ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»

Βιβλιογραφική ανασκόπηση πάνω στις επανεπεμβάσεις μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή

Δημήτριος Ι. Βούρος MD

Επιβλέπων καθηγητής: Γεώργιος Φραγκουλίδης

ΑΘΗΝΑ, Νοέμβριος 2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί το τελευταίο και σημαντικότερο βήμα σε μία πορεία δύο ετών στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών με τίτλο «Χειρουργική Ογκολογία». Η εκπόνηση της εργασίας αυτής αποτέλεσε μία πρώτης τάξεως ευκαιρία να εμβαθύνω και να μελετήσω το δύσκολο και ενδιαφέρον κομμάτι των επανεπεμβάσεων μετά από χειρουργεία παγκρέατος και συγκεκριμένα της ολικής παγκρεατεκτομής. Σε όλη αυτή την πορεία, εφόδια αποτέλεσαν οι γνώσεις που αποκτήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών, η βιβλιογραφία πάνω στο θέμα, τόσο σε έντυπη όσο και σε ηλεκτρονική μορφή, καθώς και τα ερεθίσματα από την καθ' ημέρα κλινική πράξη του νοσοκομείου στο οποίο εργάζομαι.

Η εκπόνηση της εργασίας αυτής δε θα ήταν δυνατή χωρίς την παρουσία ορισμένων ανθρώπων των οποίων η στήριξη και βοήθεια υπήρξε αρωγός για την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας. Για το σκοπό αυτό ως ένδειξη αναγνώρισης της υποστήριξης και βοήθειας των ανθρώπων αυτών, κρίνεται απαραίτητη η αναφορά σε αυτούς προσωπικά.

Εις ότι αφορά την ακαδημαϊκή κοινότητα, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον καθηγητή Χειρουργικής και διευθυντή μου **Γεώργιο Ζωγράφο** για τη δυνατότητα που έδωσε μέσα από τη διεξαγωγή του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών να έρθω σε επαφή με το ενδιαφέρον και δύσκολο κομμάτι της χειρουργικής ογκολογίας επιστέγασμα του οποίου αποτελεί η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας

Τον καθηγητή Χειρουργικής **Φραγκουλίδη Γεώργιο**, υπεύθυνο της ομάδας φοιτητών στην οποία ανήκα και επιβλέποντα καθηγητή της εργασίας αυτής, για την επιλογή του θέματος διπλωματικής εργασίας και τις υποδείξεις του κατά τη διάρκεια συγγραφής της εργασίας αυτής.

Τον Αναπληρωτή καθηγητή Χειρουργικής **Τούτουζα Κωνσταντίνο** για την στήριξη του στη πραγματοποίηση της διπλωματικής εργασίας τόσο κατά την εύρεση βιβλιογραφίας πάνω στο θέμα όσο και στις απαραίτητες διορθώσεις για την όσο το δυνατό καλύτερη πληρότητα της εργασίας.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους ανθρώπους, μη ανήκοντες στον ιατρικό χώρο, για την στήριξη τους κατά τη διάρκεια πραγματοποίησης της εργασίας αυτής.

Στην οικογένεια μου για την αμέριστη εμψύχωση που μου παρέχουν καθ' όλη τη διάρκεια της ιατρικής μου σταδιοδρομίας τώρα και στο μέλλον,

Στον επιστήθιο φίλο μου Καραφυλλάκη Ηλία για τη βοήθεια του στη μορφοποίηση της διπλωματικής και στο σχεδιασμό των πινάκων που επισυνάπτονται

Στη συνοδοιπόρο μου Δήμητρα Λιάσκου για τη στήριξη και υπομονή της όλο αυτό το διάστημα.

Αφιερωμένη στη μνήμη της νονάς μου Γιασιμής
που νόσησε από καρκίνο παγκρέατος

Πίνακας περιεχομένων

Σκοπός εργασίας .....σελ 5

Δομή εργασίας.....σελ 6

ΜΕΡΟΣ Α

Εισαγωγή στον καρκίνο του παγκρέατος.....σελ 8

Επιπλοκές επεμβάσεων Whipple.....σελ 11

ΜΕΡΟΣ Β

Η ολική παγκρεατεκτομή στα πλαίσια αντιμετώπισης μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από επεμβάσεις παγκρέατος λόγω παγκρεατικού καρκίνου.....σελ 14

Μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο ορισμός.....σελ 15

Μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο κατηγορίας C.....σελ 20

Δημοσιεύσεις πάνω στην ολική παγκρεατεκτομή για αντιμετώπιση μετεγχειρητικών επιπλοκών.....σελ 27

ΜΕΡΟΣ Γ

Η ολική παγκρεατεκτομή στα πλαίσια αντιμετώπισης υποτροπής παγκρεατικού καρκίνου στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα.....σελ 47

Λαπαροσκοπική ολική παγκρεατεκτομή .....σελ 84

Ο ρόλος της μεταμόσχευσης νησιδίων παγκρέατος μετά από ολική παγκρεατεκτομή .....σελ 87

ΜΕΡΟΣ Δ

Παρουσίαση πινάκων βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....σελ 90

Συμπεράσματα εργασίας.....σελ 93

Βιβλιογραφία.....σελ 98

Σκοπός της εργασίας

Ο παγκρεατικός καρκίνος σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά θνητότητας και παράλληλα με χαμηλά ποσοστά 5ετούς επιβίωσης. Ένας από τους λόγους είναι το υψηλό ποσοστό υποτροπής της νόσου παρά την εφαρμογή συντηρητικών και μη θεραπευτικών επιλογών η οποία μπορεί και να φτάσει το 80% των ασθενών. Από την άλλη πλευρά, η χειρουργική εξαίρεση του όγκου αποτελεί τη μόνη αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή ,όπου βεβαίως αυτή ενδείκνυται. Η χειρουργική του παγκρέατος σχετίζεται με τη σειρά της με μία σειρά επιπλοκών αυξάνοντας τα ποσοστά θνησιμότητας και θνητότητας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας αποτελεί η μελέτη και παρουσίαση των επανεπεμβάσεων μετά από χειρουργεία παγκρέατος και συγκεκριμένα της ολικής παγκρεατεκτομής **(completion pancreatectomy).** Στις επόμενες σελίδες παρουσιάζονται οι λόγοι για τους οποίους ένας ασθενής ο οποίος χειρουργήθηκε για καρκίνο παγκρέατος οδηγείται ξανά στο χειρουργείο αυτή τη φορά για ολική παγκρεατεκτομή. Οι ενδείξεις ολικής παγκρεατεκτομής σε γενικές γραμμές ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- **αντιμετώπιση μετεγχειρητικών επιπλοκών οι οποίες δεν δύναται να αντιμετωπιστούν με συντηρητικά μέσα**
- **υποτροπή της νόσου στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα**

Επιπρόσθετα, εξετάζονται και παρουσιάζονται οι επιπλοκές μετά από ολική παγκρεατεκτομή, η θνησιμότητα και θνητότητα καθώς και η τελική έκβαση των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτή. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε μία **συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (systematic review**). Εξετάστηκαν και μελετήθηκαν δημοσιεύσεις πάνω στην επανεπέμβαση μετά από χειρουργεία παγκρέατος και ειδικότερα την ολική παγκρεατεκτομή. Οι δημοσιεύσεις αυτές ήταν κατά βάση αναδρομικές μελέτες με παρουσίαση σειρών ασθενών από κέντρα χειρουργικής παγκρέατος ανά τον κόσμο. Μελετήθηκαν επίσης και δημοσιεύσεις οι οποίες αφορούσαν συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όπως επίσης και παρουσιάσεις μεμονωμένων περιστατικών (case reports) πάνω στο θέμα.

Δομή της εργασίας

Στο πρώτο μέρος της εργασίας γίνεται μία εισαγωγή στον καρκίνο του παγκρέατος σε ότι αφορά την επιδημιολογία της νόσου τους παράγοντες κινδύνου και τις θεραπευτικές επιλογές συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής. Κατόπιν γίνεται μία αναφορά συνοπτικά στις σημαντικότερες επιπλοκές των επεμβάσεων για καρκίνο παγκρέατος.

Στο δεύτερο μέρος της παρουσίασης, γίνεται λόγος για την ολική παγκρεατεκτομή στα πλαίσια αντιμετώπισης μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή και περιφερική παγκρεατεκτομή, όπως είναι η παγκρεατονηστιδική διαφυγή (παγκρεατικό συρίγγιο), η αιμορραγία, η περιτονίτιδα και η σήψη. Ειδικότερα για το κομμάτι της παγκρεατονηστιδικής διαφυγής παρατίθεται ένα εισαγωγικό κομμάτι στο οποίο δίδεται ο ορισμός του παγκρεατικού συριγγίου, τόσο ο παλαιότερος όσο και ο αναθεωρημένος, καθώς και η μελέτη των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης παγκρεατικού συριγγίου. Τέλος γίνεται αναφορά σχετικά με το μηχανισμός δημιουργίας του περιγράφεται.

Στο τρίτο μέρος εξετάζονται δημοσιεύσεις που αφορούν τη χειρουργική αντιμετώπιση υποτροπής της νόσου στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα, το κατά πόσο δηλαδή η ολική παγκρεατεκτομή έχει ένδειξη στην αντιμετώπιση της υποτροπής και ποια είναι η έκβαση των ασθενών αυτών σε σύγκριση με εκείνους οι οποίοι αντιμετωπίζονται είτε παρηγορικά (palliative care) είτε με συστηματική χημειοθεραπεία και ακτινοβολία.

Μετά την παρουσίαση των δημοσιεύσεων πάνω στο θέμα παρατίθεται ***στο τέταρτο μέρος*** της εργασίας, πίνακες οι οποίοι συνοψίζουν τα ευρήματα των μελετών αυτών με στόχο την ολοκληρωμένη παρουσίαση και σύγκριση μεταξύ των δημοσιεύσεων των αποτελεσμάτων τους με στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την διενέργεια ολικής παγκρεατεκτομής.

ΜΕΡΟΣ Α

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

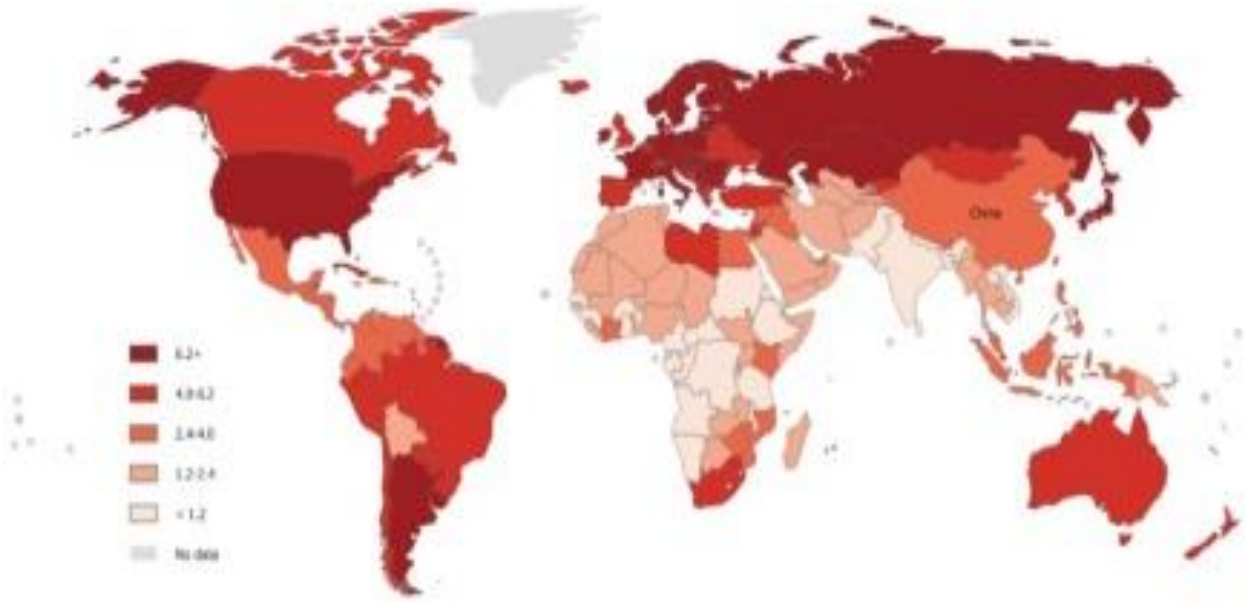
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ο παγκρεατικός καρκίνος αποτελεί έναν σχετικά συχνό και παράλληλα επιθετικό τύπο καρκίνου στον κόσμο με μία διάμεσο επιβίωση που κυμαίνεται από 3 έως 6 μήνες και ένα ποσοστό πενταετούς επιβίωσης κάτω του 5% [23]. Παρά τη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και εργαλείων καθώς και την ολοένα αυξανόμενη χρήση επικουρικών θεραπειών όπως η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία, η πρόγνωση της νόσου έχει βελτιωθεί περιορισμένα για πάνω από τέσσερις δεκαετίες με τη θνητότητα της νόσου να προσεγγίζει αυτή της επίπτωσης. Σύμφωνα με τη τελευταία εκτίμηση παγκοσμίως (GLOBOCAN 2012) η επίπτωση του παγκρεατικού καρκίνου είναι 4,7 ανά 100,000 άντρες και 3,4 ανά 100,000 γυναίκες. Στις ΗΠΑ για το έτος 2015, υπολογίστηκε ότι περί τους 48960 ανθρώπους διεγνώσθησαν με παγκρεατικό καρκίνο, εκ των οποίων οι 40560 (83%) θα πεθάνουν λόγω του παγκρεατικού καρκίνου.

Ο καρκίνος του παγκρέατος σπανίως διαγιγνώσκεται σε ανθρώπους κάτω των 40 ετών καθώς η μέση ηλικίας διάγνωσης είναι τα 71 έτη. Σε γενικές γραμμές αναπτύσσεται συχνότερα στους άντρες καθώς και στις αναπτυγμένες χώρες. Είναι η 8^{η} αίτια θανάτου από καρκίνο στους άντρες και η 9^{η} αίτια θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες.



