγνωσης της νόσου σε εξαιρετικό στάδιο και την υψηλή θνησιμότητα που ενέχει το χειρουργείο λόγω έλλειψης των κατάλληλων τεχνικών περιεγχειρητικής και μετεγχειρητικής φροντίδας ⁽³⁸⁾.

Η εφαρμογή ανακουφιστικών χειρουργείων παροχέτευσης της χοληδόχου κύστης και του χοληφόρου δέντρου έφερε μια εξοικείωση με τη χειρουργική των

χοληφόρων και τις αναστομώσεις της, που στη συνέχεια θα ήταν αναγκαίες για τις παγκρεατεκτομές. Η πρώτη χειρουργική χολοκυστοστομία διενεργήθηκε το 1878 από τον James Marion Sims και παρότι η ασθενής εν τέλει κατέληξε λόγω αιμορραγίας, το χειρουργείο θεωρήθηκε επιτυχές ως προς τις αρχές του. Έτσι, το 1880 ο Alexander von Winiwarter αποπειράθηκε την πρώτη χολοπεπτική παράκαμψη αναστομώνοντας τη χοληδόχο κύστη με το έντερο. Αν και η αρχική προσπάθεια υπήρξε ανεπιτυχής λόγω επιπλοκών, εν τέλει ανέπτυξε μια λειτουργική χολοκυστονηστιδική αναστόμωση ⁽³⁴⁾. Ο Ambrose Monprofit περιέγραψε τέλος το 1904 την πρώτη RNY χολοκυστονηστιδική αναστόμωση. Στο σύνολό τους οι εξελίξεις στις χολοπεπτικές αναστομώσεις οδήγησαν και σε πρόοδο στις παγκρεατεκτομές.

2.3 ΠΑΓΚΡΕΑΤΕΚΤΟΜΕΣ ΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ – ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ

Οι πρώτες προσπάθειες εκτομής παγκρεατικών όγκων αποτελούν ορόσημα της παγκρεατικής χειρουργικής που βοήθησαν στην περαιτέρω εξέλιξή της. Το είδος της παγκρεατεκτομής που θα εφαρμοστεί εξαρτάται κατά βάση από την εντόπιση της βλάβης. Ο πίνακας της εικόνας 3⁽³⁴⁾ συνοψίζει τα σημαντικότερα ορόσημα στην εξέλιξη των παγκρεατεκτομών.

Landmark pancreatic resections				
Year	Surgeon	Place	Procedure	Notes
1882	Friedrich Trendelenburg	Bonn, Germany	DP and splenectomy	First anatomical solid tumor resection
1898	Alessandro Codivilla	Imola, Italy	One-stage partial PD	First attempted radical PD, unsuccessful
1898	William Halsted	Baltimore, USA	Transduodenal excision	First local periampullary tumor excision
1909	Walther Kausch	Berlin, Germany	Two-stage partial PD	First successful partial PD
1914	Georg Hirschel	Heidelberg, Germany	One-stage partial PD	First successful one-stage partial PD
1929	Roscoe Graham	Toronto, Canada	Enucleation	First neuroendocrine tumor resection
1934	Allen Whipple	New York, USA	Two-stage PD	First anatomical PD (ampullary carcinoma)
1937	Alexander Brunschwig	New York, USA	Two-stage PD	First anatomical PD for PDAC
1940	Allen Whipple	New York, USA	One-stage anatomic PD	First one-stage anatomical PD
1942	Kenneth Watson	Surrey, England	Two-stage PPPD	First PPPD
1978	Traverso & Longmire	Los Angeles, USA	One-stage PPPD	Reintroduction and popularization of PPPD
1994	Gagner & Pomp	Montreal, Canada	Laparoscopic PD	First laparoscopic pancreatic resection
2003	Giulianotti <i>et al.</i>	Grosseto, Italy	Robot-assisted lap PD	First robotic pancreatic resection

DP, distal pancreatectomy; PD, pancreaticoduodenectomy; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; PPPD, pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy.

Εικόνα 3: Adapted from: Griffin JF et al. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chinese journal of cancer research* = *Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2015;27(4):332-348. doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07> ⁽³⁴⁾

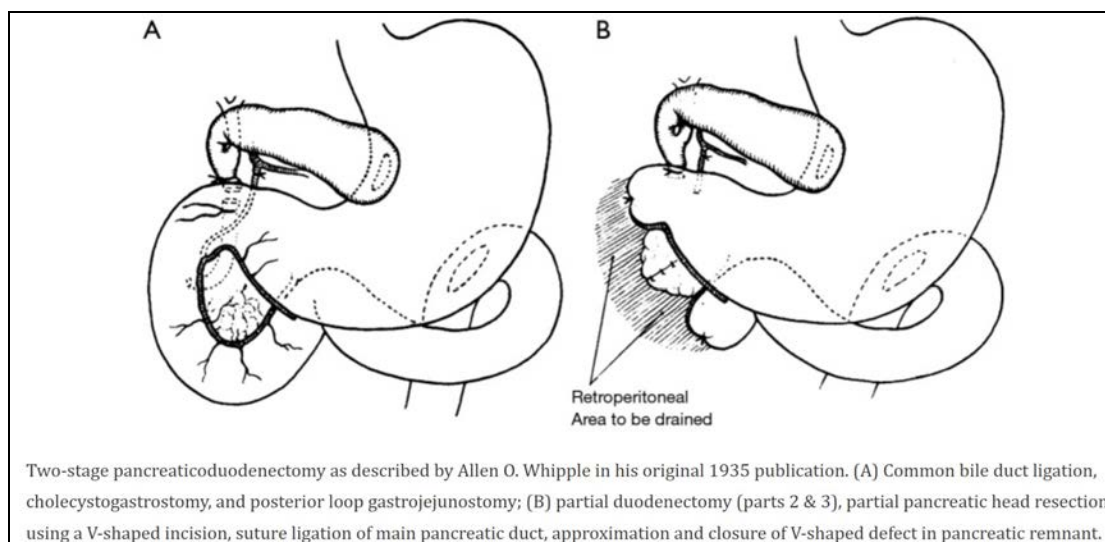
Ήδη από νωρίς οι χειρουργοί της εποχής, όπως ο Nicolas Senn είχαν αναγνωρίσει ότι οι πιο ιδανικές συνθήκες εκτομής αφορούσαν όγκους στην ουρά του παγκρέατος. Η ευκολότερη πρόσβαση στη βλάβη και εκτομή αυτής χωρίς ανάγκη για περίπλοκες ανακατασκευές και αναστομώσεις καθιστούσε τις βλάβες στην ουρά ιδανικούς υποψηφίους για τις πρώτες απόπειρες εκτομής. Έτσι, το 1882 καταγράφεται η πρώτη περιφερική παγκρεατεκτομή από τον Friedrich Trendelenburg. Παρότι η επέμβαση ήταν τεχνικά επιτυχής, ο ασθενής πέθανε μερικές εβδομάδες αργότερα από αναπνευστική ανεπάρκεια.

Στο τέλος του 19^{ου} αιώνα κάνουν την εμφάνισή τους και οι πρώτες αν και περιορισμένες προσπάθειες για εκτομή βλαβών στην κεφαλή του οργάνου. Από αυτές αξιοσημείωτες είναι η εκπυρήνιση μιας βλάβης στην κεφαλή από τον Giuseppe Ruggi το 1889 και μια μερική εκτομή της παγκρεατικής κεφαλής από τον Domenico Biondi το 1894.

Ο Alessandro Codivilla, αν και περισσότερο γνωστός για τη συνεισφορά του στην ορθοπεδική χειρουργική, επιχείρησε την πρώτη καταγεγραμμένη μερική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή το 1898, με τον ασθενή όμως να καταλήγει 21 ημέρες μετά το χειρουργείο. Μόλις πέντε ημέρες μετά την προσπάθεια του Codivilla στην Ιταλία, ο William Stewart Halsted στο νοσοκομείο Johns Hopkins πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχημένη εκτομή ενός περιλυκηθικού καρκίνου. Μέσω μιας διαδωδεκαδακτυλικής προσέγγισης, ο Halsted προχώρησε σε en block εκτομή της βλάβης, τμήματος του δωδεκαδακτύλου και του παρακείμενου παγκρέατος και χοληδόχου πόρου, αλλά και χολοκυστεκτομή. Έπειτα αποκατέστησε τη συνέχεια του χοληδόχου πόρου και του παγκρέατος στο εναπομείναν δωδεκαδάκτυλο. Ήταν ο πρώτος ασθενής που επιβίωσε από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, αλλά εν τέλει κατέληξε από υποτροπή της νόσου. Αυτές οι προσπάθειες, αν και πολύ πρώιμες έθεσαν τα θεμέλια για την ανάπτυξη πιο προηγμένων και επιτυχημένων χειρουργικών επεμβάσεων παγκρέατος τον 20ο αιώνα (34,39).

Η παγκρεατική χειρουργική και ιδίως η αντιμετώπιση όγκων στην κεφαλή του παγκρέατος και περιλυκηθικών όγκων είναι συνυφασμένη με το έργο του Allen Oldfather Whipple, από τον οποίον άλλωστε πήρε και το όνομά της η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Το 1935, ο Allen Oldfather Whipple πραγματοποίησε μια ριζοσπαστική δημοσίευση με τίτλο «*Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater*». Σε αυτή περιέγραφε μια τεχνική δύο σταδίων, όπως αυτή

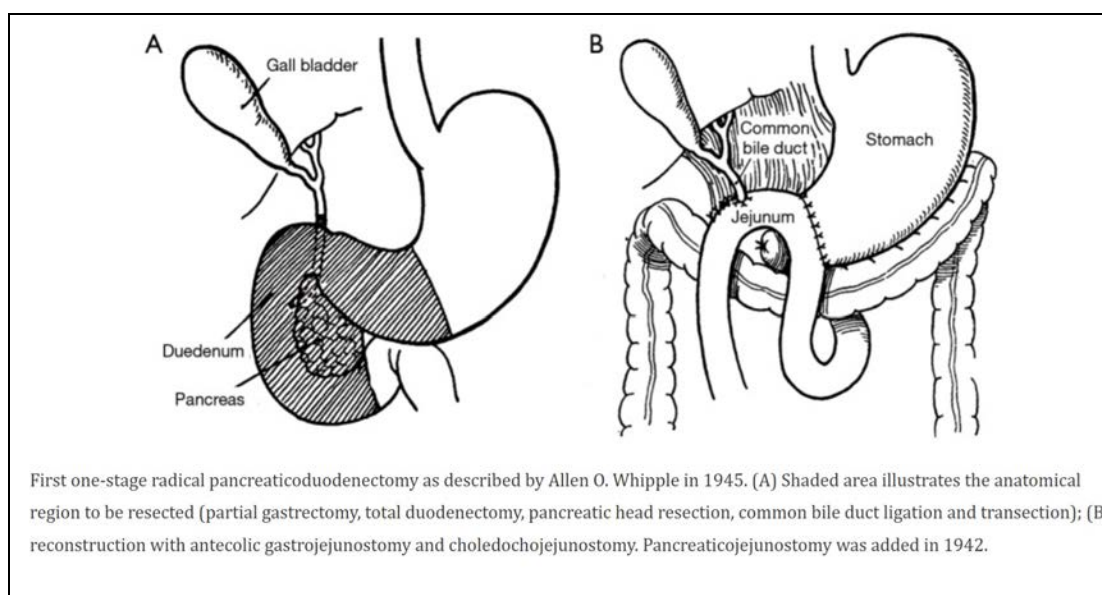
φαίνεται στην εικόνα 4. Το πρώτο στάδιο περιλάμβανε απολίνωση του ΚΧΠ, μια χολοκυστογαστρική αναστόμωση και μια οπίσθια γαστρονηστιδική αναστόμωση. Στο δεύτερο στάδιο, περίπου τέσσερις εβδομάδες αργότερα, ακολουθούσε μερική εκτομή του δωδεκαδακτύλου, μαζί με τμήμα της παγκρεατικής κεφαλής, απολίνωση του εναπομείναντος παγκρεατικού πόρου και συρραφή του παγκρεατικού κολοβώματος (34,39). Χωρίζοντας την τεχνική του σε δύο στάδια, ο Whipple απέβλεπε στην ελαχιστοποίηση του αιμορραγικού κινδύνου λόγω της παρατεταμένης χολόστασης. Το 1937, ο Alexander Brunschwig στο Σικάγο, ήταν ο πρώτος που εφάρμοσε την τεχνική δύο σταδίων του Whipple για πορογενές αδενοκαρκίνωμα κεφαλής παγκρέατος.