Εικόνα 1 Η επίπτωση του παγκρεατικού καρκίνου (GLOBOCAN 2012)



Εικόνα 2 Η εκτιμώμενη θνητότητα του παγκρεατικού καρκίνου (GLOBOCAN 2012)

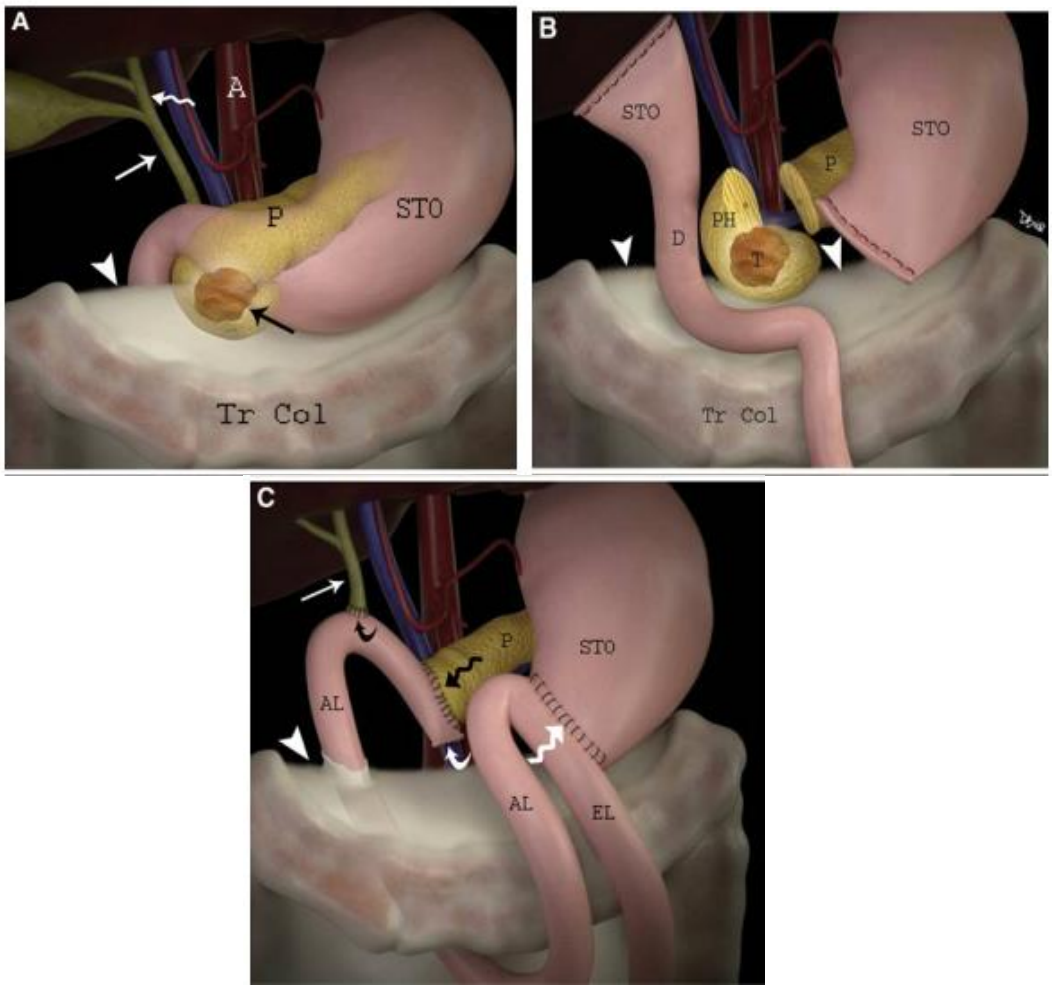
Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατικού καρκίνου **είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η παρουσία χρόνιας παγκρεατίτιδας, η μακροχρόνια παρουσία σακχαρώδους διαβήτη καθώς και μία σειρά από γενετικά σύνδρομα τα οποία σχετίζονται με την παρουσία γονιδίων όπως το p53, το BRCA1 και BRCA2, το PRSS1, το SPINK1 και άλλα**. Ειδικότερα για τα τελευταία, υπολογίζεται ότι το 5 με 10% των παγκρεατικών καρκίνων έχει κληρονομούμενο μοτίβο ανάπτυξης. Μεταξύ ανθρώπων με γνωστό οικογενειακό ιστορικό παγκρεατικού καρκίνου σε πρώτου βαθμού συγγενή, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου παγκρέατος είναι 2, 6 και 30 σε ανθρώπους με έναν, δύο ή τρεις ασθενείς στην οικογένεια αντίστοιχα.

Δεν υπάρχει έως τώρα αποτελεσματικός έλεγχος screening για την ανίχνευση ασυμπτωματικών προκαρκινωματωδών αλλοιώσεων ή ακόμα και καρκινικών αλλοιώσεων. Παρά το ότι συζήτηση γίνεται για τον προσυμπτωματικό έλεγχο ανθρώπων με προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου, δεν υπάρχει τεκμηριωμένη μέθοδος ανίχνευσης της νόσου ακόμα και σε πρώιμο στάδιο.

Σε ότι αφορά τη θεραπεία του παγκρεατικού καρκίνου, η χειρουργική αφαίρεση είναι η μόνη θεραπευτική επιλογή με δυνατότητα ίασης. Για όγκους της κεφαλής και του αυχένα του παγκρέατος, διενεργείται παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (επέμβαση Whipple). Για όγκους του σώματος και της ουράς του παγκρέατος διενεργείται περιφερική παγκρεατεκτομή η οποία συνοδεύεται από σπληνεκτομή.

Ειδικότερα για την επέμβαση κατά Whipple διενεργείται εκτομή της κεφαλής του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου με συνοδό χολοκυστεκτομή και εκτομή του πυλωρού. Η επέμβαση περιλαμβάνει τη διενέργεια τριών αναστομώσεων: της παγκρεατονηστιδικής, της χολοπεπτικής και της γαστροεντερικής.

Η επέμβαση κατά Whipple παρατίθεται σχηματικά παρακάτω



<u>Σχήμα Α</u>: Η ανατομία της περιοχής πριν τη διενέργεια της Whipple. Τα βέλη υποδεικνύουν κατά σειρά ξεκινώντας από πάνω τον κοινό ηπατικό πόρο, τον κοινό χοληδόχο πόρο, το εγκάρσιο μεσόκολο και τον όγκο στην κεφαλή του παγκρέατος (μαύρο βέλος)

<u>Σχήμα Β</u>: τα σημεία που πραγματοποιούνται οι τομές σε πάγκρεας και στόμαχο.

<u>Σχήμα Γ</u>: Η διενέργεια των τριών αναστομώσεων, της παγκρεατονηστιδικής, της χολοπεπτικής και της γαστροεντερικής

Επιπλοκές επεμβάσεως Whipple

Οι επεμβάσεις παγκρέατος όπως είναι αναμενόμενο συνοδεύονται από μία σειρά επιπλοκών είτε πρώιμες είτε όψιμες. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό θνητότητας τις πρώτες 30 ημέρες είναι περί τα 5% [13]. Αυτός είναι και ο λόγος που γίνεται προσπάθεια να μειωθούν τα ποσοστά θνησιμότητας μετά από χειρουργεία παγκρέατος διότι η θνησιμότητα αυτή σχετίζεται με τη συνολική θνησιμότητα. Υπάρχουν μετεγχειρητικές επιπλοκές που σχετίζονται με τη διενέργεια της επέμβασης και δεν αφορούν το πεδίο της επέμβασης. Οι επιπλοκές αυτές αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα, αναπνευστικές όπως η πνευμονία, αγγειακές όπως τα εγκεφαλικά επεισόδια και η πνευμονική εμβολή, νεφρική δυσλειτουργία καθώς και διαταραχές της λειτουργίας του ήπατος. Οι μυοκαρδιακές, πνευμονικές και θρομβοεμβολικές επιπλοκές έχουν μειωθεί σε σημαντικό βαθμό εξαιτίας της βελτιωμένης μετεγχειρητικής εντατικής φροντίδας που λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί. Το ποσοστό των μετεγχειρητικών επιπλοκών κυμαίνεται από 4 έως και 19%. Πλέον, έμφαση δίδεται στην αντιμετώπιση των τεσσάρων πιο συχνών επιπλοκών που σχετίζονται με την επέμβαση που είναι:

1. **Το μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο (PostOperative Pancreatic Fistula –POPF)**
2. **Η καθυστερημένη γαστρική κένωση (Delayed Gastric Emptying-DGE)**
3. **Σηπτικές επιπλοκές όπως η δημιουργία ενδοκοιλιακού αποστήματος**
4. **Αιμορραγία**

Σε ότι αφορά την πρώτη επιπλοκή, η παγκρεατονηστιδική αναστόμωση αποτελεί την Αχίλλειο πτέρνα της παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής. Η παροχέτευση του εναπομείναντος παγκρεατικού παρεγχύματος εντός του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ιδιαίτερα σημαντική, ενέχοντας βέβαια και τον κίνδυνο ***αναστομωτικής διαφυγής***. Οι περισσότερες διαφυγές είναι σχετικά «καλοήθεις» με την έννοια ότι απλή παρακολούθηση και διατήρηση των παροχετευτικών σωλήνων για κάποιες ημέρες παραπάνω αρκεί. Παρόλα αυτά, εάν η διαφυγή αυτή οδηγήσει σε οπισθοπεριτοναϊκή σήψη με το σχηματισμό αποστήματος το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε καταστροφή των πέριξ ιστών και αγγείων, η κατάσταση αυτή αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου μετεγχειρητικής θνητότητας.

Η αντιμετώπιση της ***διαφυγής από την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση*** αποτελεί μία πρόκληση μεταξύ των χειρουργών παγκρέατος καθώς η κλινική εικόνα των ασθενών με διαφυγή ποικίλει από ασυμπτωματική ή με μία ήπια εικόνα φλεγμονής όπως λευκοκυττάρωση και πυρετό, έως κοιλιακό άλγος, αιμοδυναμική

αστάθεια, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, σήψης ακόμα και θανάτου. Οι θεραπευτικές επιλογές με τη σειρά τους ποικίλουν όπως διατήρηση του ασθενούς νηστικό με κατάλληλη θρεπτική και αντιβιοτική κάλυψη, παρακέντηση υπό ακτινοσκοπικά μέσα ενδοκοιλιακών συλλογών καθώς και επανεπέμβαση όταν αυτό κρίνεται σκόπιμο.

Σε ότι αφορά το ***σχηματισμό ενδοκοιλιακών αποστημάτων***, η επίπτωση της επιπλοκής αυτής κυμαίνεται από 1 έως και 12%. Συνήθως είναι αποτέλεσμα αναστομωτικής διαφυγής από την παγκρεατονηστιδική, την χολοπεπτική ή την γαστροεντερική αναστόμωση. Επί υποψίας σχηματισμού ενδοκοιλιακού αποστήματος όποτε είναι δυνατό, η παρακέντηση υπό αξονικό τομογράφο είναι η θεραπεία εκλογής. Εφόσον η υποκείμενη αιτία όπως η διαφυγή είναι υπό έλεγχο η παρέμβαση αυτή είναι αρκετή. Η χειρουργική διερεύνηση και παροχέτευση εφαρμόζεται σε περιπτώσεις αδυναμίας παρακέντησης υπό αξονικό τομογράφο ή επί αποτυχίας αυτής.

Η μετεγχειρητική αιμορραγία από την άλλη πλευρά εμφανίζεται σε ποσοστό από 3 έως και 13% των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργεία παγκρέατος. Η επίπτωση της αιμορραγίας σχετίζεται και με τον τύπο της επέμβασης. Για παράδειγμα, επεμβάσεις διατήρησης του δωδεκαδακτύλου (Beger και Frey) εμφανίζουν μία ελαφρά αύξηση στην εμφάνιση μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Η αιμορραγία κατά το πρώτο 24ωρο της επέμβασης αποδίδεται σε πλημμελή αιμόσταση κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Η εμφάνιση επίσης έλκους από το εγχειρητικό στρες σχετίζεται με αιμορραγία μετεγχειρητικά. Για το σκοπό αυτό η χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs) για μείωση της γαστρικής έκκρισης οξέων θεωρείται επιβεβλημένη. Διαταραχές της πηκτικότητας του αίματος αποτελεί επίσης μία αιτία αιμορραγίας ειδικότερα σε ασθενείς με παρουσία ικτέρου ο οποίος αποτελεί παράγοντα κινδύνου από μόνος του για τιμές >5.8 mg/dl.

Σε αντίθεση με την πρώιμη αιμορραγία, η όψιμη (1-3 εβδομάδες μετά το χειρουργείο), έχει διαφορετικό μηχανισμό δημιουργίας. Συνήθως είναι αποτέλεσμα αναστομωτικής διαφυγής η οποία έχει οδηγήσει σε δημιουργία ψευδοανευρυσμάτων στα πέριξ αγγεία τα οποία εν τέλει οδηγούνται σε ρήξη. Η σχετιζόμενη με ρήξη ψευδοανευρυσμάτων θνητότητα κυμαίνεται από 15 έως και 58%. Η εκλεκτική αγγειογραφία μπορεί να πραγματοποιηθεί, ειδικά σε περιπτώσεις που ενδοσκοπικώς δεν έχει εντοπιστεί εστία αιμορραγίας. Η αιμορραγία από την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση αποτελεί μία δύσκολη κατάσταση καθώς η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει είτε επανασχηματισμό της αναστόμωσης είτε ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy).

Τέλος, σε ότι αφορά την εμφάνιση ***καθυστερημένης γαστρικής κένωσης***, η επίπτωση κυμαίνεται από 8 έως και 45%. Το μεγάλο εύρος οφείλεται κυρίως στο ότι υπάρχει ακόμα και σήμερα μία ετερογένεια στον ορισμό της. Αρχικώς, είχε

αποδωθεί στα χειρουργεία που σχετίζονταν με διατήρηση του πυλωρού. Μία εξήγηση από μηχανική σκοπιά που εξηγεί την εμφάνιση της επιπλοκής αυτής αφορά τον τρόπο με τον οποίο διενεργείται η αποκατάσταση του γαστροεντερικής συνέχειας η οποία πολλές φορές οδηγεί σε γωνίωση και στροφή της γαστροεντερικής αναστόμωσης. Μία ομάδα μελετητών θεώρησε ότι η αποκατάσταση οπισθοκολικά με τη χρήση μίας έλικας νήστιδος για όλες τις αναστομώσεις σχετίζονταν με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης DGE. Γαστρική διάταση μπορεί βέβαια να εμφανιστεί λόγω μετεγχειρητικής γαστροπάρεσης. Άλλη εξήγηση αφορά την εγγύτητα της γαστροεντερικής αναστόμωσης με την παγρεατονηστιδική καθώς μία πιθανή διαφυγή της δεύτερης ή η εμφάνιση μετεγχειρητικά παγκρεατίτιδας στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα αυξάνει την επίπτωση DGE.

Σε κάθε περίπτωση, η εμφάνιση καθυστερημένης γαστρικής κένωσης προκαλεί δυσφορία στους ασθενείς με αποτέλεσμα πλημμελή σίτιση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και παράταση του χρόνου νοσηλείας τους. Η θεραπευτική προσέγγιση είναι συντηρητική και αφορά την τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα, θερμιδική υποστήριξη και προσεκτική παρακολούθηση. Εξυπακούεται ότι εάν το υποκείμενο αίτιο είναι παγκρεατική διαφυγή εφαρμόζονται και οι θεραπευτικές επιλογές που αναφέρθηκαν παραπάνω και αφορούν τη διαφυγή αυτή καθ’ αυτή.

ΜΕΡΟΣ Β

Η ΟΛΙΚΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΕΚΤΟΜΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΛΟΓΩ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο- Ορισμός

Η εμφάνιση μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου (POPF) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές της παγκρεατικής χειρουργικής. Ακόμα και σε μεγάλα κέντρα που ασχολούνται με τη χειρουργική του παγκρέατος, η εμφάνιση συριγγίου κυμαίνεται σε ποσοστά από 3 έως και 45%.

Το 2005,μία διεθνής ομάδα εργασίας (International Study Group of Pancreatic Fistula-ISGPF) αποτελούμενη από 37 χειρουργούς παγκρέατος από την Ευρώπη, την Ιαπωνία, την Αυστραλία, τη Βόρεια και Νότια Αμερική εργάστηκε από κοινού σε μία προσπάθεια να δοθεί ένας κοινώς αποδεκτός ορισμός του μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου (POPF) λαμβάνοντας υπόψιν βιβλιογραφικά δεδομένα έως εκείνη την εποχή καθώς επίσης και το σύνολο των ορισμών που μέχρι τότε υπήρχαν [1].

Ο γενικός ορισμός του παγκρεατικού συριγγίου αφορά τη μη φυσιολογική επικοινωνία μεταξύ του επιθηλίου του παγκρεατικού πόρου και μίας άλλης επιθηλιακής επιφάνειας που περιέχει υγρό πλούσιο σε ένζυμα προερχόμενο από το πάγκρεας. Ωστόσο ένα μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο, αντιπροσωπεύει μία αδυναμία επούλωσης και στεγανοποίησης της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης ή ακόμα και μία διαφυγή παγκρεατικών χυμών από μία τραυματική επιφάνεια του εναπομείναντος παγκρέατος. Σε αυτή την περίπτωση, η διαφυγή ευρίσκεται στον περιπαγκρεατικό χώρο και όχι απαραίτητα σε μία επιθηλιοποιηθείσα επιφάνειας όπως αυτή που δημιουργείται από έναν παροχετευτικό σωλήνα.

Ως εκ τούτου ο ορισμός του μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου αφορά ***« την εκροή διαμέσου ενός διεγχειρητικώς τοποθετημένου παροχετευτικού σωλήνα ή μετεγχειρητικώς τοποθετημένου διαδερμικού σωλήνα, οποιασδήποτε μετρήσιμης ποσότητας υγρού, του οποίου η συγκέντρωση αμυλάσης υπερβαίνει κατά τουλάχιστον 3 φορές την ανώτερη φυσιολογική συγκέντρωση αμυλάσης ορού την τρίτη (3η) μετεγχειρητική ημέρα».***

Μετά τον ορισμό του παγκρεατικού συριγγίου, εκρίθη απαραίτητο η βαθμονόμηση του καθώς δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς με παγκρεατικό συρίγγιο την ίδια κλινική εικόνα, έχοντας παράλληλα διαφορετική πρόγνωση και θεραπευτική διαχείριση.

ΒΑΘΜΟΣ	*A*	*B*	*C*
Κλινική κατάσταση	*ΚΑΛΗ*	*ΣΧΕΤΙΚΑ ΚΑΛΗ*	*ΟΨΗ ΠΑΣΧΟΝΤΟΣ*
Ειδική θεραπεία (1)	*ΟΧΙ*	*ΟΧΙ/ΝΑΙ*	*ΝΑΙ*
U/S, CT (αν χρειαστεί)	*ΑΡΝΗΤΙΚΗ*	*ΑΡΝΗΤΙΚΗ/ΘΕΤΙΚΗ*	*ΘΕΤΙΚΗ*
Παραμονή παροχετευτικού σωλήνα άνω των 3 εβδομάδων	*ΟΧΙ*	*ΣΥΝΗΘΩΣ ΝΑΙ*	*ΝΑΙ*
Επανεπέμβαση	*ΟΧΙ*	*ΟΧΙ*	*ΝΑΙ*
Θάνατος σχετιζόμενος με POPF	*ΟΧΙ*	*ΟΧΙ*	*ΣΥΝΗΘΩΣ ΝΑΙ*
Σημεία λοίμωξης	*ΟΧΙ*	*ΝΑΙ*	*ΝΑΙ*
Σήψη	*ΟΧΙ*	*ΟΧΙ*	*ΝΑΙ*
Επανεισαγωγή	*ΟΧΙ*	*ΝΑΙ/ΟΧΙ*	*ΝΑΙ/ΟΧΙ*

Εικόνα 3 Ταξινόμηση μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου (2005)

(1) Ολική παρεντερική διατροφή, εντερική διατροφή, αντιβιοτικά, ανάλογα σωματοστατίνης, ελάχιστα επεμβατική παροχέτευση

Το 2005 η διεθνής ομάδα μελέτης των παγκρεατικών συριγγίων (ISGPS) έδωσε έναν ορισμό και ταξινόμησε τα μετεγχειρητικά παγκρεατικά συρίγγια, με τρόπο κατά τον οποίο έτυχε αποδοχής από όλους τους χειρουργούς παγκρέατος παγκοσμίως. Έντεκα χρόνια μετά και συγκεκριμένα το 2016, η συγκεκριμένη ομάδα μελέτης επανήλθε σε μία προσπάθεια να επαληθεύσει την αξία του ορισμού που εκείνη είχε δώσει καθώς και να αναθεωρήσει τον ορισμό και την ταξινόμηση των συριγγίων με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα που προέκυψαν μετά το 2005.

Βασιζόμενοι λοιπόν στα βιβλιογραφικά δεδομένα από το 2005 και μετά, η συγκεκριμένη ομάδα μελέτης όρισε ***ως κλινικώς σχετιζόμενο μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο την παροχή από την παροχέτευση οποιασδήποτε μετρήσιμης ποσότητας υγρού με τιμή αμυλάσης άνω των 3 φορών της ανώτερης φυσιολογικής τιμής δραστικότητας αμυλάσης με βάση τις τιμές του εργαστηρίου, που σχετίζεται με κλινική εμφάνιση ή κατάσταση άμεσης συσχέτισης με την παρουσία του μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου.*** Συνεπώς η μέχρι πρότινος εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου βαθμού Α (Grade A) αντικαθίσταται

πλέον με τον ορισμό βιοχημική διαφυγή (Biochemical Leak) λόγω απουσίας κλινικής σημασίας και πλέον δεν αναφέρεται ως αληθές παγκρεατικό συρίγγιο. Σε ότι αφορά τα μετεγχειρητικά παγκρεατικά συρίγγια βαθμού Β και C, επαναπροσδιορίζονται με πιο αυστηρά κριτήρια. Συγκεκριμένα, τα βαθμού Β συρίγγια προϋποθέτουν αλλαγή στη μετεγχειρητική διαχείριση του ασθενούς. Οι παροχετεύσεις είτε παραμένουν στη θέση τους για διάστημα άνω των 3 εβδομάδων ή επανατοποθετούνται διαδερμικώς ή ενδοσκοπικώς. Τα βαθμού C συρίγγια αναφέρονται σε εκείνα τα οποία απαιτούν επανεπέμβαση ή οδηγούν σε οργανική ανεπάρκεια ενός ή περισσοτέρων οργάνων ή και θνητότητα σχετιζόμενη με τα παγκρεατικά συρίγγια.

Ειδικότερα σε ότι αφορά τη μετονομασία του **παγκρεατικού συριγγίου βαθμού Α** σε βιοχημική διαφυγή, υπήρξαν εργασίες όπως του Kim και συνεργατών η οποία μελέτησε την προοδευτική κλινική επίδραση διαφορετικών βαθμών παγκρεατικών συριγγίων και συμπέρανε ότι τα έως πρότινος παγκρεατικά συρίγγια βαθμού Α είχαν την ίδια έκβαση και διαχείριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν μετεγχειρητικά συρίγγιο. Επιπρόσθετα, νέες χειρουργικές τακτικές όπως η μη χρησιμοποίηση παροχετευτικών σωλήνων σε ασθενείς οι οποίοι προ και διεγχειρητικώς κρίνονται ως χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου αποτρέπουν την εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου βαθμού Α λόγω αδυναμίας ελέγχου παγκρεατικών εκκρίσεων μετεγχειρητικά.

Σε ότι αφορά τα **συρίγγια βαθμού Β,** στον ορισμό του 2005 ανέφερε ότι πιθανώς να χρειάζονται επανατοποθέτηση παροχετευτικών σωλήνων αλλά εάν μία πιο επεμβατική τεχνική χρειαστεί τότε τα συρίγγια αυτά μετονομάζονται σε **βαθμού C**.

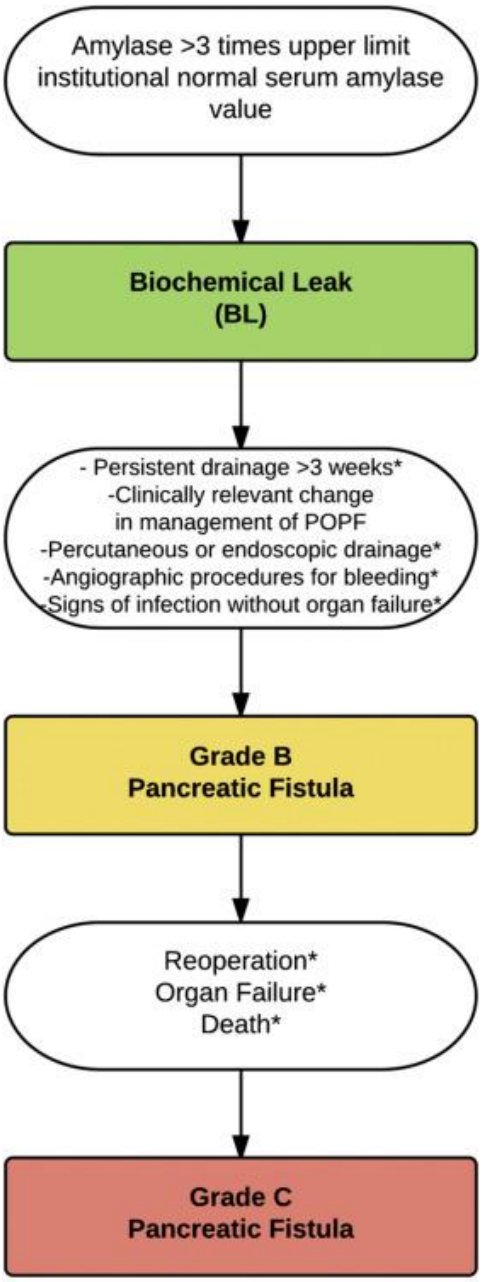
Η μέτρηση των τιμών αμυλάσης από τους παροχετευτικούς σωλήνες την 3^{η} μετεγχειρητική ημέρα θεωρείται επιβεβλημένη και από την τωρινή αναθεώρηση του ορισμού. Ωστόσο, για να ονομάσουμε το προαναφερθέν βιοχημικό εύρημα ως «συρίγγιο» πρέπει να υπάρχει και κάποια κλινική συσχέτιση.

ΓΕΓΟΝΟΣ	BIOCHEMICAL LEAK	GRADE B POPF	GRADE C POPF
Αύξηση τιμής αμυλάσης >3 φορές την ανώτερη φυσιολογική δραστικότητα αμυλάσης ορού	**Ναι**	**Ναι**	**Ναι**
Παραμονή περιπαγκρεατικού παροχετευτικού σωλήνα για > 3 εβδομάδες	**Όχι**	**Ναι**	**Ναι**
Αλλαγή στη μετεγχειρητική διαχείριση του ασθενούς λόγω παρουσίας συριγγίου (1)	**Όχι**	**Ναι**	**Ναι**
Διαδερμική ή ενδοσκοπική παρέμβαση για συλλογές σχετιζόμενες με το POPF	**Όχι**	**Ναι**	**Ναι**
Αγγειογραφικές παρεμβάσεις για αιμορραγία σχετιζόμενη με το POPF	**Όχι**	**Ναι**	**Ναι**
Επανεπέμβαση για POPF	**Όχι**	**Όχι**	**Ναι**
Σημεία λοίμωξης από POPF	**Όχι**	**Ναι, χωρίς ανεπάρκεια οργάνου**	**Ναι, με ανεπάρκεια οργάνου**
Ανεπάρκεια οργάνων σχετιζόμενη με POPF (2)	**Όχι**	**Όχι**	**Ναι**
Θάνατος σχετιζόμενος με POPF	**Όχι**	**Όχι**	**Ναι**

Εικόνα 4 Αναθεωρημένη ταξινόμηση των μετεγχειρητικών παγκρεατικών συριγγίων (2016) [2]

(1) Παράταση νοσηλείας τόσο στην κλινική όσο και στη ΜΕΘ, εισαγωγή θεραπευτικών παραγόντων όπως ανάλογα σωματοστατίνης, ολική παρεντερική διατροφή, μετάγγιση αίματος.

(2) *Μετεγχειρητική οργανική ανεπάρκεια ορίζεται ως η ανάγκη για επαναδιασωλήνωση, αιμοκάθαρση, και χορήγηση ινότροπων για πάνω από 24 ώρες λόγω αναπνευστικής, νεφρικής, καρδιακής ανεπάρκειας αντιστοίχως.*



Εικόνα 5 Διάγραμμα ροής (Flow Chart) για τη βιοχημική διαφυγή και την ταξινόμηση των μετεγχειρητικών παγκρεατικών συριγγίων

Μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο κατηγορίας C

Η εμφάνιση μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου αποτελεί μία από τις συχνότερες επιπλοκές μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Όπως έχουμε αναφέρει, η ταξινόμηση των συριγγίων αυτών πραηματοποιήθηκε το 2005 από τη διεθνή ομάδα μελέτης των παγκρεατικών συριγγίων (ISGPF) [1] και αναθεωρήθηκε 11 χρόνια αργότερα το 2016 [2]. Η ταξινόμηση αυτή μας δίνει τη δυνατότητα να διαχωρίσουμε τους ασθενείς σε εκείνους που η εμφάνιση του δεν επηρεάζει τη μετεγχειρητική διαχείρησή τους και σε εκείνους των οποίων η διαχείρηση τροποποιείται αναλόγως από φαρμακευτικές και ενδοσκοπικές επιλογές μέχρι ακτινολογικές και χειρουργικές. Η δεύτερη κατηγορία ασθενών εμφανίζει σαφώς μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας και θνητότητας, αυξάνοντας παράλληλα τη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας τους. Εξάλλου μετά από κάθε χειρουργική επέμβαση, η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αναπόφευκτη. Η ταξινόμηση των επιπλοκών μετά το χειρουργείο έχει περιγραφεί επαρκώς από τους Clavien και Dindo οι οποίοι κατηγοριοποίησαν τις μετεγχειρητικές επιπλοκές σε συνολικά 5 βασικές κατηγορίες.

Grade	
1	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions. Acceptable therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
2	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions, antibiotics and total parenteral nutrition are also included.
3	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
3a	Intervention under regional/local anesthesia
3b	Intervention under general anesthesia
4	Life-threatening complication requiring intensive care/intensive care unit management
4a	Single organ dysfunction
4b	Multi-organ dysfunction
5	Patient demise

Εικόνα 6 Η ταξινόμηση των μετεγχειρητικών επιπλοκών κατά Clavien Dindo

Σε ότι αφορά την εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου τύπου C, έχουν κατά καιρούς γίνει μελέτες που προσπαθούν να περιγράψουν τη συχνότητα εμφάνισης του μετά από χειρουργεία παγκρέατος καθώς και την εντόπιση παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση του. Μία από τις μελέτες αυτές πραγματοποιήθηκε το 2008 από τον Fuks και τους συνεργάτες του [8] οι οποίοι μελέτησαν τα δεδομένα από συνολικά 680 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή από τον Ιανουάριο του 2000 έως και τον Δεκέμβριο του 2006 σε συνολικά 5 χειρουργικά κέντρα στη Γαλλία. Από τους 680 ασθενείς, οι 111 (16,3%) εμφάνισε παγκρεατικό συρίγγιο μετεγχειρητικά. Οι μισοί από τους ασθενείς αυτούς είχαν αναστόμωση του παγκρέατος με το στομάχι (pancreatogastrostomy) και οι υπόλοιποι αναστόμωση με τη νήστιδα (pancreatojejunostomy).