Εικόνα 4: Adapted from: Griffin JF et al. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2015;27(4):332-348. doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07> ⁽³⁴⁾

Σύντομα μετά την περιγραφή της τεχνικής δύο σταδίων, ο Allen Whipple παρατήρησε την παλινδρόμηση γαστρικών οξέων στα χοληφόρα μέσω της χολοκυστογαστρικής αναστόμωσης, προκαλώντας επεισόδια χολαγγειίτιδας στους ασθενείς. Παράλληλα, οι εξελίξεις στην περιεγχειρητική φροντίδα των ασθενών, η δυνατότητα διεγχειρητικών μεταγγίσεων και η εισαγωγή της βιταμίνης K στην κλινική πράξη μετρίασαν τον αιμορραγικό κίνδυνο των ασθενών και την ανάγκη για τεχνική δύο σταδίων. Έτσι, το 1940 ο Allen Whipple πρωτοπόρησε για μια ακόμη φορά και εφάρμοσε την τεχνική ενός σταδίου σε έναν μη ικτερικό ασθενή. Για την ιστορία, αξίζει να σημειωθεί ότι η εν λόγω ασθενής χειρουργήθηκε για έλκος στον πυλωρό του στομάχου. Διεγχειρητικά όμως, ο Whipple διαπίστωσε την παρουσία

εξεργασίας με εντόπιση στην κεφαλή του παγκρέατος. Επειδή η ασθενής δεν ήταν ικτερική, ο πρωτοπόρος αυτός χειρουργός προχώρησε σχεδόν αυθόρμητα σε ένα νέο χειρουργικό πλάνο που ολοκληρώθηκε σε ένα χρόνο. Για να το πετύχει αυτό επέκτεινε τη συνήθη en bloc εκτομή ώστε να περιλαμβάνει το περιφερικό τμήμα του στομάχου, ολόκληρο το δωδεκαδάκτυλο και την παγκρεατική κεφαλή. Προέβη σε διατομή του ΚΧΠ και εν συνεχεία σε χοληδοχονηστιδική και τη γαστρονηστιδική αναστόμωση. Στο παγκρεατικό κολόβωμα έγινε συρραφή και απολίνωση του παγκρεατικού πόρου αλλά και του ίδιου του κολοβώματος (εικόνα 5), μιας και ο Whipple ήταν αρχικά ενάντια στις παγκρεατονηστιδικές αναστομώσεις. Δεδομένα ωστόσο άλλων ερευνητών που έδειχναν ταχεία επιθηλιοποίηση των παγκρεατικών αναστομώσεων εντός 24-48 ωρών, σε συνδυασμό με επιτυχημένες παγκρεατικές αναστομώσεις άλλων χειρουργών, οδήγησαν τον Allen Whipple σε μια ακόμη αναθεώρηση της τεχνικής του. Έτσι, το 1942 πρόσθεσε και την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση στο χειρουργείο του με τεχνική «duct to mucosa».



Εικόνα 5: Adapted from: Griffin JF et al. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chinese journal of cancer research* = *Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2015;27(4):332-348. doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07> ⁽³⁴⁾

Η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή κατά Whipple - επέμβαση Whipple - κλασσική Whipple, υπήρξε για αρκετά χρόνια η χειρουργική επέμβαση εκλογής για βλάβες της παγκρεατικής κεφαλής και περιλυκητικούς όγκους. Το 1978 ωστόσο, η κλασσική Whipple άρχισε να χάνει την κυριαρχία της από την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του πυλωρού (PPPD: pylorus-

preserving pancreaticoduodenectomy) των Traverso και Longmire. Η PPPD τεχνική στόχευε στην πρόληψη των επιπλοκών που σχετίζονταν με τη γαστρεκτομή και ιδίως της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης^(34,39,40).

Όπως είναι αναμενόμενο, στην πορεία των ετών έχει υπάρξει μεγάλη αντιπαράθεση για το ποια από τις δύο τεχνικές είναι ανώτερη, με τα αποτελέσματα των μελετών να είναι αντιφατικά. Ενδεικτικά, μια συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση του 2011 καταλήγει ότι η PPPD σχετίζεται μεν με μειωμένη απώλεια αίματος και μικρότερη διάρκεια χειρουργείου, αλλά οι δύο διαδικασίες είναι κατά τα άλλα ισοδύναμες όσον αφορά τη θνησιμότητα, τη νοσηρότητα και την επιβίωση⁽⁴¹⁾.

2.4 ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΗΣ

Η ανάπτυξη των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών (EET) στον τομέα της Χειρουργικής δε θα μπορούσε παρά να δοκιμαστεί και στο πάγκρεας και τελικά να αποκτήσει ολοένα και αυξανόμενο ρόλο. Αν και επί του παρόντος η εφαρμογή τους δεν είναι η τυπική προσέγγιση στις επεμβάσεις παγκρέατος, τα ευνοϊκά αποτελέσματα αρκετών μελετών έρχονται να κάμψουν τις αρχικές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, το αυξημένο κόστος και τα πιθανώς υποδεέστερα ογκολογικά αποτελέσματα. Ιδιαίτερα δημοφιλής φαίνεται να είναι η εφαρμογή των EET στην περιφερική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή, ιδίως λόγω της φύσης του χειρουργείου με την απουσία αναστομώνσεων και το μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας που ενέχει^(34,39,40).

Μία από τις πρώτες καταγεγραμμένες προσπάθειες εφαρμογής της λαπαροσκοπικής σε χειρουργεία παγκρέατος ήταν αυτή των Gagner και Pomp το 1994. Πραγματοποίησαν μια ανατομική εκτομή σε ασθενή με χρόνια παγκρεατίτιδα. Από τις πρώτες αυτές απόπειρες του παρελθόντος έχει υπάρξει μεγάλη εξέλιξη μέχρι τα χειρουργεία του σήμερα. Οι χειρουργοί είναι πλέον πιο έμπειροι και ιδιαίτερα η λαπαροσκοπική περιφερική παγκρεατεκτομή έχει καθιερωθεί. Στην εδραίωση αυτή συνέβαλαν μελέτες που απέδειξαν ότι η λαπαροσκοπική περιφερική παγκρεατεκτομή είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική τεχνική με παρόμοια ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας με την ανοικτή διαδικασία. Ως προς τα ογκολογικά αποτελέσματα, δεν έχει αποδειχθεί μείωση στη μακροπρόθεσμη επιβίωση ή διαφορές στα όρια εκτομής των όγκων. Έτσι οι εκτομές με βάση τις αρχές της ελάχιστα επεμβατικής

χειρουργικής θεωρούνται ογκολογικά τουλάχιστον ισάξιες με αυτές της ανοικτής χειρουργικής ⁽⁴²⁾. Σημαντικό πλεονέκτημα της λαπαροσκόπησης είναι και ο διαγνωστικός της χαρακτήρας για την ανίχνευση τυχόν μεταστάσεων. Ανίχνευσή τους μπορεί να αλλάξει το χειρουργικό πλάνο με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας των ασθενών.

Αν και με μεγαλύτερη καθυστέρηση σε σχέση με τις περιφερικές παγκρεατεκτομές, οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές έχουν εφαρμοστεί και σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές. Τόσο οι τεχνικές απαιτήσεις είναι περισσότερο αυξημένες, ενώ και η καμπύλη εκμάθησης για τους χειρουργούς απαιτεί μεγάλο αριθμό περιστατικών. Εφαρμογή τους σε εξειδικευμένα κέντρα από έμπειρους χειρουργούς καθιστούν τις λαπαροσκοπικές παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές ασφαλείς με παρόμοια νοσηρότητα και θνησιμότητα με την ανοικτή προσέγγιση, ενώ δεν έχει αποδειχθεί ογκολογική κατωτερότητα της τεχνικής ⁽³⁴⁾.

Στη σημερινή εποχή, η ρομποτική χειρουργική έχει αναδειχθεί σε μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική της λαπαροσκόπησης, που γίνεται ολοένα και πιο δημοφιλής. Ωστόσο, μόλις πρόσφατα έχει εφαρμοστεί στη χειρουργική του παγκρέατος. Τα τεχνικά της πλεονεκτήματα, όπως μεταξύ άλλων η τρισδιάστατη και υψηλής ευκρίνειας απεικόνιση των ιστών, αλλά και ο εργονομικός σχεδιασμός της ρομποτικής πλατφόρμας, εξασφαλίζουν στο χειρουργό και στους χειρισμούς του αυξημένη ακρίβεια. Στη βιβλιογραφία ήδη έχει περιγραφεί η χρήση της ρομποτικής χειρουργικής τόσο σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές, όσο και σε περιφερικές παγκρεατεκτομές για ΠΑΚΠ. Αν και οι σειρές που έχουν παρουσιαστεί περιλαμβάνουν ακόμη περιορισμένο αριθμό ασθενών, με μια από τις μεγαλύτερες να έχει μόλις ~250 ασθενείς, δεν φαίνεται να έχουν διαφορά στη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σχέση με την ανοικτή προσέγγιση. Σε γενικές λοιπόν γραμμές, τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας των ρομποτικών χειρουργείων είναι συγκρίσιμα με αυτά της λαπαροσκοπικής και της ανοικτής τεχνικής ⁽³⁴⁾. Η μεγάλη καμπύλη εκμάθησης και το πολύ αυξημένο οικονομικό κόστος είναι προκλήσεις που πρέπει να ξεπεραστούν. Μόνο όταν αυτά αντιμετωπιστούν και η χρήση της τεχνικής γίνει ευρέως διαδεδομένη, θα μπορέσουν να εξαχθούν καταληκτικά συμπεράσματα.

Ο Allen Oldfather Whipple πραγματοποίησε κατά τη διάρκεια της καριέρας του συνολικά 37 παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές. Ίσως η μεγαλύτερη συνεισφορά του στην παγκρεατική χειρουργική ήταν ότι με το έργο του πυροδότησε ένα συστηματικό ενδιαφέρον στην αντιμετώπιση των περιλυκηθικών όγκων. Έτσι, τόσο ο

ίδιος όσο και μια κοινότητα πρωτοπόρων χειρουργών προώθησαν με τις συλλογικές τους προσπάθειες τον τομέα της παγκρεατικής χειρουργικής.

Φτάνοντας στο σήμερα, παρά τις αξιοσημείωτες εξελίξεις σε επίπεδο τεχνογνωσίας και διαθέσιμων πόρων, ένα βασικό εμπόδιο στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου δεν έχει ακόμη ξεπεραστεί. Πρόκειται για την αδυναμία έγκαιρης διάγνωσής της, όπως άλλωστε την αναγνώρισε και περιέγραψε ο Mikulicz ήδη από το 1903 ⁽³⁸⁾. Η οπισθοπεριτοναϊκή εντόπιση του οργάνου και άρα των όγκων του οδηγεί στην καθυστερημένη εκδήλωση συμπτωμάτων. Έτσι, μόνο 10-15% των ασθενών διαγιγνώσκονται με χειρουργικά εξαιρεσιμη νόσο. Η βελτίωση επομένως των διαγνωστικών τεχνικών, ώστε να ανιχνεύονται οι παγκρεατικές βλάβες σε πρώιμο στάδιο, πριν αποκτήσουν μεταστατικό δυναμικό, είναι ζωτικής σημασίας για την εφαρμογή θεραπευτικών εκτομών. Αν και ήδη υπάρχουν συστάσεις για προσυμπτωματικό έλεγχο σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου ⁽⁴³⁾, μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΠΑΚΠ δεν ανήκουν σε αυτές. Κρίνεται άρα αναγκαία η θέσπιση μιας πιο ολοκληρωμένης στρατηγικής προσυμπτωματικού ελέγχου. Σε αυτό το φάσμα, ελπιδοφόρες μοιάζουν οι μελέτες για πιθανούς βιοδείκτες, όπως τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα και τα μονοκλωνικά αντισώματα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3

3. ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΚΕΝΩΣΗ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (ΠΔΕ) έχει στη σημερινή εποχή καταστεί μια ασφαλής προσέγγιση και χειρουργική θεραπεία εκλογής για βλάβες στην παγκρεατική κεφαλή και περιλυκηθικά. Παρά τη σημαντική μείωση της θνησιμότητας (<3%) σε κέντρα υψηλού όγκου τα τελευταία χρόνια, η μετεγχειρητική νοσηρότητα παραμένει υψηλή (30–50%) ⁽⁴⁶⁾. Η καθυστερημένη γαστρική κένωση (ΚΓΚ/DGE) είναι μία από τις κύριες αιτίες μετεγχειρητικής νοσηρότητας αφού αποτελεί μία από τις συχνότερες επιπλοκές μετά από ΠΔΕ. Η παρουσία της οδηγεί σε παρατεταμένη νοσηλεία, ανάγκη ιατρικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπισή της, μειωμένη ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά και σημαντική οικονομική επιβάρυνση. Ποσοτικοποιώντας την αύξηση στο οικονομικό κόστος, φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΚΓΚ είχαν 1,31 φορές μεγαλύτερο κόστος νοσηλείας από εκείνους χωρίς ⁽⁴⁷⁾.