36 συνολικά ασθενείς από τους 111 (32%) εμφάνισαν παγκρεατικό συρίγγιο τύπου C. Από αυτούς, οι 17 (47%) εμφάνισαν σήψη εξαιτίας ενδοκοιλιακών συλλογών, οι 16 (44%) μετεγχειρητική αιμορραγία, οι 10 (27,7%) αιμορραγία σχετιζόμενη με την εμφάνις ενδοκοιλιακών συλλογών και τέλος οι 3 (9%) πολυοργανική ανεπάρκεια. Από τους 36 ασθενείς, οι 35 οδηγήθηκαν ξανά στο χειρουργείο με το ποσοστό θνησιμότητα να ανέρχεται στο 38,8%. Βασικές αιτίες θανάτου στους ασθενείς αυτούς υπήρξε η σήψη και η υποτροπή της αιμορραγίας.

Σε ότι αφορά την ανάλυση των παραγόντων εκείνων που οδήγησαν στην εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου τύπου C εκτιμήθηκαν διάφοροι παράμετροι οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής

- Σχετιζόμενοι με τον ασθενή
- Σχετιζόμενοι με το χειρουργείο
- Σχετιζόμενοι με το πάγκρεας

Από όλες τις παραμέτρους που εξετάστηκαν, οι 3 παράγοντες στους οποίους φάνηκε να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ εκείνων που εμφάνισαν συρίγγιο τύπου C και εκείνων που δεν εμφάνισαν ήταν

1. ***Η διεγχειρητική εκτίμηση μαλακής σύστασης του παγκρέατος (soft pancreas)***
2. ***Η διεγχειρητική μετάγγιση αίματος***
3. ***Η μετεγχειρητική αιμορραγία***

Επί παρουσίας των τριών παραγόντων μαζί η ευαισθησία και ειδικότητα της εμφάνισης POPF Grade C ήταν 13,9% και 100% αντίστοιχα ενώ η θετική και αρνητική προγνωστική αξία των παραγόντων κινδύνου μαζί ήταν 100% και 70,8% αντίστοιχα.

Είς ότι αφορά ***τη διεγχειρητική μετάγγιση αίματος***, αυτή αποδίδεται στην αντίστοιχη απώλεια αίματος μετά το χειρουργείο. Η απώλεια αίματος με τη σειρά της υποδηλώνει

διεγχειρητικές δυσκολίες όπως είναι η εγγύτητα των αγγείων, η δυσκολία λεμφαδενικού καθαρισμού οπισθοπεριτοναικά ακόμη και η παχυσαρκία των ασθενών.

Η μελέτη αυτή μας δείχνει ότι ***από τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή και θα εμφανίσουν παγκρεατικό συρίγγιο <u>ένα 30% αυτών θα είναι τύπου C και από αυτούς το 40% εν τέλει θα πεθάνει.</u>***

Έχοντας αναπτύξει προηγουμένως τον ορισμό του παγκρεατικού συριγγίου καθώς και την ταξινόμησή του από τη διεθνή ομάδα μελέτης των παγκρεατικών συριγγίων (ISGPF) τόσο το 2005 όσο και τον αναθεωρημένο ορισμό το 2016, έμφαση οφείλει να δοθεί στα συρίγγια τρίτου βαθμού (GRADE C) καθώς αυτά σχετίζονται με υψηλό βαθμό θνητότητας έως και 35% καθώς επίσης και ανάγκη για επανεπέμβαση, αυξημένη παραμονή στο νοσοκομείο και τις ΜΕΘ, καθώς και αυξημένο κόστος για το σύστημα υγείας.

Για το σκοπό αυτό ο Denbo JW και συνεργάτες του [6] δημοσίευσαν το 2012 μία συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την επίπτωση τους παράγοντες κινδύνου, τη διαχείριση και έκβαση ασθενών με βαθμού C παγκρεατικό συρίγγιο μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (PD). Ο αριθμός των άρθρων που συμπεριέλαβε ήταν δεκατέσσερα στα οποία περιλαμβάνονταν 2706 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές(PDs) σε κέντρα των ΗΠΑ, της Ευρώπης και της Ασίας. Παγκρεατικό συρίγγιο εμφάνισαν 479 ασθενείς (18%) και από αυτούς 71 ασθενείς εμφάνισαν συρίγγιο βαθμού C δηλαδή το 15% των ασθενών με συρίγγιο ήταν βαθμού C. Δύο από τις μελέτες που ανέλυσε, προσπάθησαν να εντοπίσουν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου και μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι η **μαλακή σύσταση του παγκρέατος** αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου, ενώ σε ότι αφορά τη σύγκριση ανάμεσα σε ασθενείς που εμφανίζουν βαθμού Α και αυτούς που εμφανίζουν βαθμού Β και C βρέθηκε ότι οι δεύτερη κατηγορία ασθενών ήταν στατιστικώς πιθανότερο να έχουν **μικρό μέγεθος παγκρεατικού πόρου, μαλακής σύστασης πάγκρεας, αυξημένη απώλεια αίματος διεγχειρητικά και παθολογία σε ότι αφορά το φύμα του Vater, το δωδεκαδάκτυλο και τα νησίδια Langerhans.**

Ειδικότερα παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος καθώς και νεοπλάσματα της ενδοκρινούς μοίρας, η συχνότητα εμφάνισης παγκρεατικών συριγγίων ήταν αυξημένη. Μια εξήγηση στο φαινόμενο αυτό αποτελεί ότι τα συγκεκριμένα νεοπλάσματα σπανίως προκαλούν απόφραξη και διάταση του παγκρεατικού πόρου και κατ' επέκταση ίνωση του αδένα με αποτέλεσμα η υφή του παγκρέατος να παραμένει μαλακή.

Η αντιμετώπιση των συγκεκριμένων ασθενών είναι μία πρόκληση για τη θεραπευτική ομάδα καθώς οι θεραπευτικές επιλογές ποικίλουν από μη παρεμβατικά θεραπευτικά μέσα έως και υψηλής θνητότητας και θνησιμότητας

χειρουργικές επεμβάσεις όπως είναι η ολική παγκρεατεκτομή που περιγράφεται στην παρούσα εργασία.

Το 2018 ο Nahm BC και οι συνεργάτες του [19] από το νοσοκομείο του Royal North Shore στο Σίδνεϋ της Αυστραλίας δημοσίευσαν στο περιοδικό Clinical and Experimental Gastroenterology μία ανασκόπηση (review) με θέμα την εμφάνιση μετεγχειρητικών παγκρεατικών συριγγίων. Συγκεκριμένα συσχέτισαν **την εμφάνιση των παγκρεατικών συριγγίων με την εμφάνιση μετεγχειρητικής παγκρεατίτιδας (PostOperative Pancreatitis-POP**) και παρουσίασαν έναν μηχανισμό που σχετίζεται με την εμφάνιση των συριγγίων. Είναι γεγονός ότι η εμφάνιση μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου αποτελεί έναν παράγοντα που αυξάνει τη θνησιμότητα και θνητότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργεία παγκρέατος. Συγκεκριμένα, η θνησιμότητα ασθενών με συρίγγιο ισούται με 1% όλων των ασθενών ενώ το ποσοστό ασθενών με παγκρεατικό συρίγγιο βαθμού C που πεθαίνουν ανέρχεται σε 25%. Στο συγκεκριμένο άρθρο δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στην εμφάνιση μετεγχειρητικής παγκρεατίτιδας ως βασικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης παγκρεατικού συριγγίου, σε αντίθεση με την έως τώρα αντίληψη ότι η εμφάνιση της παρούσας επιπλοκής προκαλείται από διαταραχή στην επούλωση και διατήρηση της στεγανότητας της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης με καθαρά μηχανικά κριτήρια.

Για τον ορισμό του μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου (POPF) το άρθρο χρησιμοποίησε τον αναθεωρημένο ορισμό από το 2016 που δόθηκε από τη διεθνή ομάδα μελέτης παγκρεατικών συριγγίων (ISGPF).

Τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου	**Λιγότερο μελετημένοι παράγοντες κινδύνου**
• **Μαλακής σύστασης αδένας**	• Αυξημένο BMI
• **Μη παγκρεατικός καρκίνος**	• Πλεόνασμα διεγχειρητικής χορήγησης υγρών
• **Απουσία εικόνας χρόνιας παγκρεατίτιδας**	• Αυξημένος όγκος εναπομείναντος παγκρεατικού παρεγχύματος
• **Διάμετρος παγκρεατικού πόρου <3mm**	• Υποθρεψία προεγχειρητικά
• **Διεγχειρητική απώλεια αίματος>1000ml**	• Άρρεν φύλο

Εικόνα 7 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης POPF

Τα επακόλουθα της εμφάνισης POPF γενικώς ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Την **αιμορραγία** και τη **σήψη**

Σε ότι αφορά την **αιμορραγία**, η εμφάνιση της οφείλεται κυρίως στη δημιουργία ψευδοανευρύσματος κάποιας μεγάλης σπλαχνικής αρτηρίας το οποίο προκύπτει έπειτα από παρατεταμένη επαφή του αγγείου με παγκρεατικά υγρά τα οποία είναι πλούσια σε πρωτεολυτικά ένζυμα. Τα αγγεία που συνήθως σχετίζονται με τη δημιουργία ψευδοανευρυσμάτων είναι η γαστροδωδεκαδακτυλική, η κοινή ηπατική, η σπληνική και η άνω μεσεντέριος αρτηρία.

Η **σήψη** από την άλλη πλευρά εμφανίζεται συνηθέστερα μετά από επεμβάσεις κατά Whipple και λιγότερο συχνά μετά από περιφερικές παγκρεατεκτομές πιθανώς λόγω παρουσίας χολώδους και εντερικού περιεχομένου στο χειρουργικό πεδίο κατά την αναστομωτική φάση της Whipple. Η εμφάνιση της σήψης μπορεί να είναι σχετικά ύπουλη στα πρώιμα στάδια. Συνήθως εμφανίζεται με εικόνα πυρετού, καθυστερημένης γαστρικής κένωσης (DGE), κοιλιακό άλγος και αύξηση των εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής. Η θολερότητα του υγρού της παροχέτευσης μπορεί να υπονοεί την εμφάνιση σήψης, γι'αυτό και τα υγρά αυτά πρέπει να αποστέλλονται για καλλιέργεια και κατά Gram χρώση πρώιμα. Οι ενδοκοιλιακές συλλογές πρέπει να εντοπίζονται σχετικά σύντομα με απεικονιστικές μεθόδους όπως με αξονική τομογραφία ώστε να ελέγχεται το ενδεχόμενο παροχέτευσης αυτών.

Η εκτίμηση εμφάνισης POPF γίνεται ***προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά***

Σε ότι αφορά **το προεγχειρητικό κομμάτι**, ο τύπος της επέμβασης καθορίζει και την πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατικού συριγγίου καθώς τα ποσοστά POPF μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, περιφερική παγκρεατεκτομή και κεντρική παγκρεατεκτομή είναι 13%, 29% και 41% αντίστοιχα. Η εκπυρήνιση παγκρεατικού όγκου ιδίως εάν αυτός βρίσκεται σε απόσταση μικρότερη από 3mm σχετίζεται με εμφάνιση POPF έως και 73%. Η παθολογία της νόσου όπως αναφέρθηκε στον πίνακα σχετίζεται και με ανάλογα ποσοστά εμφάνισης POPF καθώς η χρόνια παγκρεατίτιδα και ο καρκίνος της κεφαλής του παγκρέατος σχετίζονται με σχετικά χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης POPF λόγω σχηματισμού ινωτικού παρεγχύματος και διατεταμένου παγκρεατικού πόρου, καταστάσεις που ευνοούν τη δημιουργία μία σχετικά ασφαλούς παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης από τεχνικής πλευράς. Η προεγχειρητική απεικόνισης επίσης δίδει χρήσιμες πληροφορίες κυρίως για τη σύσταση του παγκρεατικού παρεγχύματος που θα παραμείνει

Για **τη διεγχειρητική εκτίμηση** υπάρχει **το Risk Fistula Scoring System** που είναι ευρέως αποδεκτό ως ένα σύστημα που μπορεί να προβλέψει με σχετική ασφάλεια

την πιθανότητα εμφάνισης POPF ταξινομώντας τους ασθενείς σε χαμηλού μεσαίου ή υψηλού κινδύνου.

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

Note: *Out of 10.
Abbreviation: PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma.

Εικόνα 8 Το σύστημα υπολογισμού του κινδύνου εμφάνισης συριγγίου

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

Notes: *Clinically relevant. **No patients in this validation cohort were of negligible risk.
Abbreviations: FRS, Fistula Risk Score; PD, pancreaticoduodenectomy; POPF, postoperative pancreatic fistula.

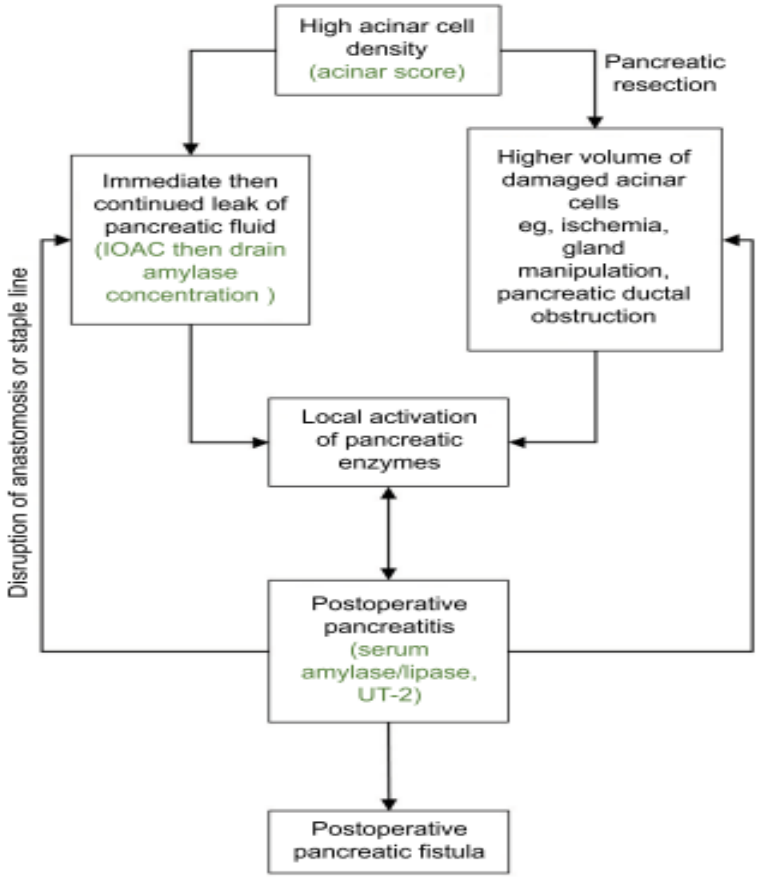
Εικόνα 9 η ταξινόμηση του κινδύνου εμφάνισης συριγγίου

Μετεγχειρητικώς, η μακροσκοπική και βιοχημική ανάλυση των παροχετεύσεων δίνει χρήσιμες πληροφορίες. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι υγρό παροχέτευσης χρώματος κόκκινου προς καφέ τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες σχετίζεται με ενζυματική λύση ενδοκοιλιακών πρωτεϊνών που προκαλείται από διαφυγή παγκρεατικού υγρού πλούσιου σε αμυλάση. Η συγκέντρωση της αμυλάσης στην παροχέτευση αποτελεί επίσης ένα σημαντικό δείκτη πρόβλεψης της εμφάνισης POPF καθώς σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη βρέθηκε ότι τιμή αμυλάσης παροχέτευσης μικρότερη από 600U/L υπήρξε ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας απουσίας POPF από ότι η σύσταση του παγκρέατος και το μέγεθος του παγκρεατικού πόρου.