Στη βιβλιογραφία, η αναφερόμενη επίπτωσή της ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών κέντρων, κυρίως λόγω των διαφορετικών ορισμών που χρησιμοποιεί κάθε κέντρο για την οντότητα αυτή. Έτσι, η συχνότητα κυμαίνεται από 19% έως και 57%. Αυτή η έλλειψη ομοιομορφίας, όχι μόνο δυσχεραίνει τον προσδιορισμό της πραγματικής έκτασης του προβλήματος, αλλά εμποδίζει και τις προσπάθειες για την αποτελεσματική αντιμετώπισή του. Η απουσία ενός καθολικά αποδεκτού ορισμού παρεμποδίζει τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών κέντρων, διαδικασία που θα μπορούσε να συμβάλει στην εξέλιξη και τη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών ⁽⁴⁴⁾. Στην προσπάθειά της να προσεγγίσει αυτό το ζήτημα, μια διεθνής επιτροπή απαρτιζόμενη από ειδήμονες της παγκρεατικής χειρουργικής (ISGPS – International Study Group of Pancreatic Surgery) πρότεινε το 2007 έναν ορισμό με στόχο την καθολική αποδοχή και εφαρμογή του ⁽⁴⁴⁾.

3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΝΟΣΟΥ - ΟΡΙΣΜΟΙ

Η λειτουργική γαστροπάρεση, εν μέρει συνώνυμο της ΚΓΚ, έχει περιγραφεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, με διαταραχές του ΠΝΣ και του ΚΝΣ, ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμακευτικών σκευασμάτων, ενώ ορισμένες φορές δεν ανευρίσκεται εμφανής αιτία. Μετεγχειρητικά, η ΚΓΚ χωρίς παρουσία κάποιας μηχανικής απόφραξης μπορεί να προκύψει μετά από χειρουργεία της άνω κοιλίας, και ιδιαίτερα του ανωτέρου πεπτικού. Ειδικά μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές, η ΚΓΚ είναι αρκετά κοινή προκαλώντας μεταξύ άλλων και παράταση της νοσηλείας των ασθενών ^(44,45).

Πριν την πρωτοβουλία του ISGPS να δημιουργήσει κοινά αποδεκτούς ορισμούς για τις κυριότερες επιπλοκές της παγκρεατικής χειρουργικής, μεταξύ τους και η ΚΓΚ, είχαν υιοθετηθεί διαφορετικοί ορισμοί που ποίκιλλαν ανάλογα την εκάστοτε μελέτη και το χειρουργικό κέντρο που την εκπονούσε. Στον πίνακα της εικόνας 6 φαίνονται διάφοροι ορισμοί που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς. Αυτή η ασυνέπεια και ανομοιογένεια δεν επέτρεπε συγκρίσεις σε ποσοστά επιπλοκών, ούτε και στα αποτελέσματα νέων χειρουργικών προσεγγίσεων, τεχνικών, και κλινικών δοκιμών.

Table I. Reported definitions of postoperative DGE after pancreatic resection	
<i>Study</i>	<i>Definition</i>
Miedema et al (1992)	Inability to tolerate full oral intake > POD 14
Yeo et al (1993)	(1) NGT ≥ POD 10 plus one of the following: (a) emesis after NGT removal, (b) use of prokinetics > POD 10, (c) reinsertion of NGT, (d) failure to progress with diet; (2) NGT < POD 10 plus two of (a) to (d)
Patel et al (1995)	Not tolerating oral fluids by POD 7
Van Berge Henegouwen et al (1997)	NGT ≥ POD 10 or inability to tolerate regular diet ≤ POD 14
Sadowski et al (1997)	NGT > POD 5 with NGT output > 500 mL/d
Fabre et al. (1999)	NGT ≥ POD 10 or reinsertion because of vomiting
Horstmann et al (1999)	NGT > POD 7 or delay of a regular diet > POD 14
Jimenez et al (2000)	No significant oral intake > POD 14 requiring total parenteral nutrition
Martignoni et al (2000)	NGT > POD 10, vomiting > 3 consecutive days after the POD 5, and x-ray passage revealing hold-up of the contrast medium in the stomach
Goei et al (2001)	NGT ≥ POD 10 or inability to tolerate regular diet ≥ POD 14
Balcom et al (2001)	Inability to tolerate oral intake ≥ POD 14
Buchler et al (2003)	NGT > POD 10 or need for NGT reinsertion after POD 10
Niedergethmann et al (2006)	NGT > POD 3, reinsertion of NGT, or medical stimulation owing to DGE with metoclopramide, neostigmine, and/or erythromycin
Tani et al (2006)	(a) aspiration >500 mL/d from NGT left ≥ POD 10; (b) reinsertion of NGT; (c) failure of unlimited oral intake by POD 14

DGE, Delayed gastric emptying; *POD*, Postoperative day; *NGT*, Nasogastric tube.

Εικόνα 6: Adapted from: Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-768. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.05.005> ⁽⁴⁴⁾

Μετά από προσεκτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, μια ομάδα ειδημόνων της παγκρεατικής χειρουργικής μελέτησε τις σημαντικότερες δημοσιεύσεις που αφορούσαν την ΚΓΚ και κατέληξαν έτσι στην πρόταση ενός αντικειμενικού και γενικά εφαρμόσιμου ορισμού με βαθμίδες που ιεραρχούνται με βάση τη βαρύτητα του συνδρόμου και την κλινική τους επίδραση στον ασθενή. Η τελική πρόταση φαίνεται στον πίνακα της εικόνας 7. Αξίζει εδώ να σημειωθεί, ότι πριν την αξιολόγηση της παρουσίας ή όχι ΚΓΚ, πολλοί χειρουργοί θεωρούν αναγκαίο να αποδειχθεί η επάρκεια της ΓΕΑ είτε ενδοσκοπικά, είτε με χρήση απεικονιστικών τεχνικών διάβασης ανωτέρου πεπτικού.

Table II. Consensus definition of DGE after pancreatic surgery				
<i>DGE grade</i>	<i>NGT required</i>	<i>Unable to tolerate solid oral intake by POD</i>	<i>Vomiting/gastric distension</i>	<i>Use of prokinetics</i>
A	4–7 days or reinsertion > POD 3	7	±	±
B	8–14 days or reinsertion > POD 7	14	+	+
C	>14 days or reinsertion > POD 14	21	+	+

DGE, Delayed gastric emptying; *POD*, Postoperative day; *NGT*, Nasogastric tube.
To exclude mechanical causes of abnormal gastric emptying, the patency of either the gastrojejunostomy or the duodenojejunostomy should be confirmed by endoscopy or upper gastrointestinal gastrographin series.

Εικόνα 7: Adapted from: Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-768. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.05.005> ⁽⁴⁴⁾

Πριν από τον ορισμό που καθιερώθηκε από το ISGPS, η νοσολογική αυτή οντότητα προσδιοριζόταν κυρίως βάσει δύο παραμέτρων. Η πρώτη αφορούσε στη διάρκεια παραμονής του ρινογαστρικού καθετήρα ή την ανάγκη επανατοποθέτησής του μετά από αφαίρεση, ενώ η δεύτερη στην μετεγχειρητική ημέρα κατά την οποία ο ασθενής ήταν σε θέση να ανεχθεί την από του στόματος σίτιση ⁽⁴⁴⁾. Η καινοτομία του νέου ορισμού ήταν ότι εκτός από αυτές τις δύο παραμέτρους συνυπολόγιζε και τον κλινικό αντίκτυπο της νόσου και άρα την ανάγκη για παρέμβαση σε κάθε βαθμίδα της.

Η καθυστερημένη γαστρική κένωση 1^{ου} βαθμού (grade A DGE), σύμφωνα με τον ορισμό του ISGPS, αφορά ασθενείς που χρειάζονται ρινογαστρικό σωλήνα από την 4η έως την 7η μετεγχειρητική ημέρα ή σε εκείνους που απαιτείται επανατοποθέτησή του μετά την 3η μετεγχειρητική ημέρα λόγω ναυτίας και εμέτου. Επιπλέον, περιλαμβάνει ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν τη σίτιση από το στόμα μέχρι την 7η μετεγχειρητική ημέρα, αν και το πρόβλημα αυτό επιλύεται πριν από την 14η μετεγχειρητική ημέρα. Η ΚΓΚ 1^{ου} βαθμού δεν έχει σημαντικό κλινικό

αντίκτυπο, δεν προκαλεί σημαντική καθυστέρηση στο εξιτήριο του ασθενούς και οδηγεί μόνο σε μικρή απόκλιση από το προκαθορισμένο θεραπευτικό πλάνο. Οι ασθενείς αυτοί ίσως χρειαστούν χορήγηση προκινητικής φαρμακευτικής αγωγής ή και υποστήριξης της θρέψης τους.

Ασθενείς με 2^ο βαθμού ΚΓΚ (grade B DGE) χρειάζονται τον ρινογαστρικό σωλήνα ακόμη και την 8^η – 14^η μετεγχειρητική ημέρα, ή την επανατοποθέτησή του μετά την 7^η ημέρα. Οι ασθενείς αυτοί αδυνατούν να σιτιστούν μέχρι την 14^η μετεγχειρητική ημέρα, κάτι που όμως αντιμετωπίζεται πριν τις τρεις εβδομάδες. Κατά αντιστοιχία, η 3^ο βαθμού ΚΓΚ (grade C DGE) χαρακτηρίζεται από αδυναμία αφαίρεσης ή ανάγκη επανατοποθέτησης του ρινογαστρικού σωλήνα μετά τις 14 ημέρες, ή από αδυναμία σίτισης μέχρι την 21^η ημέρα.

Σε αυτές τις βαθμίδες ΚΓΚ, ο κλινικός αντίκτυπος είναι σαφώς αυξημένος. Ασθενείς με 2^ο βαθμού ΚΓΚ χρειάζονται θεραπεία με προκινητική αγωγή, αλλά και υποστήριξη της θρέψης τους με παρεντερική διατροφή. Έχουν επομένως παρατεταμένη νοσηλεία και μειωμένη ποιότητα ζωής. Ασθενείς τώρα με 3^ο βαθμού ΚΓΚ χρειάζονται επίσης κάποια μορφή διατροφικής υποστήριξης, ενώ η εικόνα τους συχνά συνδέεται με παρουσία και άλλων μετεγχειρητικών επιπλοκών, όπως το παγκρεατικό συρίγγιο ή ενδοκοιλιακά αποστήματα. Η παραμονή τους στο νοσοκομείο παρατείνεται και η όποια σχεδιασμένη επικουρική θεραπεία καθυστερεί. Και στις δύο ανωτέρω κατηγορίες ασθενών υπάρχει παρέκκλιση από το αρχικό θεραπευτικό πλάνο. Συχνά απαιτείται διερεύνηση των συμπτωμάτων με απεικονιστικές τεχνικές, ή ακόμη και κάποια παρέμβαση για την αντιμετώπισή τους, όπως π.χ. ενδοσκόπηση, παρέμβαση από επεμβατικούς ακτινολόγους ή και επαναχειρουργείο ⁽⁴⁴⁾. Ο πίνακας της εικόνας 8 συνοψίζει τον κλινικό αντίκτυπο κάθε βαθμίδας στον ασθενή και τις πιθανές παρεμβάσεις που απαιτούνται.

Table III. Parameters for grading of DGE			
<i>DGE</i>	<i>Grade A</i>	<i>Grade B</i>	<i>Grade C</i>
Clinical condition	Well	Often well/minor discomfort	Ill/bad/severe discomfort (increased overall risk owing to complications and procedures)
Comorbidities	No	Possibly yes (pancreatic leak or fistula, intraabdominal abscess)	Possibly yes (pancreatic leak or fistula, intraabdominal abscess)
Specific treatment	Possibly yes (prokinetic drugs)	Yes (prokinetic drugs, potential reinsertion of NGT)	Yes (prokinetic drugs, NGT)
Nutritional support (enteral or parenteral)	Possibly yes (slower return to solid food intake)	Yes (partial parenteral nutrition)	Yes (total parenteral or enteral nutrition via NGT, prolonged, i.e., >3 weeks postoperatively)
Diagnostic evaluation	No	Possibly yes (endoscopy, upper GI contrast study, CT)	Yes (endoscopy, upper GI contrast study, CT)
Interventional treatment	No	No	Possibly yes (e.g., abscess drainage, relaparotomy for complication, relaparotomy for DGE)
Prolongation of hospital stay	Possibly yes	Yes	Yes
Delay of potential adjuvant therapy	No	No	Yes

CT, Computed tomography; *DGE*, Delayed gastric emptying; *GI*, Gastrointestinal; *NGT*, nasogastric tube.