Ένα αρκετά ενδιαφέρον σημείο της μελέτης αποτελεί η παρατήρηση κάποιων μέχρι πρότινος αγνώστων παραμέτρων που μπορεί να σχετίζονται ισχυρώς με την εμφάνιση POPF. Συγκεκριμένα οι 3 αυτοί παράμετροι είναι

1. Η υψηλή συγκέντρωση αμυλάσης του διεγχειρητικώς παραγόμενου υγρού που βρίσκεται περιπαγκρεατικά (Intraoperative Amylase Concentration- IOAC)
2. Η συγκέντρωση των κυττάρων της εξωκρινούς μοίρα στο όριο διατομής του αυχένα του παγκρέατος (Density of acinar cells at the pancreatic neck margin)
3. Η ανάπτυξη μετεγχειρητικής παγκρεατίτιδας (Postoperative pancreatitis-POP) όπως υπολογίζεται από τη μέτρηση του trypsinogen-2 στα ούρα καθώς και η συγκέντρωση αμυλάσης και λιπάσης ορού την 1^{η} μετεγχειρητική ημέρα

Ειδικότερα για την παγκρεατίτιδα μετά το χειρουργείο θεωρείται ότι είναι απότοκος ισχαιμίας του παρεγχύματος διεγχειρητικά καθώς και ευρέων χειρουργικών χειρισμών στο εναπομείναν πάγκρεας. Ο μηχανισμός εμφάνισης της συνοψίζεται στο παρακάτω σχήμα



Εικόνα 10 Η υπόθεση για το μηχανισμό εμφάνισης παγκρεατίτιδας και συριγγίου

Δημοσιεύσεις πάνω στην ολική παγκρεατεκτομή για αντιμετώπιση μετεγχειρητικών επιπλοκών

Με το πέρασμα των χρόνων η βελτίωση της μετεγχειρητικής διαχείρισης ασθενών, τα νέα απεικονιστικά μέσα, η δημιουργία κέντρων αναφοράς με μεγάλες σειρές ασθενών καθώς και η όλο και περισσότερη εφαρμογή λιγότερο επεμβατικών τεχνικών έχει οδηγήσει σε μία σημαντική μείωση του ποσοστού θνητότητας μετά από Whipple. Ωστόσο, επιπλοκές όπως η διαφυγή από την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση αποτελεί την Αχίλλειο πτέρνα της παγκρεατικής χειρουργικής. Η προσπάθεια μείωσης των ποσοστών εμφάνισης καθώς και η βέλτιστη αντιμετώπιση της αποτελεί μία πρόκληση για τους χειρουργούς παγκρέατος ανά τον κόσμο.

Το ποια θεραπευτική παρέμβαση θα εφαρμοστεί σε ασθενείς με διαφυγή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης αποτελεί έως και σήμερα αντικείμενο συζήτησης. Η επανεπέμβαση καθώς και η ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy) θεωρείται από πολλούς ξεπερασμένη ενώ από άλλους επιβεβλημένη. Η προτίμηση του χειρουργού καθώς και η βαρύτητα της διαφυγής παίζουν βέβαια ένα καθοριστικό λόγο στην εφαρμογή της ή μη. Η ολική παγκρεατεκτομή γενικώς θεωρείται ως τελευταία επιλογή ιδίως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ιδίως όταν η χειρουργική παροχέτευση αποβεί αναποτελεσματική και όταν συνυπάρχει νέκρωση του παγκρεατικού παρεγχύματος και πλήρης λύση της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης

Το 2005 ο De Castro και οι συνεργάτες του [4] δημοσίευσαν στο British Journal of Surgery Society μία μελέτη η οποία συνέκρινε την ολική παγκρεατεκτομή με τεχνικές όπως η εκτομή του παγκρεατικού σώματος και η διατήρηση ενός μικρού τμήματος παγκρέατος, και την αποσύνδεση του νηστιδικού άκρου μεταξύ ασθενών που είχαν χειρουργηθεί αρχικώς με παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή.

Αρχικώς οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε Whipple ήταν 459. Από αυτούς 41 ασθενείς (8,9%) εμφάνισαν διαφυγή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης. 14 ασθενείς υπεβλήθησαν σε μη χειρουργική παροχέτευση συλλογών εκ των οποίων ο ένας πέθανε. Χειρουργική παροχέτευση εφαρμόστηκε σε 8 ασθενείς εκ των οποίων 2 πέθαναν και τέλος 9 ολικές παγκρεατεκτόμες σε ασθενείς εκ των οποίων κανένας δεν πέθανε. Στους υπόλοιπους 10 ασθενείς έγινε λύση της παγκρεατονηστιδικής με διατήρηση ενός μικρού τμήματος παγκρέατος.

Η διάγνωση της διαφυγής πραγματοποιήθηκε στους μισούς ασθενείς την 6^{η} μετεγχειρητική ημέρα με κλινικά σημεία όπως προοδευτικό κοιλιακό άλγος, πυρετός άνω του 38.5 C, δύσπνοια, ταχυκαρδία και περιτοναϊκό ερεθισμό.

Η θεραπεία που εφαρμόστηκε στους 41 ασθενείς καθώς και η έκβαση τους συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα

Table 3 Treatment and outcome of patients who had pancreatic leakage

	Non-surgical drainage ($n = 14$)	Surgical drainage ($n = 8$)	Completion pancreatectomy ($n = 9$)	Preservation of the remnant ($n = 10$)
Age (years)*	60 (36–76)	65 (55–76)	58 (48–68)	64 (48–88)
Sex ratio (M : F)	11 : 3	5 : 3	6 : 3	9 : 1
APACHE II score at diagnosis*	9 (5–12)	13 (8–21)	12 (5–19)	14 (6–24)
Postoperative hospital stay (days)†	27 (11–57)	31 (7–167)	44 (22–107)	43 (32–139)
ICU stay (days)†	0 (0–5)	7 (2–60)	4 (0–44)	11 (0–86)
No. of relaparotomies†	–	2 (1–3)	2 (1–4)	3 (1–5)
Time between diagnosis and first relaparotomy (days)†	–	0 (–)	0 (0–1)	1 (0–4)
Death	1	2	0	3
Postoperative morbidity of survivors				
Readmission	2	1	0	4
Remnant necrosis (resection)	0	0	–	2
Pancreatic pseudocysts	0	0	–	3
Pancreaticocutaneous fistula	0	1	–	3
Pancreatic endocrine insufficiency	0	0	9	3

Values are *mean (range) or †median (range). APACHE, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; ICU, intensive care unit. –, not applicable.

Εικόνα 11 Η θεραπεία και έκβαση των ασθενών μετά από παγκρεατική διαφυγή

Από τη συγκεκριμένη μελέτη προέκυψαν κάποια ενδιαφέροντα συμπεράσματα όπως ότι από τους συνολικά 7 θανάτους ασθενών οι 6 είχαν παγκρεατική διαφυγή και πως κανένας ασθενής που υπεβλήθη σε ολική παγκρεατεκτομή δεν πέθανε. Επίσης είναι σαφές πως όλοι οι ασθενείς μετεγχειρητικά εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη ενώ 3 στους 10 στους οποίους διατηρήθηκε ενα τμήμα παγκρέατος επίσης εμφάνισαν διαβήτη. Η ποιότητα ζωής των ασθενών μετά από ολική παγκρεατεκτομή είναι σχετικά καλή και οι δυσκολίες στη διαχείρηση του σακχαρώδους διαβήτη είναι κάπως υπερτιμημένες. Άλλη παρατήρηση αφορά το ότι υπήρξε μία σημαντική μείωση στον αριθμό επανεπεμβάσεων παρά το σταθερό ποσοστό εμφάνισης διαφυγής κάτι που υπονοεί ότι πολλές από τις επιπλοκές μπορούν να αντιμετωπιστούν με λιγότερο επιθετικές τακτικές.

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η ολική παγκρεατεκτόμη συνεχίζει να έχει θέση στη διαχείριση ασθενών με σηψαιμία μετά από παγκρεατική διαφυγή η οποία δεν ανταποκρίνεται σε χειρουργικές και μη επεμβάσεις παροχέτευσης των ενδοκοιλιακών συλλογών.

Ο Balzano και συνεργάτες [3] από τη μονάδα παγκρεατικής χειρουργικής στο επιστημονικό ινστιτούτο San Raffaele του Μιλάνο δημοσίευσαν το 2012 μία αναδρομική μελέτη στην οποία συνέκρινε διαφορετικές χειρουργικές στρατηγικές σε επανεπεμβάσεις για παγκρεατικά συρίγγια μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές. Για το σκοπό της μελέτης αυτής, συμπεριέλαβε δεδομένα από επεμβάσεις κατά Whipple 669 ασθενών τη χρονική περίοδο 2004-2011. Από τους 669 ασθενείς, οι 31 (5%) χρειάστηκαν επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας (n=19) και σήψης (n=12). Το παγκρεατικό παρέγχυμα που απέμεινε της Whipple αντιμετωπίστηκε είτε με τεχνικές διατήρησης αυτού (τοποθέτηση παροχετευτικού σωλήνα, συρραφή του παγκρεατικού πόρου) είτε με ολική εξαίρεση (Completion pancreatectomy).

Οι ενδείξεις επανεπέμβασης συγκεκριμένα αφορούσαν την εμφάνιση αιμοδυναμικής αστάθειας, αδυναμία εντοπισμού της εστίας που αιμορραγεί και την αδυναμία ελέγχου της αιμορραγίας με αγγειογραφικά μέσα. Σε ότι αφορά τη σήψη, επανεπέμβαση πραγματοποιούνταν όταν αυτή σχετίζοταν με περιπαγκρεατική συλλογή υγρού η οποία δεν ήταν δυνατόν να παροχετευθεί διαδερμικώς είτε μετά από αποτυχημένες προσπάθειες διαδερμικής παροχέτευσης αυτής.

Η επιλογή θεραπευτικής παρέμβασης βασιζόταν κυρίως στην επιλογή του χειρουργού εκτός από περιπτώσεις όπου η κατάσταση του ασθενούς και τα διεγχειρητικά ευρήματα απέκλειαν την εφαρμογή συγκεκριμένων παρεμβάσεων. Για παράδειγμα, σε σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια του ασθενούς επιλεγόταν λιγότερο επεμβατική τεχνική κάνοντας ανέφικτη την πραγματοποίηση ολικής παγκρεατεκτομής (Completion Pancreatectomy), ενώ σε περιπτώσεις νεκρωτικής παγκρεατίτιδας η ολική παγκρεατεκτομή θεωρούνταν επιβεβλημένη.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρεται η μετεγχειρητική έκβαση των 669 ασθενών που υπεβλήθησαν σε Whipple

Table 2 Post-operative outcome of the entire cohort

	All patients (n = 669)
Mortality	29 (4%)
Complications	
Patients without complications	243 (37%)
Grade I–II	303 (45%)
Grade III–V	123 (18%)
Pancreatic fistula	201 (30%)
Grade A	103 (15%)
Grade B	61 (9%)
Grade C	37 (6%)
Readmissions	43 (6%)
Length of hospital stay (days)	16.8 (12.7)

Data are number of patients (%), or mean (standard deviation).
Complications graded according to Clavien–Dindo classification.

Εικόνα 12 Μετεγχειρητική έκβαση των ασθενών της μελέτης

Αξίζει να σημειωθεί ότι παγκρεατικό συρίγγιο εμφάνισαν συνολικά 201 ασθενείς (30%) και συρίγγιο τύπου C 37 ασθενείς (6%). Από αυτούς τους 37 όλοι υπεβλήθησαν σε επανεπέμβαση. Ωστόσω 6 από αυτούς εξαιρέθησαν από τη μελέτη λόγω αδυναμίας επιλογής συγκεκριμένης θεραπευτικής παρέμβασης διεγχειρητικά είτε λόγω βαριάς κλινικής εικόνας οπότε μια μείζονα επέμβαση αδυνατούσε να πραγματοποιηθει, είτε λόγω αδυναμίας πρόσβασης στην παγκρεατονηστιδική αναστόμωση. Οι υπόλοιποι 31 ασθενείς συμπεριελήφθησαν κανονικά στη μελέτη.

Table 3 Patients characteristics at the time of relaparotomy

	Pancreas preservation (n = 17)		Completion pancreatectomy	P-value
	Simple drainage (n = 10)	Duct occlusion (n = 7)	(n = 14)	
Age (years)	72.1 (11.9)	64.5 (12.0)	59.7 (6.5)	0.236
Gender: male/female	6/4	7/0	12/2	0.517
Pre-operative diabetes	1 (10%)	2 (29%)	1 (7%)	0.385
Cancer	7 (70%)	4 (57%)	10 (71%)	0.690
ASA score:				0.871
Grade III	4	3	6	
Grade ≥ IV	6	4	8	
Cause of relaparotomy				0.979
Haemorrhage	6	4	9	
Sepsis	4	3	5	
Day of relaparotomy	13 (4–32)	14 (5–24)	17 (6–42)	0.465

ASA, American Society of Anesthesiologist.
Data are number of patients (%), or mean (standard deviation), or median (range).
P-values are referred to pancreas-preserving procedures versus completion pancreatectomy.

Εικόνα 13 Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που υπεβλήθησαν σε επανεπέμβαση

Table 4 Intra- and post-operative outcome of relaparotomy

	Pancreas preservation (n = 17)		Completion pancreatectomy	P-value
	Simple drainage (n = 10)	Duct occlusion (n = 7)	(n = 14)	
Operative time (min)	122 (35)	193 (71)	240 (72)	**0.001**
Operative blood loss (ml)				
First relaparotomy	961 (809)	916 (816)	2507 (1976)	**0.009**
All relaparotomies	3294 (3123)	1583 (829)	2514 (1979)	0.928
Overall transfusions (ml)	2841 (1857)	2719 (1632)	2376 (2399)	0.580
Mortality	3 (30%)	2 (29%)	3 (21%)	0.610
Patients requiring a further relaparotomy	7 (70%)	3 (43%)	1 (7%)	**0.003**
Total number of reoperations	8	4	1	**0.001**
Bleeding complications	4 (40%)	3 (43%)	2 (14%)	0.101
Bile leakage	1 (10%)	3 (43%)	3 (21%)	0.889
Delayed gastric emptying	4 (40%)	3 (43%)	5 (36%)	0.756
Medical complications	4 (40%)	3 (43%)	3 (21%)	0.242
Wound infection	2 (20%)	1 (14%)	6 (43%)	0.124
ICU stay				
Patients admitted to ICU	5 (50%)	3 (43%)	12 (86%)	**0.025**
Days of ICU stay	4.7 (6.0)	14.9 (32)	3.5 (2.9)	0.058
Hospital stay (days) after relaparotomy	35.5 (23.7)	32.9 (25.4)	22.4 (13.7)	0.103

ICU, intensive care unit.
Data are number of patients (%) or mean (standard deviation).
P-values are referred to pancreas-preserving procedures compared with a completion pancreatectomy.

Εικόνα 14 Η διεγχειρητική και μετεγχειρητική έκβαση των ασθενών

Συνολικά 14 ασθενείς από τους 31 που οδηγήθηκαν στο χειρουργείο υπεβλήθησαν σε ολική παγκρεατεκτομή. Ο χειρουργικός χρόνος ήταν σημαντικά περισσότερος σε σχέση με τις τεχνικές διατήρησης του παγκρέατος (p=0.001) καθώς και η διεγχειρητική απώλεια αίματος μεγαλύτερη (p=0.009). Ο χρόνος παραμονής των ασθενών αυτών στη ΜΕΘ υπήρξε στατιστικώς σημαντικός (p=0.025). Παρόλα αυτά οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική παγκρεατεκτομή κατά το δεύτερο χειρουργείο χρειάστηκαν πολύ λιγότερες επανεπεμβάσεις καθώς μόλις ένας ασθενείς από τους 11 χρειάστηκε δεύτερη επανεπέμβαση σε αντίθεση με 7 ασθενείς από τους συνολικά 10 (70%) στους οποίους έγινε απλώς παροχέτευση της περιπαγκρεατικής συλλογής και 3 στους 7 (43%) που πραγματοποιήθηκε συρραφη του παγκρεατικού πόρου. Αυτό σημαίνει επίσης ότι σε βάθος χρόνου η συνολική απώλεια αίματος γίνεται στατιστικώς μη σημαντική (p=0.928) όπως επίσης και ο συνολικός χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ (p=0.058)

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα βεβαίως των τεχνικών διατήρησης του παγκρέατος κατά την επανεπέμβαση είναι η αποφυγή εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη (brittle diabetes) κάτι που είναι αναπόφευκτο στην ολική παγκρεατεκτομή.

Η μελέτη συμπεραίνει ότι η ολική παγκρεατεκτομή είναι η επέμβαση εκλογής όταν η επανεπέμβαση κρίνεται απαραίτητη

Το 2012 ο Ribero και οι συνεργάτες [22] του δημοσίευσαν μία μελέτη στην οποία συγκρίνουν την έκβαση μετά από ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy -CP) με τεχνικές διατήρησης του παγκρέατος και συγκεκριμένα με μία τεχνική δύο βημάτων (κατευθυνόμενο παγκρεατικό συρίγγιο μετά από λύση της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης και δημιουργία νέας αναστόμωσης σε δεύτερο χρόνο) για την αντιμετώπιση του βαθμού C μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου μετά από Whipple.

Για το σκοπό αυτό χρησιμοποίησε δεδομένα από 370 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε Whipple την περίοδο 1990 έως και 2010. Από αυτούς τους ασθενείς 112 (30,2%) ανέπτυξαν μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο (POPF) εκ των οποίων 47 βαθμού C.

Από τους 47 ασθενείς οι 42 (89%) αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Συγκεκριμένα με ολική παγκρεατεκτομή (n=23), κατευθυνόμενο εξωτερικό συρίγγιο (n=9) και διάφορες άλλες τεχνικές (n=10).

Είναι γνωστό ότι όταν η χειρουργική θεραπεία έχει ένδειξη εφαρμογής, υπάρχουν διάφορες τεχνικές που μπορούν να εφαρμοστούν όπως η ευρεία παροχέτευση των περιπαγκρεατικών συλλογών με αποκατάσταση της διαφυγής, δημιουργία νέας αναστόμωσης όπως παγκρεατογαστρικής,συρραφή του παγκρεατικού πόρου και ολική παγκρεατεκτομή. Ο τύπος της παρέμβασης για την αποκατάσταση της λύσης της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης εξαρτάται εν πολλοίς και από το εάν η αναστόμωση είναι πλήρως ή μερικώς ανοιχτή καθώς και εάν η λύση της έχει πραγματοποιηθεί προσθίως ή οπισθίως.

Συνοπτικά, η τεχνική που ο Ribero συγκρίνει με την ολική παγκρεατεκτομή περιγράφηκε αρχικώς από τον Myagawa και τους συνεργάτες του το 1994. Αρχικώς, με τη διεγχειρητική διαπίστωση της λύσης της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης, η αναστόμωση αυτή αφαιρείται πλήρως μαζί με περίπου 2 εκατοστά παγκρεατικού παρεγχύματος και τμήματος της νήστιδας. Έπειτα το τελικό τμήμα της νήστιδας συρράπτεται με το οπίσθιο τμήμα του παγκρεατικού κολοβώματος και τοποθετείται ένας σωλήνας σιλικόνης (Pancreas-PLUS Drainage) στο μείζονα παγκρεατικό πόρο. Το τελικό άκρο του καθετήρα στερεώνεται στο δέρμα του ασθενούς και τοποθετούνται γύρω από το πάγκρεας δύο παροχετεύσεις. Το δεύτερο στάδιο της τεχνικής αυτής εφαρμόζεται περίπου 3 μήνες μετά την πρώτη επέμβαση οπότε και το άκρο του καθετήρα κόπτεται, ανοίγεται μία οπή στο άκρο της νήστιδας οπότε και περνάει διαμέσου αυτής. Στη συνέχει πραγματοποιείται συρραφή του προσθίου τοιχώματος του παγκρέατος με τη νήστιδα.

Table 2 Operative data and postoperative outcomes of patients treated with completion pancreatectomy and external tube pancreatostomy

	Completion pancreatectomy (n=23)[a]	External tube pancreatectomy (n=9)[a]	p value
Age (years)	67 (60–72)	68 (49–77)	0.934
Sex (M/F)	17/6	6/3	0.685
Indications for reoperation			0.453
Clinical decompensation	9 (39.1 %)	5 (55.61 %)	
PPH	14 (60.9 %)	4 (44.4 %)	
Time between index PD and reoperation (days)	10 (7–16)	8 (6–12)	0.272
Duration of surgery (minutes)	207.5′ (175–255)	170′ (155–235)	0.525
Post-reintervention complications rate	15 (65.2 %)	8 (88.8 %)	0.383
Minor morbidity (Dindo I–II)	1 (6.7 %)	4 (50 %)	
Major morbidity (Dindo III–IV)	4 (17.4 %)	4 (50 %)	
Mortality (Dindo V)	10 (43.5 %)	0 (0 %)	0.01
Reoperation rate			
2nd reoperation	9 (39.1 %)	1 (11.1 %)	0.210
3rd reoperation	3 (13.0 %)	0 (0 %)	0.540
Length of hospital stay[b]	27 (22–49)	44 (24–52)	0.551
Post-resection diabetes	23 (100 %)	0 (0 %)[c]	<0.001

[a]Absolute numbers (percentage) or median values (interquartile range) are given

[b]Calculated from the first reoperation

[c]After exclusion of the patient who necessitated emergency completion pancreatectomy after the first step of the two-steps strategy

Εικόνα 15 Τα εγχειρητικά δεδομένα και η έκβαση των ασθενών που υποβλήθησαν σε ολική παγκρεατεκτομή και στην τεχνική κατά Ribero

Σε ότι αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τις ενδείξεις επανεπέμβασης, τη διάρκεια του χειρουργείου και τη διάρκεια νοσηλείας δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά. Στον αντίποδα υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά σε ότι αφορά τη θνησιμότητα (p=0.01) καθώς και την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη(p<0.001)καθώς όπως αναμενόταν όλοι οι ασθενείς μετά από ολική παγκρεατεκτομή εμφάνισαν διαβήτη ενώ κανένας από την ομάδα ασθενών με το κατευθυνόμενο παγκρεατικό συρίγγιο δεν εμφάνισε διαβήτη μετεγχειρητικά.

Μετά την ολική παγκρεατεκτομή, 9 ασθενείς οδηγήθηκαν στο χειρουργείο για 2η φορά και 3 ασθενείς και 3η φορά λόγω αιμορραγίας μετά από παγκρεατεκτομή (PostPancreatic Hemorrhage-PPH) (n=7), για ενδοκοιλιακό απόστημα που δε μπορούσε να παροχετευθεί διαδερμικά (n=1) γενικευμένη χολώδη περιτονίτιδα (n=1),νέκρωση του εγκάρσιου κόλου(n=1) και διάτρηση στην ηπατική καμπή του κόλου (n=1). Από την άλλη πλευρά, μόλις ένας ασθενής (11,1%) μετά από το κατευθυνόμενο παγκρεατικό συρίγγιο οδηγήθηκε για δεύτερη φορά στο χειρουργείο λόγω αιμορραγίας από το μείζονα παγκρεατικό πόρο 14 ημέρες μετά από χειρουργείο που είχε μπει πάλι λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Ο συγκεκριμένος ασθενής διαπιστώθηκε αργότερα ότι είχε διαταραχές στην πηκτικότητα του αίματος λόγω ήπιας έλλειψης παραγόντων πήξης X, V και VII.

Το δεύτερο στάδιο της επέμβασης πραγματοποιήθηκε επιτυχώς σε 7 ασθενείς μετά από μία κατά μέσο όρο περίοδο 88 ημερών (εύρος 57-115 ημέρες). Από αυτούς τους 7 ασθενείς 2 εμφάνισαν παγκρεατικό συρίγγιο τύπου Α και η μέση διάρκεια νοσηλείας τους μετά τη σύγκλειση του συριγγίου ήταν 7 ημέρες (εύρος 6-15).

Με βάση τη συγκεκριμένη μελέτη, οι συγγραφείς θεωρούν πως η τεχνική των δύο βημάτων όταν δύναται να πραγματοποιηθεί είναι εφικτή και ασφαλής.

Συγκρινόμενη με άλλες τεχνικές στις οποίες δημιουργείται πρωτογενώς νέα αναστόμωση ή συρράπτεται η ήδη υπάρχουσα, οι συγγραφείς θεωρούν ότι σε έδαφος φλεγμονής και σήψης μία τέτοια προσπάθεια είναι επικίνδυνη. Επίσης με τη λύση της αναστόμωσης είναι ευκολότερη η πρόσβαση σε σημεία που αιμορραγούν λύνοντας έτσι το πρόβλημα της μετεγχειρητικής αιμορραγίας ειδικά εάν το αίτιο που οδήγησε τους ασθενείς στο χειρουργείο ήταν αυτή.

Τέλος η μελέτη περιγράφει παρόμοια ποσοστά θνητότητας σε ασθενείς με ολική παγκρεατεκτομή, τονίζοντας ότι παρά τη βελτίωση στη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών σε ΜΕΘ η επέμβαση αυτή καθ' αυτή σχετίζεται με μεγάλα ποσοστά θνητότητας.

Το 1994, ο Cullen και οι συνεργάτες του [5] δημοσίευσαν μία εργασία τους σχετικά με την διαφυγή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης σε ότι αφορά την κλινική της σημασία, τη συχνότητα εμφάνισης και τη διαχείριση της. Για το σκοπό αυτό μελέτησαν 375 επεμβάσεις κατά Whipple από το 1980 έως και το 1992. από αυτούς τους ασθενείς 66 ασθενείς (18%) ανέπτυξαν διαφυγή από την παγκρεατονηστιδική. 18 ασθενείς χρειάστηκαν επεμβατικές τεχνικές αντιμετώπισης όπως διαδερμική παρακέντηση (n=8), ολική παγκρεατεκτομή (n=7) και επανεπέμβαση με τοποθέτηση παροχετεύσεων χωρίς αποκατάσταση της αναστόμωσης (n=3). Από τους 66 ασθενείς 5 ασθενείς (8%) πέθαναν με αίτια σχετιζόμενα με τη διαφυγή. Σε ότι αφορά τους στατιστικώς σημαντικούς παράγοντες θνησιμότητας αυτοί ήταν η μετεγχειρητική ενδοκοιλιακή αιμορραγία και οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy).

Αξίζει να σημειωθεί ότι επειδή το άρθρο δημοσιεύτηκε πριν το 2005 οπότε και δόθηκε ένας ευρέως αποδεκτός ορισμός του μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου από την διεθνή ομάδα μελέτης παγκρεατικού συριγγίου (ISGPF) οι ερευνητές εδώ όρισαν το παγκρεατικό συρίγγιο ώς την εμφάνιση στην παροχέτευση υγρού με περιεκτικότητα σε αμυλάση πενταπλάσια ή και παραπάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή αμυλάσης ορού. Η διαφυγή από την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση τεκμηριώνονταν επίσης και με ακτινολογικά μέσα.

Η συνηθέστερη κλινική εικόνα με την οποία εμφανιζόταν οι ασθενείς ήταν πυρετός >38.2 σε πάνω από τους μισούς ασθενείς. (n=34). Το δεύτερο συχνότερο σύμπτωμα ήταν το κοιλιακό άλγος στο 30% των ασθενών (n=20) ενώ τα ποσοστά εμφάνισης ενδοκοιλιακών συλλογών, ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και ενδοκοιλιακού αποστήματος ήταν 20%,12% και 17% αντίστοιχα. Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός ότι 28 ασθενείς (42%) υπήρξαν ασυμπτωματικοί παρά τη διάγνωση διαφυγής με τρόπους που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Η διαχείριση των ασθενών με παγκρεατική διαφυγή συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα.

TABLE II

Management of Pancreatic Anastomotic Leak After Pancreaticoduodenectomy (66 patients)

	No. of Patients	% of Total
Maintenance of intraoperatively placed drains	48	73
Percutaneous drainage	8	12
Re-operation, completion pancreatectomy	7	11
Re-operation, with/without anastomotic repair and widespread peripancreatic drainage	3	5

Εικόνα 16 Η διαχείρηση των ασθενών με αναστομωτική διαφυγή

Ολική παγκρεατεκτομή κρίθηκε απαραίτητη από το χειρουργό τη στιγμή της επανεπέμβασης για τον έλεγχο της διαφυγής σε 7 περιπτώσεις. Πέντε από τους 7 ασθενείς (71%) πέθαναν από επιπλοκές που σχετίζονται με την αναστομωτική διαφυγή.