Εικόνα 8: Adapted from: Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-768. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.05.005> ⁽⁴⁴⁾

Μετά την πρόταση του, ο ανωτέρω ορισμός εφαρμόστηκε από κέντρα αριστείας με μεγάλο όγκο περιστατικών με στόχο να αξιολογηθεί και να επικυρωθεί η κλινική του σημασία. Μία από τις πρώτες τέτοιες προσπάθειες έγινε από τους Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, et al. ⁽⁴⁸⁾ σε μια αναδρομική μελέτη 101 ασθενών στην Ιαπωνία. Εφαρμόζοντας το νέο ορισμό του ISGPS σε αυτή τη σειρά περιστατικών, η συχνότητα της ΚΓΚ υπολογίστηκε ~ 42%. Ομοίως, οι Welsch T, et al. ⁽⁴⁹⁾ εφάρμοσαν το νέο ορισμό στις δικές τους σειρές. Από αυτή την εφαρμογή προέκυψε μια επίπτωση για την ΚΓΚ ~ 44.5%. Παρατηρήθηκε σημαντική παράταση στη νοσηλεία των ασθενών, αντίστοιχη της βαθμίδας και άρα της βαρύτητας του φαινομένου, ενώ ασθενείς με 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού ΚΓΚ εμφάνισαν μεγαλύτερη ανάγκη για εντατική φροντίδα και επεμβατικές παρεμβάσεις. Στην ανωτέρω δημοσίευση υπογραμμίζεται όμως και η αδυναμία του νέου ορισμού να ξεχωρίσει τις περιπτώσεις πρωτοπαθούς ΚΓΚ, από αυτές που προκύπτουν δευτερογενώς σε έδαφος άλλων επιπλοκών. Μέσα από πολυπαραγοντικές αναλύσεις τεκμηριώθηκε τέλος η συσχέτιση σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών με την εμφάνιση ΚΓΚ, ενώ το θήλυ φύλο και η καρδιακή ανεπάρκεια αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου ⁽⁴⁹⁾.

Πέρα από τις παραπάνω μελέτες, υπάρχουν και άλλες που έχουν εφαρμόσει τους νέους ορισμούς του ISGPS για την επικύρωσή τους. Στην πλειοψηφία τους καταλήγουν σε πολύ υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας σε σύγκριση με τα ποσοστά που προέκυπταν με βάση τους παλαιότερους ορισμούς. Σύμφωνα με τους Tan WJ, et al. ⁽⁵⁰⁾, η συχνότητα του DGE με τους νέους ορισμούς σχεδόν τετραπλασιάζεται (από 5,2% σε 20,7%) σε σχέση με τους παλαιότερους. Αυτή η αύξηση απαιτεί προσεκτική ερμηνεία και αποδίδεται κυρίως στη συμπερίληψη στα συνολικά ποσοστά ασθενών με νόσο μη κλινικής σημασίας (π.χ., grade A DGE). Αυτή η πρακτική έχει τόσο θετικές όσο και αρνητικές επιδράσεις σε επίπεδο λήψης αποφάσεων στην κλινική πράξη.

Ειδικότερα, συμπεριλαμβάνοντας ασθενείς με νόσο 1^{ου} βαθμού, τα ολικά ποσοστά διογκώνονται. Έτσι, ναι μεν αυξάνεται ο βαθμός επαγρύπνησης και πρώιμης παρέμβασης, αλλά από την άλλη ενέχεται ο κίνδυνος «υπερθεραπείας» μέσω περιττών εξετάσεων και παρεμβάσεων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης χωρίς ουσιαστικά κλινικά οφέλη. Σε σχέση τέλος με τους παλαιότερους ορισμούς, αυτοί του ISGPS, φαίνεται να αντικατοπτρίζουν ακριβέστερα τον κίνδυνο νοσηλείας σε ΜΕΘ, τη διάρκεια της μετεγχειρητικής, αλλά και της συνολικής νοσηλείας ⁽⁵⁰⁾.

3.3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΚΕΝΩΣΗΣ

Η αιτιοπαθογένεια της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης (ΚΓΚ) παραμένει σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστη. Σύμφωνα με τρέχουσες θεωρίες, ο σπασμός του πυλωρού λόγω απονεύρωσής του και οι μεταβολές στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών στο πλάσμα, όπως η μείωση της μοτιλίνης, θεωρούνται κύριοι παράγοντες. Η εκτομή του δωδεκαδακτύλου οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων μοτιλίνης, αφού αφαιρούνται τα παραγωγά της κύτταρα Μ. Πρόκειται για έναν κύριο ρυθμιστή της γαστρικής κινητικότητας και κάθαρσης του γαστρικού περιεχομένου. Ο ρόλος της στην παθογένεση της ΚΓΚ ενισχύεται και από τη θετική επίδραση που έχει η χορήγηση ενός αγωνιστή των υποδοχέων της, της ερυθρομυκίνης, στη μείωση του φαινομένου ⁽⁴⁴⁾. Ακόμη, ο ρόλος του πυλωρού στην παθογένεση της ΚΓΚ ενισχύεται από τα μειωμένα ποσοστά του φαινομένου σε περιφερικές παγκρεατεκτομές.

Έχουν διερευνηθεί πολλοί πιθανοί παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται τόσο με τη χειρουργική τεχνική όσο και με τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Η παρουσία μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου έχει χαρακτηριστεί ως ένας από τους πιο αξιόπιστους προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΚΓΚ.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι Welsch T, et al. ⁽⁴⁹⁾ αναγνώρισαν το θήλυ φύλο και τη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΓΚ.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση των Qu H, et al. ⁽⁵¹⁾ του 2013 συμπεριέλαβε δεδομένα 18 μελετών. Το συνολικό δείγμα αποτελούνταν από 3579 ασθενείς που είχαν υποβληθεί είτε σε κλασσική, είτε σε «pylorus preserving» παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Από την ανάλυση των δεδομένων, ασθενείς με προεγχειρητικό σακχαρώδη διαβήτη (OR 1.49, 95% CI, 1.03-2.17), με παγκρεατικά συρίγγια (OR 2.66, 95% CI, 1.65-4.28) και με μετεγχειρητικές επιπλοκές (OR 4.71, 95% CI, 2.61-8.50) είχαν με στατιστική σημαντικότητα μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΓΚ. Φάνηκε ακόμη ότι η προεγχειρητική παροχέτευση των χοληφόρων και η εμπροσθοκολική αναστόμωση για αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού είχαν προστατευτική δράση έναντι της ΚΓΚ. Η συγκεκριμένη μεταανάλυση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ΚΓΚ με το φύλο, την κακοήγη ιστοπαθολογία των βλαβών, τον προεγχειρητικό ίκτερο, τη διεγχειρητική μετάγγιση, τη διατήρηση του πυλωρού ούτε και με την πρόιμη εντερική σίτιση.

Η παρουσία μετεγχειρητικών επιπλοκών θεωρείται ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ΚΓΚ. Αν και δεν είναι πλήρως κατανοητό πώς αυτές οδηγούν εν τέλει σε ΚΓΚ, έχει προταθεί ότι η γαστροπάρεση μπορεί να οφείλεται σε τοπική φλεγμονή που προκαλείται από ένα πιθανό ενδοκοιλιακό απόστημα ή συρίγγιο. Μάλιστα, η ΚΓΚ μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση μιας τέτοιας μετεγχειρητικής επιπλοκής και η διερεύνηση της πρώτης να αποκαλύψει και τη δεύτερη. Ο σακχαρώδης διαβήτης από την άλλη μπορεί να επηρεάσει την γαστρική κινητικότητα μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η αυτόνομη νευροπάθεια ή οι διακυμάνσεις στα επίπεδα της γλυκόζης. Η εμπροσθοκολική αναστόμωση σύμφωνα με τους Qu H, et al. ⁽⁵¹⁾ πιθανόν εξασφαλίζει την προστατευτική της δράση μειώνοντας τον κίνδυνο μηχανικής απόφραξης. Η προεγχειρητική τέλος παροχέτευση των χοληφόρων, φάνηκε να δρα επίσης προστατευτικά, ίσως λόγω της μείωσης της υπερχολερυθριναιμίας. Η τελευταία έχει in vitro αποδειχθεί ότι μειώνει την εντερική κινητικότητα.

Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση των Dai S, et al. ⁽⁴⁶⁾ του 2023 συμπεριέλαβε δεδομένα 31 μελετών με συνολικό δείγμα 9205 ασθενών. Σε αυτή τη μεταανάλυση εξετάστηκαν συνολικά 28 πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΚΓΚ, 16 σχετιζόμενοι με χαρακτηριστικά του ασθενούς και της νόσου του και 12 σχετιζόμενοι με το ίδιο το χειρουργείο. Ως προς τους μη χειρουργικούς παράγοντες κινδύνου εξετάστηκαν οι εξής: το φύλο, η ηλικία, ο ΔΜΣ, η κακοήθης ιστοπαθολογία των βλαβών, το κάπνισμα, η καρδιαγγειακή νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το ιστορικό παγκρεατίτιδας, τα προεγχειρητικά επίπεδα αλβουμίνης, η προεγχειρητική παροχέτευση χοληφόρων, ο ίκτερος, η προεγχειρητική τοποθέτηση stent, η υφή του παγκρέατος, η νεοεπικουρική θεραπεία και η διάμετρος του παγκρεατικού πόρου. Από όλους αυτούς, μόλις τέσσερις συνδέθηκαν με στατιστική σημαντικότητα με την ΚΓΚ. Ειδικότερα, η μεγαλύτερη ηλικία (OR 1,37, P=0,005), η προεγχειρητική παροχέτευση των χοληφόρων (OR 1,34, P=0,006) και η μαλακή υφή του παγκρεατικού παρεγχύματος (OR 1,23, P=0,04), συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για ΚΓΚ. Από την άλλη μεριά, ασθενείς με διασταλμένο Π.Π. με διάμετρο > 3mm είχαν μειωμένο κίνδυνο (OR 0,59, P=0,005) για το φαινόμενο. Τόσο η μαλακή υφή του παγκρέατος, όσο και η μικρή διάμετρος Π.Π. σχετίζονται με την εμφάνιση παγκρεατικών συριγγίων που είναι επίσης τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για ΚΓΚ. Έτσι, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η αύξηση κινδύνου για εμφάνιση ΚΓΚ γίνεται μέσω της πρόκλησης συριγγίων. Η αναγνώριση τέλος της προεγχειρητικής παροχέτευσης χοληφόρων σαν παράγοντα κινδύνου έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των Qu H, et al. ⁽⁵¹⁾ που κατέληξαν ότι ασκεί προστατευτική δράση έναντι του φαινομένου.

Ως προς τους χειρουργικούς παράγοντες κινδύνου αυτή η μεταανάλυση εξέτασε τους εξής 12: την εκτομή της πυλαίας φλέβας (ΠΦ), τη διατήρηση του πυλωρού, τη διεγχειρητική μετάγγιση, τη διεγχειρητική αιμορραγία, τη μέθοδο αποκατάστασης της συνέχειας του γαστρεντερικού, την τεχνική της ΓΕΑ, την εκτομή ΠΦ/ΑΜΦ, τη λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου, τη χολόρροια, το μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο, την ενδοκοιλιακή συλλογή και το ενδοκοιλιακό απόστημα. Από αυτούς με μόλις τέσσερις ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Η διεγχειρητική απώλεια αίματος (OR 1,33, P=0,01), το μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο (POPF) (OR 2,09, P<0,001), η ενδοκοιλιακή συλλογή (OR 3,58, P=0,001) και το ενδοκοιλιακό απόστημα (OR 3,06, P<0,0001) χαρακτηρίστηκαν από αυξημένο κίνδυνο για ΚΓΚ.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα υποδεικνύουν την αυξημένη επαγρύπνηση και τις πιθανές παρεμβάσεις που απαιτούνται από τους χειρουργούς σε ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία, με πάγκρεας μαλακής υφής, παγκρεατικό πόρο μικρής ($\leq 3\text{mm}$) διαμέτρου, με μεγάλη διεγχειρητική απώλεια αίματος και με μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως παγκρεατικό συρίγγιο, ενδοκοιλιακή συλλογή ή απόστημα.

Στη δημοσίευσή τους το 2015, οι El Nakkeeb A, et al. ⁽⁵²⁾, παραθέτουν τα αποτελέσματά τους από μια σειρά 588 ασθενών. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης, ο αυξημένος ΔΜΣ >25 , η προεγχειρητική παροχέτευση των χοληφόρων, η παρουσία μετεγχειρητικών επιπλοκών, το μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο και η χολόρροια συνδέονταν με αυξημένο κίνδυνο για ΚΓΚ. Διαχώρισαν ακόμη τους ασθενείς με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ΚΓΚ και διαπίστωσαν ότι εκείνοι με πρωτοπαθή είχαν σημαντικά μειωμένη διάρκεια νοσηλείας. Ως προς τους περιεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου, οι Robinson JR, et al. ⁽⁵³⁾ κατέληξαν την ίδια χρονιά μέσα από μια σειρά 416 ασθενών ότι: ΔΜΣ ≥ 35 , διάρκεια χειρουργείου > 5.5 ώρες και η προφυλακτική χρήση οκτρεοτίδης ήταν παράγοντες κινδύνου για ΚΓΚ. Οι ασθενείς που εμφάνισαν στην αναδρομική αυτή μελέτη ΚΓΚ, είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, υψηλότερα ποσοστά επανεισαγωγής και παγκρεατικών συριγγίων.

Πολλές προοπτικές και αναδρομικές μελέτες και μεταανάλυσεις έχουν αποδείξει ότι η παρουσία παγκρεατικού συριγγίου ή μετεγχειρητικού αποστήματος αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για εμφάνιση ΚΓΚ. Ωστόσο, υπάρχουν και πολλοί ασθενείς που εμφανίζουν ΚΓΚ χωρίς να έχουν συρίγγιο ή άλλη ενδοκοιλιακή λοίμωξη. Οι Ellis RJ, et al. ⁽⁵⁴⁾ αναζήτησαν στη μελέτη τους παράγοντες για ΚΓΚ σε αυτή την ομάδα ασθενών. Οι μελετητές κατέληξαν ότι ασθενείς 75 ετών και άνω, άρρενος φύλου, που υπεβλήθησαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του πυλωρού ή είχαν παρατεταμένη διάρκεια χειρουργείου είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΚΓΚ.

3.4 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΚΕΝΩΣΗΣ

Όπως κατέδειξαν και οι ανωτέρω μελέτες, οι χειρουργικές τεχνικές κατά την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή επηρεάζουν σημαντικά την εμφάνιση του φαινομένου. Κατά καιρούς έχουν δοκιμαστεί διάφορες τεχνικές τροποποιήσεις με

στόχο τη μείωση της ΚΓΚ, μερικές από τις οποίες προέρχονται από αναδρομικές μελέτες χαμηλής ποιότητας και χρειάζονται περαιτέρω επαλήθευση. Ορισμένες από τις σημαντικότερες όμως παρατίθενται παρακάτω, με τις σχετικές δημοσιεύσεις να αποφέρουν συχνά αμφιλεγόμενα αποτελέσματα και να δυσχεραίνουν την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων.

3.4.1 Η επίδραση της διατήρησης του πυλωρού στην εμφάνιση ΚΓΚ

Η πρώτη περιγραφή της πυλωροδιασωστικής παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής (PPPD – Pylorus Preserving PD) έγινε το 1942 από τον Kenneth Watson, με στόχο την αποφυγή της μεγάλης απώλειας βάρους μετά τη γαστρεκτομή, του συνδρόμου dumping, αλλά και της γαστρίτιδας από παλινδρόμηση χολής. Παρόλα αυτά, η εδραίωσή ήρθε με καθυστέρηση από τους Traverso και Longmire το 1978 ⁽³⁴⁾. Σήμερα, το πλέον συζητημένο θέμα στη βιβλιογραφία είναι η επίδραση της διατήρησης του πυλωρού και της PPPD στην εμφάνιση ΚΓΚ σε σχέση με την κλασσική (PRPD) Whipple. Παρά την ευρεία έρευνα, τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα.

Στις πρώτες αναφορές, η εφαρμογή της PPPD ενοχοποιήθηκε για αύξηση των ποσοστών ΚΓΚ. Η αύξηση αυτή έχει γίνει προσπάθεια να εξηγηθεί μέσω της υπόθεσης του πυλωρικού σπασμού ⁽⁵⁵⁾. Διεγχειρητικοί χειρισμοί οδηγούν σε κάκωση κλάδων του πνευμονογαστρικού νεύρου στην περιοχή του πυλωρού και τελικά στο σπασμό του. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί έχουν προταθεί και εφαρμοστεί διάφορες τροποποιήσεις, όπως η πυλωρομυοτομή ^(55,56,57,61), η διαστολή του πυλωρού, η εκτομή του, ή και η διατήρηση της δεξιάς γαστρικής αρτηρίας ⁽⁵⁷⁾.

Η ιδέα της παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής με εκτομή του πυλωρικού δακτυλίου (SSPPD – Subtotal Stomach Preserving PD) βασίζεται στη διατομή του στομάχου 2-3εκ. εγγύτερα του πυλωρικού δακτυλίου, με τον τελευταίο να αφαιρείται με το χειρουργικό παρασκεύασμα. Με αυτό τον τρόπο, διατηρείται περίπου το 90% του στομάχου και άρα και η αποθηκευτική του λειτουργία, ενώ ταυτόχρονα αντιμετωπίζεται και ο ανεπιθύμητος σπασμός του πυλωρού ^(57,61). Σε μια μεταανάλυση μάλιστα του 2016 που συνέκρινε την SSPPD σε σχέση με την PPPD των Hanna M.M., et al. ⁽⁷⁴⁾, φάνηκε ότι η SSPPD οδήγησε σε μικρότερα ποσοστά ΚΓΚ σε σχέση με την PPPD (21% έναντι 37% (RR, 0.527; 95% CI, 0.363-0.763; P < 0.001).

Από την άλλη, η ιδέα της πυλωρομυοτομής προτάθηκε το 2005 από τους Kim DH, et al ⁽⁵⁵⁾, οπότε και φάνηκε να μειώνει την εμφάνιση της ΚΓΚ. Αυτά τα δεδομένα αποτέλεσαν τη βάση για τους Schrempf MC, et al. ⁽⁵⁶⁾, ώστε να οργανώσουν τη διεξαγωγή μιας προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης (PORRIDGE trial) για έλεγχο της επίδρασης της διεγχειρητικής πυλωρομυοτομής στην εμφάνιση ΚΓΚ, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PPPD.

Ως προς τη σύγκριση μεταξύ των τεχνικών, οι αντιπαραθέσεις συνεχίζονται. Το 2015, οι Zhou Y, et al. ⁽⁵⁸⁾, σε μια μεταανάλυση που δημοσίευσαν, κατέληξαν ότι η κλασσική Whipple συσχετίστηκε με μικρότερα ποσοστά μετεγχειρητικής ΚΓΚ, σε σχέση με την PPPD. Ομοίως, μια άλλη μεταανάλυση των Huang W, et al. ⁽⁵⁹⁾ επίσης το 2015, συμπέρανε ότι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε SSPPD εμφάνισαν με στατιστική σημαντικότητα, χαμηλότερα ποσοστά ΚΓΚ (OR = 2.75; 95%CI: 1.75-4.30, P < 0.00001). Αντίθετα, μια διπλή τυφλή προοπτική μελέτη των Hackert T, et al. ⁽⁶⁰⁾ το 2018 με 188 ασθενείς, κατέληξε ότι η κλασσική Whipple δεν μείωσε την εμφάνιση της ΚΓΚ σε σχέση με την PPPD. Τέλος, μια ακόμη μεταανάλυση ⁽⁶²⁾ του 2016 κατέδειξε μεν σημαντική μείωση της ΚΓΚ σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κλασσική Whipple, σε σχέση με PPPD (OR 3.03; P = 0.04), αλλά περαιτέρω αναλύσεις ευαισθησίας δεν επιβεβαίωσαν τα ευρήματα. Αυτή η αναντιστοιχία αποδόθηκε πρωτίστως στη μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των χρησιμοποιούμενων ορισμών.

Όπως λοιπόν φαίνεται η συσχέτιση της διατήρησης του πυλωρού μετά από PD και της ΚΓΚ δεν έχει διαλευκανθεί. Μία πολλά υποσχόμενη πολυκεντρική προοπτική μελέτη που εκπονείται αυτή την περίοδο είναι η γερμανική PyloResPres ⁽⁶³⁾. Στόχο της η σύγκριση της PRPD και της PPPD, ενώ τα αποτελέσματα αυτής ίσως διαλευκάνουν ορισμένα ερωτήματα.

3.4.2 Η γαστροεντερική αναστόμωση

Ένα άλλο πεδίο ενδιαφέροντος στις χειρουργικές τεχνικές είναι το είδος της γαστροεντερικής αναστόμωσης. Οι τρεις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές για την αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού είναι οι Billroth I (BI), Billroth II (BII) και Roux-en-Y (RNY). Αν και η BI θεωρείται η πιο συναφής της αρχικής ανατομίας, χαρακτηρίζεται από υψηλή συχνότητα ΚΓΚ ⁽⁵⁷⁾. Η εγγύτητα αυτής της αναστόμωσης στην χολοπεπτική και την παγκρεατική, την καθιστούν επιρρεπή σε οίδημα και στένωση. Ως προς τη BII και τη RNY, τα δεδομένα είναι και πάλι

αμφιλεγόμενα. Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη του 2013, των Shimoda M, et al. ⁽⁶⁴⁾, το σκέλος που υπεβλήθη σε ΒΠ εμφάνισε ΚΓΚ σε ποσοστό 5.7%, έναντι 20.4% στο σκέλος της RNY ($p = 0.028$). Αυτά τα αποτελέσματα όμως δεν επιβεβαιώθηκαν από μία άλλη RCT του 2019 από τους Busquets J, et al. ⁽⁶⁵⁾. Οι συγγραφείς δεν βρήκαν διαφορά μεταξύ των δύο αναστομώνσεων ως προς την εμφάνιση ΚΓΚ.

3.4.3 Η αναστόμωση κατά Braun

Η χρήση μιας αναστόμωσης κατά Braun, μιας δηλαδή επιπλέον εντεροεντερικής αναστόμωσης μεταξύ προσαγωγού και απαγωγού εντερικής έλικας έχει εξεταστεί ως πιθανή τεχνική μείωσης της ΚΓΚ ^(57,61). Σε γενικές γραμμές, αν και τα δεδομένα προέρχονται από μικρού μεγέθους αναδρομικές μελέτες, η διενέργεια μιας αναστόμωσης κατά Braun συνδέθηκε με χαμηλότερη συχνότητα ΚΓΚ. Μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη του Hwang HK, et al. ⁽⁶⁶⁾, συνέκρινε ασθενείς με PPPD με ή χωρίς Braun αναστόμωση. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στη συνολική συχνότητα της ΚΓΚ μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά η κλινικά σημαντική ΚΓΚ (DGE grade B & C) ήταν ελαφρώς υψηλότερη στην ομάδα χωρίς αναστόμωση (23,3% έναντι 3,3%, $P = 0,052$). Ευρέθη ακόμη ότι η απουσία αναστόμωσης ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη κλινικά σημαντικής νόσου ($OR = 16,489$, $p = 0,031$). Μια πρόσφατη μεταανάλυση του 2015 από τους Xu B, et al. ⁽⁶⁷⁾, η οποία όμως δεν συμπεριέλαβε την παραπάνω RCT, διαπίστωσε και αυτή ότι η αναστόμωση κατά Braun σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό κλινικά σημαντικής ΚΓΚ (DGE grade B & C).

3.4.4 Εμπροσθοκολική ή οπισθοκολική αναστόμωση;

Ήδη παραπάνω (παράγραφος 3.3) σημειώνεται η πιθανή προστατευτική δράση μιας εμπροσθοκολικής αναστόμωσης έναντι της ΚΓΚ, όπως αυτή αποτυπώθηκε στη μεταανάλυση των Qu H, et al. ⁽⁵¹⁾. Στην εμπροσθοκολική προσέγγιση, η αναστόμωση δεν εμφανίζει τόσο εύκολα γωνίωση, ενώ το εγκάρσιο κόλον με το μεσόκολο του δρα ως διαχωριστικό μεταξύ της παγκρεατικής αναστόμωσης και της ΓΕΑ. Έτσι η ΓΕΑ προστατεύεται από τυχόν μικροδιαφυγές από την παγκρεατική αναστόμωση ^(57,61). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται όμως στους ασθενείς με αυξημένο ΔΜΣ. Σε αυτούς, αναμένεται παρουσία πλούσιου σπλαγγχικού

λίπους. Η συσσώρευσή του στο εγκάρσιο μεσόκολο μπορεί να αυξήσει τη γωνίωση μιας εμπροσθοκολικής αναστόμωσης και άρα τον κίνδυνο ΚΓΚ ⁽⁵⁷⁾.

3.4.5 Η επίδραση της εφαρμογής των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών στην ΚΓΚ

Από το 1994 που οι Gagner και Pomp δημοσίευσαν την πρώτη λαπαροσκοπική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (LPD) ⁽³⁴⁾, μέχρι την εμπειρία του σήμερα, ο αριθμός των εξειδικευμένων κέντρων που πραγματοποιούν LPD έχει αυξηθεί σημαντικά. Παρόλα αυτά, τα οφέλη και η ασφάλεια της λαπαροσκοπικής έναντι της ανοικτής προσέγγισης παραμένουν ασαφή, ιδίως λόγω της μακράς καμπύλης εκμάθησης που απαιτείται. Έχει βρεθεί ότι η καμπύλη εκμάθησης χωρίζεται σε τρεις φάσεις με τις περιπτώσεις Νο 40 και Νο 104 να είναι κομβικά σημεία στην επίτευξη της επάρκειας του χειρουργού ⁽⁶⁸⁾.