Κατά το συγγραφέα, μία πρώιμη πιο επιθετική τακτική πιθανώς να προλαμβάνει την ανάγκη ολικής παγκρεατεκτομής, μειώνοντας έτσι την σχετιζόμενη με το χειρουργείο θνησιμότητα και θνητότητα. Συνεχίζοντας στο θέμα αυτό, όλοι οι ασθενείς οι οποίοι πέθαναν είχαν υποβληθεί σε ολική παγκρεατεκτομή. Κατά τη μελέτη αυτή η ολική παγκρεατεκτομή είναι μία λύση τελευταίας γραμμής για την αντιμετώπιση και έλεγχο της οπισθοπεριτοναϊκής σήψης που αναπτύσσεται μετά από τη διαφυγή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης. Μπορούν εναλλακτικά της ολικής παγκρεατεκτομής να εφαρμοστούν τεχνικές όπως εκτεταμένη περιπαγκρεατική παροχέτευση, είτε συρραφή του παγκρεατικού πόρου. Ο βαθμός της φλεγμονής στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο φαίνεται να παίζει κύριο λόγο στην απόφαση για το ποια θεραπευτική επιλογή είναι η καταλληλότερη καθώς μία μεγάλου βαθμού φλεγμονή με συνοδό νέκρωση του παγκρεατικού παρεγχύματος κάνει την ολική παγκρεατεκτομή τη μόνη δυνητικά θεραπεύσιμη επιλογή.

Τρεις ακόμη δημοσιεύσεις που αφορούν την ολική παγκρεατεκτομή μετά από χειρουργεία παγκρέατος περιγράφονται παρακάτω.

Η πρώτη αφορά αυτή του Smith et al το 1992 [26] η οποία περιέγραψε την κλινική εμπειρία των συγγραφέων πάνω στο θέμα. Συγκεκριμένα μελέτησαν 479 ασθενείς από το 1964 έως και το 1988, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, εκ των οποίων οι 178 (37%) χρειάστηκαν επανεπέμβαση κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Από αυτούς, 11 (6%) υπεβλήθη σε ολική παγκρεατεκτομή κατά μέσο όρο 18 ημέρες μετά από Whipple. Οι ενδείξεις επανεπέμβασης αφορούσαν υποψία παγκρεατικής διαφυγής σε 8 ασθενείς, ενδοκοιλιακή αιμορραγία σε 2 ασθενείς και εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου σε έναν από αυτούς. Τα διεγχειρητικά ευρήματα που δικαιολόγησαν την ολική παγκρεατεκτομή αφορούσαν πλήρη λύση της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης με συνοδό φλεγμονή και νέκρωση πράγμα που δεν επέτρεπε τη δημιουργία νέας αναστόμωσης σε 10 ασθενείς, ενώ σε έναν από αυτούς η

νεκρωτική παγκρεατίτιδα συνοδεύονταν από μη ελεγχόμενη αιμορραγία. Επτά στους έντεκα ασθενείς (64%) πέθαναν μετεγχειρητικά από σήψη και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η μέση παραμονή στο νοσοκομείο για τους υπόλοιπους 4 ασθενείς υπήρξε 46 ημέρες με εύρος από 25 έως 53 ημέρες. Η μέση επιβίωση των ασθενών αυτών μετά το εξιτήριο ήταν 24 μήνες.

Η δεύτερη μελέτη πραγματοποιήθηκε το 1997 από τον van Berge Henegouwen et al [12] ο οποίος στη μελέτη του ανέλυσε τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατικής διαφυγής καθώς και τα αποτελέσματα της πρώιμης εκτομής του παγκρεατικού παρεγχύματος που απέμεινε της αρχικής εκτομής και το συνέκρινε με χειρουργεία παροχέτευσης συλλογών μετά από διαφυγή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης. Για το σκοπό αυτό, μελέτησε συνολικά 269 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε Whipple από το 1983 έως και το 1995. Οι ασθενείς που εμφάνισαν διαφυγή συγκρίθηκαν με εκείνους που δεν εμφάνισαν για τον προσδιορισμό παραγόντων κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικά διαφυγής. Οι ασθενείς με τη διαφυγή χωρίστηκαν με τη σειρά τους σε αυτούς που αντιμετωπίστηκαν με ολική παγκρεατεκτομή και εκείνους που απλώς παροχετεύθηκαν οι ενδοκοιλιακές συλλογές τους. 29 ασθενείς (11%) είχαν ευρήματα παγκρεατικής διαφυγής και η θνητότητα αυτών ήταν 28% (η συνολική θνητότητα ήταν 3,7%). Η διαφυγή εμφανίστηκε κατά μέσο όρο 5 ημέρες μετά το αρχικό χειρουργείο (εύρος 1-20 ημέρες). Οι παράγοντες κινδύνου που ανευρέθησαν ήταν το μικρό μέγεθος του παγκρεατικού πόρου (μικρότερο των 2 mm) και η ιστοπαθολογική διάγνωση καρκίνου φύματος Vater. Μέσος αριθμός επανεπεμβάσεων ήταν 2 (εύρος 1-4) στην ομάδα που παροχετεύτηκαν οι συλλογές (n=21) ενώ 1,5 φορές στην ομάδα της ολικής παγκρεατεκτομής (εύρος 1-5 φορές) (n=8). Η μέση παραμονή στο νοσοκομείο υπήρξε 74 ημέρες (εύρος 36 έως και 219 ημέρες) σε σύγκριση με τις 55 ημέρες (22 έως και 107) για την ομάδα της παροχέτευσης και της ολικής παγκρεατεκτομής αντίστοιχα ($p<0.05$). η θνητότητα ήταν μικρότερη στην ομάδα της ολικής παγκρεατεκτομής (0% έναντι 38%) ($p<0.05$). κατά τους συγγραφείς, η ολική παγκρεατεκτομή δύναται να πραγματοποιηθεί χωρίς επιπλέον θνητότητα. Σε ασθενείς με σοβαρή και εμμένουσα παγκρεατική διαφυγή η ολική παγκρεατεκτομή είναι η επέμβαση εκλογής.

Η τρίτη μελέτη δημοσιεύτηκε το 1996 από το Farley et al [7] πάνω στο ίδιο θέμα. Συνολικά αναλύθηκαν δεδομένα 458 ασθενών που υποβλήθηκαν σε Whipple από το 1972 έως και το 1994 από τους οποίους συνολικά 17 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή. 8 ασθενείς είχαν καρκίνο φύματος Vater, 7 παγκρεατικό καρκίνο, ένας καρκίνο χοληδόχου πόρου και ένας ασθενείς χρόνια παγκρεατίτιδα. Οι ενδείξεις ολικής παγκρεατεκτομής ήταν παγκρεατική διαφυγή σε 8 από αυτούς (47%) παγκρεατίτιδα σε 7 (41%), αιμορραγία σε έναν (5%), και διήθηση των ορίων εκτομής σε άλλον έναν (5%). Η θνησιμότητα μετά από ολική παγκρεατεκτομή ήταν 41% και η θνητότητα 24%. Οι ασθενείς που επιβίωσαν μετά το χειρουργείο, έζησαν

κατά μέσο όρο 4 χρόνια (εύρος 4 μηνών έως και 10 έτη). Σε 10 από τους 13 ασθενείς, η υποτροπή του όγκου τους οδήγησε σε θάνατο. Μέχρι τη στιγμή της δημοσίευσης, 3 ασθενείς παρέμεναν ζωντανοί για πάνω από 8 χρόνια μετά την εκτομή. Κατά τους συγγραφείς σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, η πρώιμη χειρουργική παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά επιβίωσης.

Το 2012 ο Govil και οι συνεργάτες του [9] δημοσίευσαν μία ανασκόπηση της έως τότε εμπειρίας τους στην χειρουργική αντιμετώπιση παγκρεατικών συριγγίων μετά από Whipple δίνοντας κυρίως έμφαση στη δημιουργία παγκρεατογαστρικής αναστόμωσης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποίησε δεδομένα από συνολικά 208 Whipple το διάστημα 1999 έως 2011. από αυτούς τους ασθενείς 36 δηλαδή το 17% οδηγήθηκε σε δεύτερο χειρουργείο. Από τους 36 ασθενείς οι 12 ήταν επεμβάσεις που σχετιζόταν με διαφυγή από την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση. Οι θεραπευτικές επιλογές που εφαρμόστηκαν στους ασθενείς αυτούς ήταν: παροχέτευση των περιπαγκρεατικών συλλογών σε 6 ασθενείς, δημιουργία παγκρεατογαστρικής αναστόμωσης ενώ σε δύο από αυτούς πραγματοποιήθηκε ολική παγκρεατεκτομή.

Σε όσους ασθενείς εμφανίστηκε εικόνα παγκρεατικού συριγγίου μέσα από τις παροχετεύσεις και με βάση τον ορισμό του 2005 της διεθνούς ομάδας μελέτης παγκρεατικού συριγγίου (ISGPF) καθώς και λευκοκυττάρωση, και πυρετός μετά από 7 ημέρες από το χειρουργείο πραγματοποιήθηκε αξονική τομογραφία κοιλίας. Ολική παγκρεατεκτομή πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς στους οποίους το εύρημα της αξονικής τομογραφίας ήταν η νέκρωση του παγκρεατικού παρεγχύματος. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών οι ενδείξεις και η έκβαση τους συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα

Table 2 Nature, timing, indication and outcome of reoperation for International Study Group on Pancreatic Fistula Grade C fistulae after pancreaticoduodenectomy

	Day	Indication	Reintervention	Diabetes	Outcome
Drainage					
1	19	sepsis	yes[a]	-	dead
2	16	sepsis	yes[a]	yes	alive
3	18	sepsis	yes[b]	-	dead
4	17	sepsis	yes[b]	-	dead
5	14	sepsis	no	-	dead
6	33	sepsis	no	no	alive
Completion pancreatectomy					
1	12	sepsis	no	yes	alive
2	20	sepsis	no	-	dead
Salvage pancreaticogastrostomy					
1	16	sepsis	no	no	alive
2	18	bleed[d]	no[c]	no	alive
3	14	bleed	no	yes	alive
4	16	sepsis	no	no	alive

[a] Angiography and embolization

[b] Percutaneous abscess drainage

[c] Percutaneous abscess drainage on day 11

[d] Angiography unable to localize bleeding (mesenteric vessel)

Εικόνα 17 Τα κλινικά χαρακτηριστικά, οι ενδείξεις και η έκβαση των ασθενών

Από τους δύο ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ολική παγκρεατεκτομή ο ένας πέθανε 3 ημέρες μετά λόγω εξελισσόμενης σήψης και πολυοργανικής ανεπάρκεια ενώ ο δεύτερος ασθενής πέθανε 16 μήνες μετά την ολική παγκρεατεκτομή από υπογλυκαιμία. Κατά το συγγραφέα, η ολική παγκρεατεκτομή θα πρέπει να περιορίζεται σε κλινικές περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν υπάρχει κάποια άλλη εναλλακτική, όπως για παράδειγμα όταν μετά από μετεγχειρητική παγκρεατίτιδα (postooperative pancreatitis POP) εμφανίζεται μεγάλου βαθμού παγκρεατική νέκρωση.

Στα συμπεράσματα του συγγραφέα η πραγματοποίηση παγκρεατογαστροστομίας είναι τεχνικά πιο εύκολη τεχνική λόγω της θέσεως των δύο οργάνων δηλαδή του στομάχου και του παγκρέατος. Τα αποτελέσματα της μελέτης πάνω σε αυτήν την τεχνική είχε καλά αποτελέσματα στη διαχείριση του παγκρεατικού συριγγίου με χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας και λιγότερες επανεπεμβάσεις σε σύγκριση με την απλή παροχέτευση των συλλογών

Ο συγγραφέας συμπεραίνει πως η ολική παγκρεατεκτομή είναι αρκετά επιζήμια για την τελική έκβαση του ασθενούς και για το λόγο αυτό περιορίζει τις ενδείξεις της σε περιπτώσεις που οι υπόλοιπες τεχνικές αποτύχουν ή εξ αρχής εμφανίζεται μεγάλου βαθμού νέκρωση του παγκρεατικού παρεγχύματος.

Το 2015 ο Nentwich και οι συνεργάτες του [21] δημοσίευσαν στο περιοδικό World Journal of Surgery μία αναδρομική μελέτη στην οποία εξέτασαν τα αποτελέσματα της ολικής παγκρεατεκτομής (completion pancreatectomy) ως θεραπευτική μέθοδος αντιμετώπισης σοβαρών μετεγχειρητικών παγκρεατικών συριγγίων (POPF) και αιμορραγίας μετά από μείζονες επεμβάσεις παγκρέατος με υποψία ή διάγνωση κακοήθειας. Συνολικά μελέτησαν 521 επεμβάσεις κατά Whipple από το 2002 έως και το 2012. Από αυτούς τους ασθενείς, οι 20 (3.8%) υπεβλήθησαν σε ολική παγκρεατεκτομή. Σημειώνεται ότι από την παρούσα μελέτη εξαιρέθησαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική παγκρεατεκτομή εξαιτίας υποτροπής στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα καθώς και ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν επίμονο πόνο λόγω χρόνιας παγκρεατίτιδας.

Από τους 20 ασθενείς που χειρουργήθηκαν και συμπεριελήφθησαν τελικά στη μελέτη, οι 11 (55%) πέθαναν κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους. Από τους υπόλοιπους 9 οι 5 (55.6%) χειρουργήθηκαν και δεύτερη φορά κατά τη νοσηλεία τους δύο εκ των οποίων περισσότερες από 3 φορές. Από τους ασθενείς που πέθαναν στο νοσοκομείο κατά τη νοσηλεία τους ,οι 9 στους 11 (81,8%) χειρουργήθηκαν και 2η φορά.

Σε ότι αφορά τις ενδείξεις επανεπέμβασης , αυτές αφορούσαν: κοιλιακές πλύσεις σε 5 περιπτώσεις (35,7%),ισχαιμία στομάχου και λεπτού εντέρου σε 3 (21,4%),επιπλοκές από αιμορραγία σε 2 περιπτώσεις (14,3%), εμφάνιση συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος, ανεπάρκεια γαστροεντερικής αναστόμωσης και δευτερογενή σύγκλειση χειρουργικού τραύματος από μία περίπτωση το καθένα (7,1%).

Table 1 Patient characteristics

Patient characteristics	entire cohort ($n = 20$)	In-hospital-survivors ($n = 9$)	In-hospital-deaths ($n = 11$)	p value
Median age (range)	65.45 (47.0–81.8)	63.2 (47.0–70.4)	65.8 (52.3–81.8)	n.s. 0.171*
Sex (%)				
Male	12 (60.0)	6 (66.7)	6 (54.4)	n.s. 0.670#
Female	8 (40.0)	3 (33.3)	5 (45.5)	
Median BMI (range)	25.3 (21.7–39.3)	25.3 (21.7–29.65)	25.2 (21.9–39.3)	n.s. 0.873*
Pre-index surgery diabetes mellitus (%)				
No	16 (80.0)	6 (66.7)	10 (90.9)	n.s. 0.285#
Yes	4 (20.0)	3 (33.3)	1 (9.1)	
Median days from index to completion surgery (range)	9.0 (1–38)	10.0 (2–16)	8.0 (1–38)	n.s. 0.732*
Median ICU stay (range)	2.0 (0–31)	2.0 (0–21)	2.0 (0–31)	n.s. 0.671*
Median hospital stay (range)	20.5 (1–113)	31.0 (10–113)	8.0 (1–54)	p = 0.020*
Mortality rate (%)	11 (55.0)			

(a) CRP levels with significant differences between the two patient groups on post-operative day 3 ($p = 0.021$). (b) Leukocyte counts showing significant differences on post-operative day 3 and 4 ($p = 0.014$, $p = 0.042$). No significant differences were seen between the two groups prior to completion pancreatectomy

* Mann–Whitney U test; # Fisher's exact test

Εικόνα 18 Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή (n=20)

Με βάση τη δομή του παραπάνω πίνακα αξίζει να σημειωθεί ο περαιτέρω διαχωρισμός των ασθενών σε εκείνους που πέθαναν κατά τη νοσηλεία τους και σε εκείνους που εν τέλει επιβίωσαν. Με βάση τα χαρακτηριστικά που περιγράφονται ,η διαφορά στη μέση διάρκεια νοσηλείας φάνηκε να είναι στατιστικώς σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων (p=0.020) κάτι που εξηγείται από το γεγονός ότι οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν λιγότερη μέση νοσηλεία από εκείνους που επιβίωσαν καθότι η νοσηλεία του ασθενή είναι σαφές ότι διακόπτεται πρόωρα με το θάνατό του.