Στην προοπτική μονοκεντρική μελέτη των Palanivelu C, et al. ⁽⁶⁹⁾ τυχαιοποιήθηκαν 64 ασθενείς σε δύο γκρουπ που αντιστοιχούσαν στις δύο προσεγγίσεις. Ως προς την ΚΓΚ δεν ανεδείχθη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Ομοίως και στην προοπτική μελέτη PADULAP ⁽⁷⁰⁾ των Poves I, et al., δεν ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ΚΓΚ στις δύο ομάδες. Σε μία όμως αναδρομική μελέτη των Croome KP, et al. ⁽⁷¹⁾, οι ερευνητές βρήκαν ότι το σκέλος της λαπαροσκοπικής προσέγγισης εμφάνισε μικρότερα ποσοστά μετεγχειρητικής ΚΓΚ (9% έναντι 18%, $p = 0.03$). Ακόμη λιγότερα είναι τα δεδομένα για την επίδραση της ρομποτικής παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής στην ΚΓΚ. Άλλες μελέτες κατέληξαν σε προστατευτική δράση της ρομποτικής τεχνικής στην εμφάνιση του φαινομένου, ενώ άλλες δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ⁽⁵⁷⁾.

3.4.6 Αναστόμωση «στο χέρι» ή με χρήση συρραπτικού;

Τα τελευταία χρόνια, η αναστόμωση με χρήση συρραπτικών έχει γίνει ολοένα και πιο δημοφιλής, ειδικά αν μιλάμε για λαπαροσκοπικές ή ρομποτικές προσεγγίσεις. Παρότι η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των αναστομών με χρήση συρραπτικών έχει τεκμηριωθεί στη βιβλιογραφία, λίγα δεδομένα υπάρχουν για την επίδρασή της στην εμφάνιση ΚΓΚ. Και σε αυτόν τον τομέα οι μελέτες αντικρούονται ⁽⁵⁷⁾. Οι Natalia Paez Arango, et al. ⁽⁷²⁾ δημοσίευσαν το 2021 μια μελέτη 724 ασθενών στην οποία οι ασθενείς με γαστρονηστιδική αναστόμωση «στο χέρι» είχαν μειωμένη εμφάνιση ΚΓΚ ($p < 0,001$). Αντίθετα, μια μεταανάλυση 6 μελετών των Hajibandeh S,

et al.⁽⁷³⁾ με συνολικά 890 ασθενείς έδειξε ότι η αναστόμωση με συρραπτικό είχε προστατευτική δράση και μείωσε σημαντικά την μετεγχειρητική ΚΓΚ (OR: 0,37, 95% CI: 0,25-0,54, $P < 0,00001$). Ωστόσο συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αναστομωτικής αιμορραγίας.

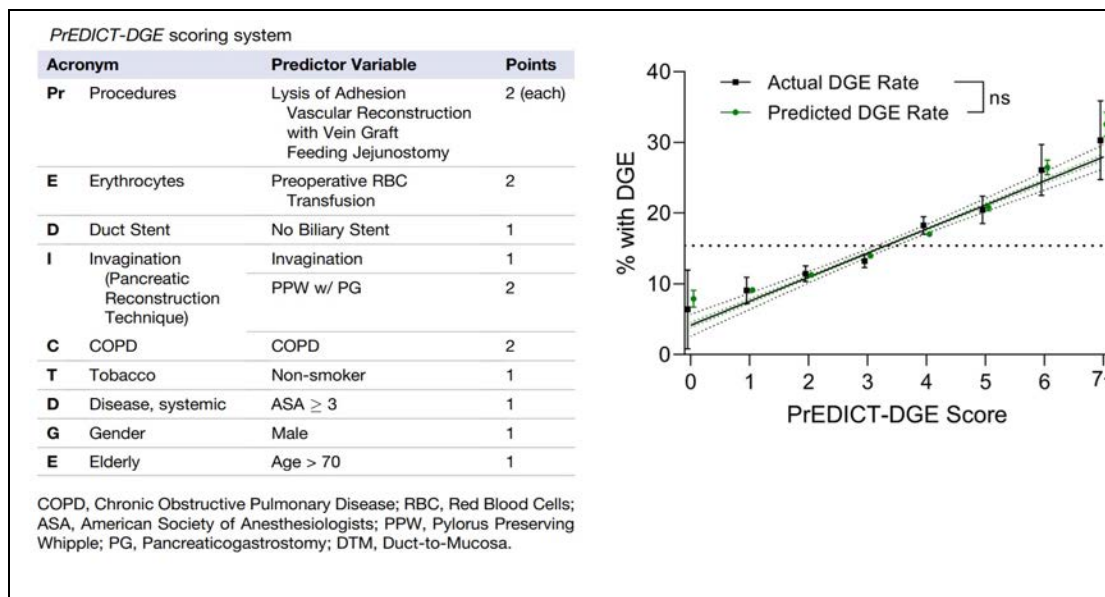
Παρότι παραμένει αμφιλεγόμενο το αν η αναστόμωση με συρραπτικό μειώνει την ΚΓΚ, η μείωση στο χειρουργικό χρόνο που εξασφαλίζει, σε συνδυασμό με την διευκόλυνση που παρέχει στο χειρουργό, την καθιστούν ιδιαίτερα δημοφιλή επιλογή.

3.5 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΚΓΚ

Το ενδιαφέρον στη βιβλιογραφία για την ΚΓΚ μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές είναι μεγάλο, με τις περισσότερες δημοσιεύσεις να επικεντρώνονται στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου. Σε γενικές γραμμές, έχουν μελετηθεί παράγοντες που σχετίζονται είτε με τη χειρουργική τεχνική, είτε με τα χαρακτηριστικά του ίδιου του ασθενούς. Επικέντρωση στα αποτελέσματα τέτοιων μελετών μπορεί να κατευθύνει τις εφαρμοζόμενες πρακτικές και να οδηγήσει στην πρόληψη του φαινομένου ⁽⁷²⁾.

Είναι γεγονός, ότι μετά την εφαρμογή του νέου ορισμού κατά ISGPS ^(48,49), τα ποσοστά ΚΓΚ αυξήθηκαν κατά πολύ, αύξηση που σε μεγάλο βαθμό αποδόθηκε στη συμπερίληψη ασθενών με ΚΓΚ 1^{ου} βαθμού. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν νόσο μη κλινικά σημαντική με μικρή μόνο απόκλιση από το προκαθορισμένο θεραπευτικό πλάνο. Επομένως, τις περισσότερες φορές τα συμπτώματά τους υποχωρούν μόνα τους χωρίς την ανάγκη επεμβατικής πράξης. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις ασθενών στους οποίους η παρέμβαση είτε προς ενίσχυση της θρέψης, είτε προς αντιμετώπιση κάποιας άλλης επιπλοκής, όπως κάποιο απόστημα, είναι αναγκαία (βλέπε Εικόνα 8).

Προκειμένου να αναγνωριστούν έγκαιρα και προ χειρουργείου οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΓΚ, έχει προταθεί από τους Werba G. ⁽⁷⁶⁾ ένα σύστημα βαθμονόμησης, το PrEDICT-DGE score με βάση δεδομένα από 15194 ασθενείς. Οι ερευνητές αναγνώρισαν 9 ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για ΚΓΚ. Το σύστημα αυτό βαθμονόμησης συσχετίστηκε στενά με τα ποσοστά εμφάνισης ΚΓΚ, επιτρέποντας έτσι την πρόβλεψη του κινδύνου στον εκάστοτε ασθενή (εικόνα 9). Αναλύοντας κανείς τις παραπάνω παραμέτρους, παρατηρεί ότι περιλαμβάνουν τόσο χαρακτηριστικά του ασθενούς, όσο και στοιχεία χειρουργικών τεχνικών.



Εικόνα 9: Adapted from: Werba G, Sparks AD, Lin PP, Johnson LB, Vaziri K. The PrEDICT-DGE score as a simple preoperative screening tool identifies patients at increased risk for delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2022;24(1):30-39. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.06.417> ⁽⁷⁶⁾

Ως προς τα χαρακτηριστικά των ασθενών, η συγκεκριμένη μελέτη χαρακτηρίζει ως αυξημένου κινδύνου άρρενες, ασθενείς που χρειάστηκαν προ χειρουργείου μετάγγιση με μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, με ΧΑΠ, μη καπνιστές, με ASA score μεγαλύτερο του 3, καθώς και ηλικία >70ετών. Από τις μεταβλητές που μελετήθηκαν, αν και μοιάζει παράδοξο, το ενεργό κάπνισμα φάνηκε σε αυτή τη μελέτη να ασκεί προστατευτική δράση έναντι της ΚΓΚ, κάτι που έρχεται σε αντίθεση με δεδομένα άλλων μελετών. Ομοίως, το άρρεν φύλο ως παράγοντας κινδύνου έρχεται σε αντίθεση με αποτελέσματα άλλων μελετών που θεωρούσαν τις γυναίκες πιο επιρρεπείς στη νόσο ⁽⁴⁹⁾.

Ως προς τις χειρουργικές τεχνικές έχουν μελετηθεί αρκετές τροποποιήσεις και η συσχέτισή τους με την ΚΓΚ. Έχει ήδη γίνει περιγραφή ορισμένων εξ αυτών και της επίδρασής τους στην παράγραφο 3.4. Ειδικότερα, παρότι έχουν μελετηθεί εκτενώς οι επιδράσεις π.χ. της διατήρησης του πυλωρού, του είδους της ΓΕΑ (π.χ. εμπροσθοκολική ή μη, RNY, BII, BI), της τεχνικής της αναστόμωσης (π.χ. με χρήση συρραπτικού ή όχι) ή ακόμη και της εφαρμογής ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών, στην εμφάνιση του φαινομένου, δεν υπάρχει ομοφωνία. Τα αποτελέσματα των εκάστοτε μελετών εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια.

Σε γενικές γραμμές, η εμφάνιση ΚΓΚ μετά από PPPD έχει αποδοθεί στη διατήρηση του πυλωρού ⁽⁷⁷⁾. Παρόλα αυτά, αξιολογες μεταanalύσεις, όπως η συστηματική ανασκόπηση των Diener et al ⁽⁴¹⁾ στην Cochrane Database κατέληξαν

ότι η κλασσική έναντι της PPPD είναι ισοδύναμες όσον αφορά τη θνησιμότητα, τη νοσηρότητα και την επιβίωση. Η εμπροσθοκολική ΓΕΑ φαίνεται επίσης να δρα προστατευτικά, ενώ η εφαρμογή μιας αναστόμωσης κατά Braun ίσως σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό κλινικά σημαντικής ΚΓΚ. Ως προς τη χρήση συρραπτικών, παρότι είναι αμφιλεγόμενη η επίδρασή τους στην ΚΓΚ, η δημοφιλία τους παραμένει αρκετά υψηλή, χάρη στη μείωση του χειρουργικού χρόνου και τη γενικότερη διευκόλυνση που παρέχουν στο χειρουργό.

Πέρα από τις ανωτέρω τροποποιήσεις, μια στρατηγική που πλέον έχει εγκαταλειφθεί είναι η νηστιδοστομία σίτισης. Στο παρελθόν ήταν κοινή πρακτική με στόχο την ενίσχυση της μετεγχειρητικής θρέψης. Εκ των υστέρων όμως, φάνηκε ότι η σχέση κόστους – οφέλους αυτής της τεχνικής ήταν επιβαρυντική, με τα ποσοστά επιπλοκών που ένεχε να μην δικαιολογούν τα δυνητικά της οφέλη στην θρέψη των ασθενών. Έτσι κατέληξε να εγκαταλείπεται ⁽⁷⁶⁾.

Στις στρατηγικές πρόληψης αλλά και αντιμετώπισης του φαινομένου ιδιαίτερη θέση κατέχει η χορήγηση προκινητικών παραγόντων. Έχει δοκιμαστεί τόσο η προφυλακτική, όσο και η θεραπευτική χορήγηση ερυθρομυκίνης. Πρόκειται για έναν αγωνιστή των υποδοχέων μοτιλίνης που πυροδοτεί τη γαστρική κινητικότητα ⁽⁷⁷⁾. Σε μια προοπτική μελέτη των Susumu Ohwada et al. ⁽⁷⁸⁾, φάνηκε ότι η χορήγηση χαμηλών δόσεων ερυθρομυκίνης μείωσε την επίπτωση της ΚΓΚ κατά 75%. Σε παρόμοια αποτελέσματα είχαν καταλήξει πολύ νωρίτερα και οι Yeo et al. ⁽⁷⁹⁾. Αυτή η ομάδα κατέληξε ότι η χορήγηση ερυθρομυκίνης μείωσε της επίπτωση της ΚΓΚ κατά 53%. Κατά συνέπεια, η χρήση προκινητικών παραγόντων όπως η ερυθρομυκίνη ή η μετοκλοπραμίδη έχουν καθιερωθεί στην κλινική πράξη ⁽⁷⁵⁾. Η συνήθης δοσολογία είναι 250mg ερυθρομυκίνης, τρεις φορές την ημέρα. Από τη χορήγησή της αναμένονται αποτελέσματα σε 1-3 εβδομάδες ⁽⁷⁷⁾.

Η πρώιμη εντερική σίτιση δια του ρινογαστρικού σωλήνα έχει επίσης δοκιμαστεί. Μια αναδρομική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2012 από τους Rayar M. et al. ⁽⁸⁰⁾, κατέληξε ότι ασθενείς που έλαβαν εντερική σίτιση μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές είχαν σημαντική μείωση στην εμφάνιση ΚΓΚ. Οι μελετητές ωστόσο τονίζουν τους περιορισμούς της έρευνάς τους λόγω της αναδρομικής της φύσης, αλλά και την ανάγκη δοκιμής της υπόθεσής τους σε μια προοπτική μελέτη.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει τέλος στην εφαρμογή πρωτοκόλλων ταχείας μετεγχειρητικής ανάρρωσης (ERAS protocols) ως στρατηγικές πρόληψης. Αν και η

εφαρμογή τους ξεκίνησε σε ασθενείς με χειρουργεία παχέος εντέρου και ορθού, η χρήση τους στην παγκρεατική χειρουργική έχει πλέον εδραιωθεί. Μια μεταανάλυση των Wang XY et al. ⁽⁸¹⁾, κατέληξε ότι η εφαρμογή των πρωτοκόλλων ERAS μείωσε μεταξύ άλλων την επίπτωση της ΚΓΚ. Τα ευρήματά τους ήταν στατιστικά σημαντικά (RR: 0.69, 95% CI: 0.55–0.88, $p = 0.002$). Η μείωση που ανευρέθηκε ίσως αποδίδεται στην προαγωγή του περισταλτισμού του γαστρεντερικού συστήματος, μέσω της πρώιμης από του στόματος σίτισης και κινητοποίησης των ασθενών.

Αν και η πρόληψη εμφάνισης του φαινομένου είναι ο πρωταρχικός στόχος των χειρουργών, η βιβλιογραφία δείχνει πως η ΚΓΚ εμφανίζεται με συχνότητα 19-57%. Είναι επομένως μια αρκετά συχνή μετεγχειρητική επιπλοκή της παγκρεατικής χειρουργικής. Σε αυτά τα ποσοστά, το μεγαλύτερο μέρος αφορά σε ασθενείς με ΚΓΚ grade A. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 8, αυτοί οι ασθενείς είναι καλά κλινικά, ίσως χρειαστούν κάποιου είδους παρέμβαση όπως υποστήριξη της θρέψης τους ή χορήγηση προκινητικών φαρμάκων, αλλά χωρίς ανάγκη διαγνωστικής αξιολόγησης ή επεμβατικής θεραπευτικής πράξης. Εν τέλει καταλήγουν να ανέχονται την από του στόματος σίτιση πριν την 14 μετεγχειρητική ημέρα.

Στις κατηγορίες B και C οι ασθενείς είναι κλινικά επιδεινωμένοι και ίσως επηρεαστεί και η γενική τους κατάσταση, οδηγώντας σε παρατεταμένες νοσηλείες με επακόλουθη καθυστέρηση επικουρικών χειρισμών. Η μη ύφεση των συμπτωμάτων αυτών των ασθενών καθιστά αναγκαία την περαιτέρω τους διερεύνηση. Υποβάλλονται σε κοστοβόρες εξετάσεις όπως ενδοσκοπήσεις, απεικονίσεις με διάβαση ή αξονική τομογραφία, ενώ η υποστήριξη της θρέψης τους με παρεντερική σίτιση, καθώς και παρεμβάσεις με χορήγηση προκινητικής αγωγής ή επανατοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα είναι αναγκαίες.

Όπως ήδη αναφέρθηκε η εκδήλωση ΚΓΚ ίσως είναι το πρωταρχικό σημείο κάποιας υποκείμενης ενδοκοιλιακής παθολογίας, όπως ένα απόστημα ή συρίγγιο. Αντιμετώπιση αυτών συνιστά στρατηγική αντιμετώπισης και της ΚΓΚ. Πιθανές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν την παροχέτευση τυχόν συλλογών είτε διαδερμικά είτε χειρουργικά. Ορισμένες φορές ίσως απαιτηθεί και επαναχειρουργείο. Αποτρέποντας τέτοια αποστήματα ή συρίγγια, ίσως εξασφαλίσει μείωση και στην ΚΓΚ.

Πέρα από χειρουργικές στρατηγικές, η χορήγηση οκτρεοτίδης και άλλων αναλόγων σωματοστατίνης έχει μελετηθεί. Δεν έχει σαφώς αποσαφηνιστεί πως η χορήγηση της επιδρά στην εμφάνιση μετεγχειρητικών συριγγίων ή ΚΓΚ, με τα αποτελέσματα μελετών να είναι αμφιλεγόμενα ⁽⁵³⁾. Η σωματοστατίνη αναστέλλει την

εξωκρινή έκκριση του ΓΕΣ και του παγκρέατος. Αν και υπάρχει γενικά η θεώρηση ότι χορήγηση της δραστικής προφυλακτικά στη δημιουργία παγκρεατικών συριγγίων, αρκετές μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν αυτή τη συσχέτιση ⁽⁸²⁾.

Ως προς την επίδραση της οκτρεοτίδης στην ΚΓΚ και πάλι τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα. Η σωματοστατίνη είναι γνωστός ρυθμιστής της γαστρικής κινητικότητας, με το ανάλογό της την οκτρεοτίδη να έχει συσχετιστεί με αναστολή της κινητικότητας του άντρου και επομένως με αύξηση του χρόνου εντερικής διάβασης σε υγιείς ενήλικες ⁽⁸³⁾. Εξ ου και η χρήση της στη θεραπεία ασθενών με σύνδρομο βραχέος εντέρου, με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ή με σύνδρομο dumping. Παρότι το λογικό συμπέρασμα είναι η χρήση της να εμποδίζει τη γαστρική κινητικότητα και επομένως να οδηγεί σε ΚΓΚ, η συσχέτιση αυτή δεν έχει αποδειχθεί με στατιστικά σημαντικά δεδομένα.

Η ρύθμιση τέλος των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση ΚΓΚ, είναι ζωτικής σημασίας. Ιδίως ασθενείς με ιστορικό ΣΔ χρειάζεται να έχουν καλή ρύθμιση, όπως και ασθενείς με άλλες συννοσηρότητες, όπως ΧΑΠ, χρήζουν προσεκτικού ελέγχου.

Κεφάλαιο 4

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο παγκρεατικός καρκίνος είναι μια εξαιρετικά επιθετική μορφή καρκίνου με υψηλή θνησιμότητα και χαμηλά ποσοστά επιβίωσης. Συχνότερος ιστολογικός υπότυπος είναι το πορογενές αδενοκαρκίνωμα, με τη διάγνωσή του να παραμένει δύσκολη λόγω καθυστερημένης εκδήλωσης συμπτωμάτων. Μόλις το 10-15% των ασθενών διαγιγνώσκονται με εξαιρεσιμη νόσο και είναι επομένως υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή, τη θεραπευτική επιλογή με την καλύτερη ευκαιρία για μακροπρόθεσμη επιβίωση.

Η Καθυστερημένη Γαστρική Κένωση (ΚΓΚ) είναι μια από τις πιο συχνές επιπλοκές μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές που μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη νοσηλεία, αυξημένη ανάγκη για ιατρικές παρεμβάσεις, και γενικά σημαντική οικονομική επιβάρυνση. Η συχνότητα εμφάνισής της ποικίλλει, με εκτιμήσεις από 19% έως 57%, ανάλογα με τους χρησιμοποιούμενους ορισμούς. Η αιτιοπαθογένεια της παραμένει σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστη με τις θεωρίες του πυλωρικού σπασμού και των μειωμένων επιπέδων μοτιλίνης να έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση του φαινομένου.

Η μεγάλη ετερογένεια ορισμών στη βιβλιογραφία εμπόδιζε τη διενέργεια συγκρίσεων στα αποτελέσματα των διαφόρων κέντρων και άρα την εξαγωγή συμπερασμάτων για την αντιμετώπισή της. Δημιουργήθηκε έτσι η ανάγκη για έναν κοινά αποδεκτό ορισμό. Το 2007 το ISGPS πρότεινε ένα ορισμό με τρεις βαθμίδες που βασίζονται στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τον κλινικό τους αντίκτυπο. Αυτός ο ορισμός βοήθησε στην τυποποίηση και τη βελτίωση της σύγκρισης μεταξύ μελετών και κέντρων.

Πολλοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωριστεί για την ΚΓΚ, άλλοι σχετιζόμενοι με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και της νόσου και άλλοι με την προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική του πορεία. Αναγνώριση και πιθανή τροποποίησή τους μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως στρατηγική πρόληψης και αντιμετώπισης του φαινομένου. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, πιθανές συννοσηρότητές τους, αλλά και στοιχεία χειρουργικών τεχνικών είναι μερικοί μόνο από τους παράγοντες κινδύνου που έχουν μελετηθεί. Ειδικά

μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως τα παγκρεατικά συρίγγια και τα ενδοκοιλιακά αποστήματα έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένα ποσοστά του φαινομένου.

Ως προς τις χειρουργικές τεχνικές, οι σημαντικότερες τροποποιήσεις που έχουν μελετηθεί είναι η διατήρηση ή μη του πυλωρού, η χρήση εμπροσθοκολικής ή οπισθοκολικής αναστόμωσης, ο τύπος της γαστροεντερικής αναστόμωσης ή και η χρήση συρραπτικών για τη διενέργειά τους. Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αμφιλεγόμενα για την υπεροχή ή μη της εκάστοτε τεχνικής στην εμφάνιση του φαινομένου, τονίζοντας την ανάγκη για νέες καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες.

Δεν υπάρχουν σαφείς κατευθύνσεις στη βιβλιογραφία για στρατηγικές πρόληψης και αντιμετώπισης της ΚΓΚ. Η πλειονότητα των δημοσιεύσεων προσανατολίζεται σε συγκρίσεις μεταξύ των χειρουργικών τεχνικών. Η χρήση προκινητικών φαρμάκων όπως η ερυθρομυκίνη και η μετοκλοπραμίδη έχει δείξει θετικά αποτελέσματα τόσο στη μείωση όσο και στην πρόληψη της νόσου. Ομοίως, η εφαρμογή πρωτοκόλλων ERAS προωθεί την πρόωμη σίτιση και κινητοποίηση των ασθενών, μειώνοντας τα ποσοστά ΚΓΚ. Η πρόωμη εντερική σίτιση έχει επίσης δοκιμαστεί με θετικά αποτελέσματα. Σε κάθε περίπτωση οι ασθενείς συχνά χρειάζονται θερμιδική υποστήριξη και βελτίωση της θρέψης τους είτε με διεντερικά σκευάσματα ή με χορήγηση παρεντερικής διατροφής. Σε περίπτωση τέλος που διαγνωστεί κάποιο υποκείμενο απόστημα ή συρίγγιο ίσως απαιτηθεί κάποια περαιτέρω παρέμβαση, διαδερμικά ή χειρουργικά.

Κεφάλαιο 5

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καθυστερημένη γαστρική κένωση αποτελεί μια από τις πιο συχνές επιπλοκές μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές. Αν και σπάνια προκαλεί το θάνατο των ασθενών, η εμφάνισή της οδηγεί σε παρατεταμένη νοσηλεία, σε μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, σε καθυστέρηση επικουρικών χειρισμών, αλλά και σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας.

Η διαχείριση της ΚΓΚ απαιτεί μια πολυπαραγοντική προσέγγιση, που πρωτίστως περιλαμβάνει την κατανόηση των παραγόντων κινδύνου και έπειτα την

εφαρμογή κατάλληλων στρατηγικών, τόσο σε επίπεδο προεγχειρητικής, διεγχειρητικής, αλλά και μετεγχειρητικής φροντίδας του ασθενούς.

Είναι γεγονός ότι στη βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλος αριθμός αναδρομικών, προοπτικών, αλλά και τυχαιοποιημένων δημοσιεύσεων που μελετούν το φαινόμενο σε όλες του τις εκφάνσεις. Η μεγάλη ετερογένεια μεταξύ τους δυσχεραίνει τις συγκρίσεις με συνέπεια τα εκάστοτε αποτελέσματα και συμπεράσματά τους να είναι συχνά αντικρουόμενα με αρκετούς περιορισμούς. Αναδεικνύεται έτσι η ανάγκη περισσότερων καλά σχεδιασμένων προοπτικών μελετών.

Η αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για ΚΓΚ μπορεί να κατευθύνει τις εκάστοτε κλινικές αποφάσεις. Επιλέγοντας καταλληλότερες χειρουργικές τεχνικές, αλλά και μετεγχειρητικές πρακτικές, στόχος είναι καταρχάς η πρόληψη του φαινομένου και εφόσον εμφανιστεί η αντιμετώπισή του.

Κεφάλαιο 6

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020;70(1):7-30.
2. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(17):1605-1617. doi:https://doi.org/10.1056/nejmra0901557
3. Haeblerle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2019;4(50):50-50. doi:https://doi.org/10.21037/tgh.2019.06.02
4. Cai J, Chen H, Lu M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Letters*. 2021;520:1-11. doi:https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.027
5. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2021;326(9):851-862. doi:https://doi.org/10.1001/jama.2021.13027
6. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. www.cancer.org. Published 2024. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2024-cancer-facts-figures.html>
7. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2008;393(4):535-545. doi:https://doi.org/10.1007/s00423-007-0266-2
8. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *International Journal of Epidemiology*. 2014;44(1):186-198. doi:https://doi.org/10.1093/ije/dyu240
9. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):1039-1049. doi:https://doi.org/10.1056/NEJMra1404198
10. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer–Associated Diabetes Mellitus. *Gastroenterology*. 2008;134(4):981-987. doi:https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.039
11. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2011;378(9791):607-620. doi:https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62307-0

12. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(2):105-119. doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021>
13. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2007;33(3):266-270. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.10.004>
14. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2021;19(4):439-457. doi:<https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0017>
15. Kalra MK, Maher MM, Mueller PR, Saini S. State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasms. *British Journal of Radiology*. 2003;76(912):857-865. doi:<https://doi.org/10.1259/bjr/16642775>
16. Bowman AW, Bolan CW. MRI evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis, mimics, and staging. *Abdominal Radiology*. 2018;44(3):936-949. doi:<https://doi.org/10.1007/s00261-018-1686-x>
17. Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, et al. A Prospective Evaluation of an Algorithm Incorporating Routine Preoperative Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration in Suspected Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11(7):813-819. doi:<https://doi.org/10.1007/s11605-007-0151-x>
18. Hewitt MJ, McPhail MJW, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012;75(2):319-331. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.049>
19. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma (Version3.2024). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf. Accessed August 7, 2024.
20. Al-Hawary MM, Francis IR, 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(1):248-260. doi:<https://doi.org/10.1148/radiol.13131184>
21. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(19):1817-1825. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1011923>
22. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England journal of*

- medicine*. 2013;369(18):1691-1703.
doi:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>
23. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):317-327. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1903387>
 24. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, 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*. 2016;315(17):1844-1853. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
 25. Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2017;97(2):313-322. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.10.030>
 26. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10073):1011-1024. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32409-6)
 27. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA surgery*. 2016;151(8):e161137. doi:<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.1137>
 28. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and Surgical Implications of Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX for Locally Advanced and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery*. 2015;261(1):12-17. doi:<https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000867>
 29. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2008;3(1):157-188. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154305>
 30. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology*. 2019;10(1):10-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6396775/>
 31. 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. *Cancer Research*. 2014;74(11):2913-2921. doi:<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-0155>

32. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: a Review of Clinical diagnosis, epidemiology, Treatment and Outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(43):4846-4861.
33. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2395-2406. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1809775>
34. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2015;27(4):332-348. doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07>
35. DeBakey ME. A Surgical Perspective. *Annals of Surgery*. 1991;213(6):499-531. doi:<https://doi.org/10.1097/00000658-199106000-00001>
36. Long CW. An Account of the First Use of Sulphuric Ether by Inhalation as an Anaesthetic in Surgical Operations. *Survey of Anesthesiology*. 1991;XXXV(6):375. doi:<https://doi.org/10.1097/00132586-199112000-00049>
37. Jessney B. Joseph Lister (1827–1912): a pioneer of antiseptic surgery remembered a century after his death. *Journal of Medical Biography*. 2012;20(3):107-110. doi:<https://doi.org/10.1258/jmb.2011.011074>
38. MIKULICZ-RADECKI V. SURGERY OF THE PANCREAS. *Annals of Surgery*. 1903;38(1):1-29. doi:<https://doi.org/10.1097/00000658-190307000-00001>
39. Navarro S. The art of pancreatic surgery. Past, present and future. The history of pancreatic surgery. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2017;40(9):648.e1-648.e11. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gastre.2017.10.010>
40. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB*. 2011;13(6):377-384. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00305.x>
41. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(5):CD006053. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006053.pub4>
42. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, Lidor AO, Makary MA, Wolfgang CL. Laparoscopic Distal Pancreatectomy Is Associated With Significantly Less Overall Morbidity Compared to the Open Technique. *Annals of Surgery*. 2012;255(6):1048-1059. doi:<https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318251ee09>
43. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339-347. doi:<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303108>

44. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-768. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.05.005>
45. Tanaka M. Gastroparesis After a Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy. *Surgery Today*. 2005;35(5):345-350. doi:<https://doi.org/10.1007/s00595-004-2961-8>
46. Dai S, Peng Y, Wang G, et al. Risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2023;109(7):2096. doi:<https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000418>
47. C. Kristian Enestvedt, Diggs BS, Cassera MA, Hammill CW, Hansen P, Wolf R. Complications nearly double the cost of care after pancreaticoduodenectomy. 2012;204(3):332-338. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.10.019>
48. Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, et al. Reconsideration of Postoperative Oral Intake Tolerance After Pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*. 2009;249(6):986-994. doi:<https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181a63c4c>
49. Welsch T, Borm M, Degrate L, Hinz U, Büchler MW, Wente MN. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy in a high-volume centre. *British Journal of Surgery*. 2010;97(7):1043-1050. doi:<https://doi.org/10.1002/bjs.7071>
50. Tan WJ, Kow AWC, Liao KH. Moving towards the New International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definitions in pancreaticoduodenectomy: a comparison between the old and new. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(8):566-572. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00336.x>
51. Qu H, Sun GR, Zhou SQ, He QS. Clinical risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2013;39(3):213-223. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.12.010>
52. El Nakeeb A, Askr W, Mahdy Y, et al. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, predictors of severity and outcome. A single center experience of 588 cases. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015;19(6):1093-1100. doi:<https://doi.org/10.1007/s11605-015-2795-2>
53. Robinson JR, Marincola P, Shelton J, Merchant NB, Idrees K, Parikh AA. Peri-operative risk factors for delayed gastric emptying after a

- pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2015;17(6):495-501. doi:<https://doi.org/10.1111/hpb.12385>
54. Ellis RJ, Gupta AN, D. Brock Hewitt, et al. Risk factors for post-pancreaticoduodenectomy delayed gastric emptying in the absence of pancreatic fistula or intra-abdominal infection. 2019;119(7):925-931. doi:<https://doi.org/10.1002/jso.25398>
55. Kim DH, Hindenburg A, Sharma SK, et al. Is Pylorospasm a Cause of Delayed Gastric Emptying After Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy? *Annals of Surgical Oncology*. 2004;12(3):222-227. doi:<https://doi.org/10.1245/aso.2005.03.078>
56. Schrepf MC, David, Wolf S, et al. Intraoperative endoluminal pyloromyotomy for reduction of delayed gastric emptying after pylorus preserving partial pancreaticoduodenectomy (PORRIDGE trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2022;23(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13063-022-06032-2>
57. Duan P, Sun L, Kou K, Li XR, Zhang P. Surgical techniques to prevent delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international*. 2024;23(5):449-457. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.11.001>
58. Zhou Y, Lin L, Wu L, Xu D, Li B. A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying. *HPB*. 2015;17(4):337-343. doi:<https://doi.org/10.1111/hpb.12358>
59. Huang W. Meta-analysis of subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy vs pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(20):6361. doi:<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6361>
60. Hackert T, Probst P, Knebel P, et al. Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying After Partial Pancreatoduodenectomy. *Annals of Surgery*. 2018;267(6):1021-1027. doi:<https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002480>
61. Panwar R, Pal S. The International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying and the effects of various surgical modifications on the occurrence of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2017;16(4):353-363. doi:[https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(17\)60037-7](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(17)60037-7)
62. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online February 16, 2016. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd006053.pub6>

63. Renz BW, Adrion C, Klinger C, et al. Pylorus resection versus pylorus preservation in pancreatoduodenectomy (PyloResPres): study protocol and statistical analysis plan for a German multicentre, single-blind, surgical, registry-based randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021;11(11):e056191. doi:<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056191>
64. Shimoda M, Kubota K, Masato Katoh, Kita J. Effect of Billroth II or Roux-en-Y Reconstruction for the Gastrojejunostomy on Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy. 2013;257(5):938-942. doi:<https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31826c3f90>
65. Busquets J, Martín S, Fabregat J, Secanella L, Pelaez N, Ramos E. Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial). *British Journal of Surgery*. 2018;106(1):46-54. doi:<https://doi.org/10.1002/bjs.11023>
66. Hwang HK, Lee SH, Han DH, Choi SH, Kang CM, Lee WJ. Impact of Braun anastomosis on reducing delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized controlled trial. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016;23(6):364-372. doi:<https://doi.org/10.1002/jhbp.349>
67. Xu B, Zhu YH, Qian MP, Shen RR, Zheng WY, Zhang YW. Braun Enteroenterostomy Following Pancreaticoduodenectomy. *Medicine*. 2015;94(32):e1254. doi:<https://doi.org/10.1097/md.0000000000001254>
68. Wang M, Peng B, Liu J, et al. Practice Patterns and Perioperative Outcomes of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy in China: A Retrospective Multicenter Analysis of 1029 Patients. *Annals of Surgery*. 2021;273(1):145. doi:<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003190>
69. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *British Journal of Surgery*. 2017;104(11):1443-1450. doi:<https://doi.org/10.1002/bjs.10662>
70. Poves I, Burdío F, Morató O, et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy. *Annals of Surgery*. 2018;268(5):731-739. doi:<https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002893>
71. Croome KP, Farnell MB, Que FG, et al. Total Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Annals of Surgery*. 2014;260(4):633-640. doi:<https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000937>

72. Natalia Paez Arango, Prakash LR, Chiang YJ, et al. Risk-Stratified Pancreatectomy Clinical Pathway Implementation and Delayed Gastric Emptying. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021;25(9):2221-2230. doi:<https://doi.org/10.1007/s11605-020-04877-z>
73. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Khan RMA, et al. Stapled anastomosis versus hand-sewn anastomosis of gastro/duodenojejunostomy in pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2017;48:1-8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.09.071>
74. Hanna MM, Gadde R, Allen CJ, et al. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Surgical Research*. 2016;202(2):380-388. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.12.053>
75. Beane JD, House MG, Miller A, et al. Optimal management of delayed gastric emptying after pancreatectomy: An analysis of 1,089 patients. *Surgery*. 2014;156(4):939-948. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.06.024>
76. Werba G, Sparks AD, Lin PP, Johnson LB, Vaziri K. The PrEDICT-DGE score as a simple preoperative screening tool identifies patients at increased risk for delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2022;24(1):30-39. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.06.417>
77. Lermite E, Sommacale D, Tullio Piardi, et al. Complications after pancreatic resection: Diagnosis, prevention and management. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37(3):230-239. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2013.01.003>
78. Susumu Ohwada, Yoshihiro Satoh, Kawate S, et al. Low-Dose Erythromycin Reduces Delayed Gastric Emptying and Improves Gastric Motility After Billroth I Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*. 2001;234(5):668-674. doi:<https://doi.org/10.1097/00000658-200111000-00013>
79. Yeo CJ, Barry MJ, Sauter PK, et al. Erythromycin Accelerates Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy. 1993;218(3):229-238. doi:<https://doi.org/10.1097/00000658-199309000-00002>
80. Rayar M, Sulpice L, Meunier B, Boudjema K. Enteral Nutrition Reduces Delayed Gastric Emptying After Standard Pancreaticoduodenectomy with Child Reconstruction. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012;16(5):1004-1011. doi:<https://doi.org/10.1007/s11605-012-1821-x>
81. Wang XY, Cai JP, Huang CS, Huang XT, Yin XY. Impact of enhanced recovery after surgery protocol on pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of non-randomized and randomized controlled trials. *HPB*. 2020;22(10):1373-1383. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.07.001>

82. Kollmar O, Moussavian MR, Richter S, P. de Roi, Maurer C, Schilling MK. Prophylactic octreotide and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: Results of a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. 2008;34(8):868-875.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.01.014>
83. Foxx-Orenstein A. Effect of a somatostatin analogue on gastric motor and sensory functions in healthy humans. *Gut*. 2003;52(11):1555-1561.
doi:<https://doi.org/10.1136/gut.52.11.1555>
- 84.