Table 2 Indications for completion pancreatectomy

	Entire cohort ($n = 20$)	In-hospital survivors[a] ($n = 9$)	In-hospital deaths[a] ($n = 11$)
Pancreatic Fistula (%)	14 (70.0)	8 (88.9)	6 (54.5)
Hemorrhage (%)	7 (35.0)	4 (44.4)	3 (27.3)
Pancreatitis in remnant tissue (%)	7 (35.0)	3 (22.2)	4 (36.4)
Thrombosis of portal vein (%)	1 (5.0)	0 (0)	1 (9.0)

[a] Sum exceeds total patient number because of more than one indication in most patients

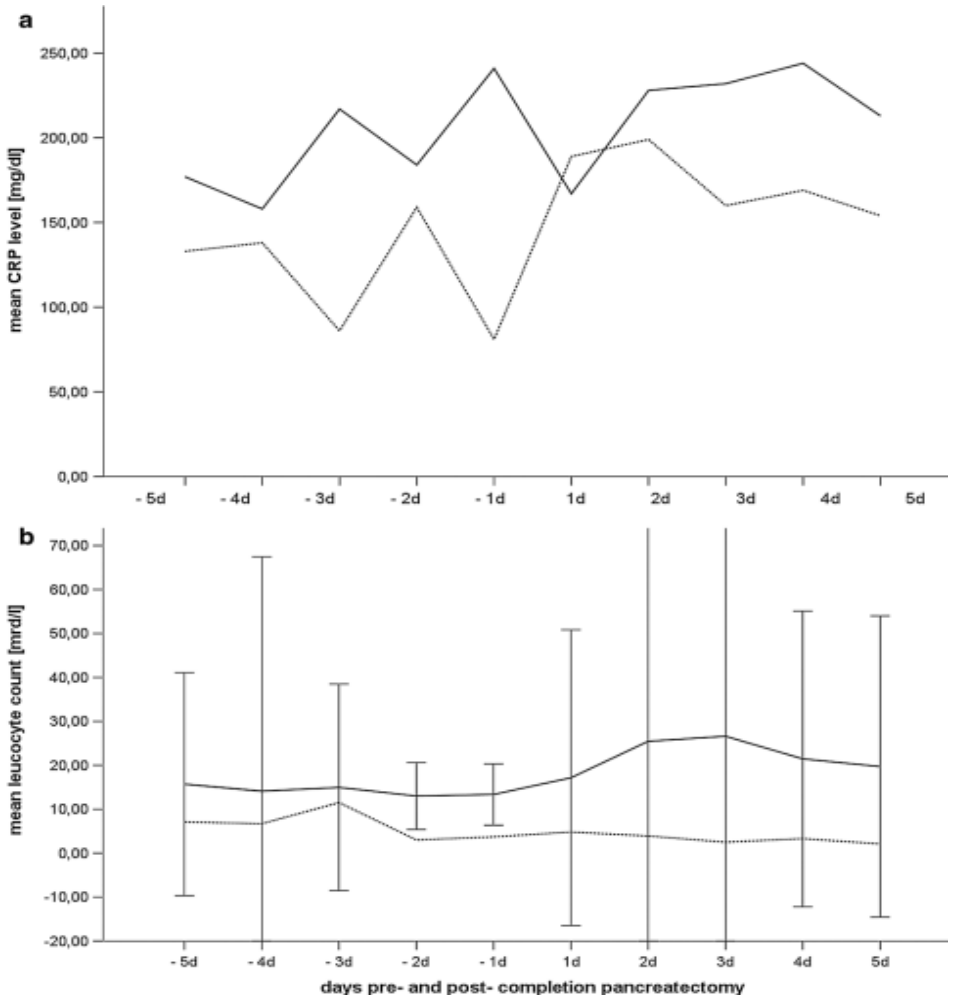
Εικόνα 19 Οι ενδείξεις ολικής παγκρεατεκτομής

Η εμφάνιση επομένως κλινικώς σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου, η αιμορραγία, η παγκρεατίτιδα και η θρόμβωση της πυλαίας φάνηκε να είναι οι ενδείξεις CP.

Σε ότι αφορά την εστία αιμορραγίας 2 αφορούσαν την ηπατική αρτηρία, την πυλαία φλέβα, την πυλαία φλέβα και τον κοιλιακό άξονα, την κοιλιακή αρτηρία και την επιφάνεια του παγκρέατος. Συμπληρωματική σπληνεκτομή πραγματοποιήθηκε σε 17 από τους 20 ασθενείς (85%) ενώ 2 από τους 3 που δε συναφαιρέθηκε ο σπλήνας πέθαναν στο νοσοκομείο.

Ο ασθενής με θρόμβωση της πυλαίας υπεβλήθη σε ολική παγκρεατεκτομή με ανακατασκευή της πυλαίας ενώ η αποκατάσταση της παροχής αίματος από την σπληνική δεν ήταν εφικτή κάτι που τον οδήγησε σε ολική παγκρεατεκτομή.

Στην προσπάθεια των μελετητών να εντοπίσουν κάποια εργαστηριακά ευρήματα που να μπορούν να συσχετιστούν με το θάνατο ή μη των ασθενών που υπεβλήθησαν σε CP, συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν μία σειρά εργαστηριακών παραμέτρων 5 μέρες πριν και 5 ημέρες μετά το χειρουργείο. Τα μόνα εργαστηριακά ευρήματα που είχαν στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς που επιβίωσαν και στους ασθενείς που πέθαναν ήταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων την 3η και 4η μετεγχειρητική ημέρα (p=0.014 και p=0.042) αντίστοιχα καθώς και η τιμή της CRP την 3η μετεγχειρητική ημέρα (p=0.021). Τα ευρήματα αυτά απεικονίζονται στα παρακάτω διαγράμματα.



Σημειώνεται ότι με διακεκομμένη γραμμή είναι οι ασθενείς που πέθαναν και με συνεχόμενη οι ασθενείς που επιβίωσαν. Οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν χαμηλότερη τιμή λευκών κατά την 3η και 4η μετεγχειρητική ημέρα και χαμηλότερη τιμή CRP κατά την 3η μετεγχειρητική ημέρα. Αυτό εξηγείται πιθανώς από τη

σοβαρότερη σηπτική κατάσταση των ασθενών αυτών η οποία οδήγησε σε μία καταστολή στην αύξηση των λευκών καθώς και των λοιπών δεικτών φλεγμονής.

Σε ότι αφορά τα αίτια της ολικής παγκρεατεκτομής οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι για τη μετεγχειρητική εμφάνιση παγκρεατικού συριγγίου, το μαλακό πάγκρεας αποτελεί έναν αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου σε αντίθεση με τη χρόνια παγκρεατίτιδα που φαίνεται να εξασφαλίζει μία σχετική ασφάλεια στη δημιουργία αναστόμωσης.

Η μετεγχειρητική αιμορραγία εμφανίζεται στη βιβλιογραφία σε ποσοστά από 3-13%. Αμιγώς χειρουργικοί λόγοι φαίνεται να οδηγούν σε μετεγχειρητική αιμορραγία πρώιμα σε αντίθεση με την όψιμη αιμορραγία που φαίνεται να σχετίζεται με ρήξη ψευδοανευρυσμάτων έπειτα από έκθεση των αγγείων σε υγρά πλούσια σε παγκρεατικά ένζυμα όπως μετά από δημιουργία POPF.

Σε άλλα από τα σχόλια των ερευνητών, η ολική παγκρεατεκτομή φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι άλλων τεχνικών στο ότι εν τέλει αφαιρείται ο παράγοντας εκείνος που δημιουργεί τις μετεγχειρητικές επιπλοκές που δεν είναι άλλο από το ίδιο το παγκρεατικό παρέγχυμα που απομένει μετά από μία Whipple.

Η απόφαση για ολική παγκρεατεκτομή λαμβάνεται στο χειρουργείο λαμβάνοντας υπόψιν 3 παραμέτρους: 1ον την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση, 2ον το παγκρεατικό παρέγχυμα που παραμένει και 3ον το βαθμό της περιτονίτιδας και της ακεραιότητας των υπόλοιπων αναστομώσεων. Για παράδειγμα σε εικόνα νεκρωτικής παγκρεατίτιδας η διατήρηση ή ακόμα και δημιουργία νέας αναστόμωσης κρίνεται ως επισφαλής.

Οι συγγραφείς ολοκληρώνουν τη δημοσίευση λέγοντας ότι η σκέψη για επανεπέμβαση πρέπει να λαμβάνεται σε ασθενείς που είναι σε κρίσιμη κατάσταση και κακό κλινικό status με συνυπάρχων παγκρεατικό συρίγγιο βαθμού Β.

Το 2006 ο Tamijmarane και οι συνεργάτες του [29] μελέτησαν το ρόλο της ολικής παγκρεατεκτομής ως Damage Control επιλογής μετά από επιπλοκές της χειρουργικής του παγκρέατος. Συγκεκριμένα ανέλυσαν τα δεδομένα 677 ασθενών που χειρουργήθηκαν είτε με επέμβαση κατά Whipple είτε με περιφερική παγκρεατεκτομή σε διάστημα 18 ετών. Από αυτούς 25 ασθενείς υπεβλήθησαν σε ολική παγκρεατεκτομή. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών καθώς και η διάγνωση της νόσου για την οποία χειρουργήθηκαν αρχικώς φαίνεται στον παρακάτω πίνακα

Table 1. Demographic characteristics

Patient characteristics	Discharged alive	Died during hospital stay
Median age (range)	62.7 (28.92–78)	62.83 (26–77.1)
Sex (%)		
Male	5 (41.7)	9 (69.2)
Female	7 (58.3)	4 (30.8)
Diagnosis for the index operation (%)		
Ampullary carcinoma	2 (16.7)	2 (15.4)
Adenocarcinoma	4 (33.3)	3 (23.1)
Distal cholangiocarcinoma	0	3 (23.1)
Duodenal carcinoma	0	2 (15.4)
Benign lesions	1 (8.3)	2 (15.4)
Malignant – others	2 (16.7)	0
Chronic pancreatitis	3 (25)	1 (7.7)
Median ITU stay (range)	4 (1–12)	8 (1–25)
Median hospital stay (range)	34 (8–105)	20 (10–69)

Εικόνα 20 Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Από τους 25 ασθενείς οι οποίοι μελετήθηκαν οι 23 (92%) υποβλήθηκαν αρχικά σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με ή χωρίς διατήρηση του πυλωρού. Οι άλλοι δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε περιφερική παγκρεατεκτομή.

Οι ενδείξεις ολικής παγκρεατεκτομής ήταν : ***μη ελεγχόμενη μετεγχειρητική αιμορραγία σε 5 ασθενείς (20%), 8 ασθενείς με εικόνα τόσο αιμορραγίας όσο και σήψης σχετιζόμενη με παγκρεατική διαφυγή (32%) και 12 ασθενείς με παγκρεατική διαφυγή με ή χωρίς περιτονίτιδα (48%).*** Σε 18 από τους 25 ασθενείς πραγματοποιήθηκε και σπληνεκτομή (72%) λόγω τεχνικών προβλημάτων και εξαιτίας έντονων φλεγμονωδών αλλοιώσεων που δυσχέραιναν την εκτομή του εναπομείναντος παγκρέατος. Αξίζει να σημειωθεί ότι από τους ασθενείς που πέθαναν το 84,6% αυτών είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή συγκρινόμενο με το μόλις 58,3% των ασθενών που έκαναν σπληνεκτομή και επιβίωσαν. Από αυτό φαίνεται ότι η σπληνεκτομή επηρεάζει αρνητικώς τη θνησιμότητα και θνητότητα μετά από χειρουργεία παγκρέατος.

Η μέση διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ ήταν 4 ημέρες για αυτούς που επιβίωσαν εν τέλει και 8 για αυτούς που πέθαναν. Η μέση διάρκεια νοσηλείας απ την άλλη ήταν μεγαλύτερη για ασθενείς που επιβίωσαν (34) έναντι αυτών που πέθαναν (20 ημέρες). Ένας από τους ασθενείς ξαναμπήκε χειρουργείο για σύγκλειση της γαστροεντερικής αναστόμωσης. Ένας ασθενής υπεβλήθη σε εμβολισμό μετεγχειρητικά εξαιτίας μετεγχειρητικής αιμορραγίας από την ηπατική αρτηρία.

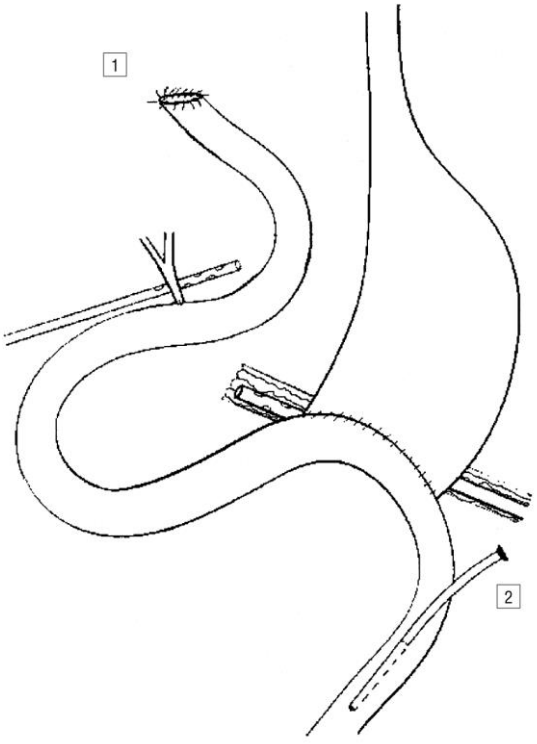
12 από τους 25 ασθενείς επιβίωσαν (48%) ενώ οι υπόλοιποι 13 πέθαναν (52%). από αυτούς τους 13 ασθενείς οι 9 πέθαναν από σηψαιμία και πολυοργανική ανεπάρκεια. Από την άλλη, η μέση επιβίωση των ασθενών μετά το εξιτήριο τους ήταν 52 μήνες (CI 7,87-96,12).

Στη βιβλιογραφία υπάρχει μία συζήτηση για το αν πρέπει να διατηρείται ένα μικρό τμήμα παγκρέατος στην προσπάθεια αποφυγής σακχαρώδους διαβήτη. Για τον Tamijmarane et al δεν υπήρξε πρόθεση διατήρησης παγκρεατικού παρεγχύματος θεωρώντας ότι η επαρκής ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη μετεγχειρητικά είναι κάτι εφικτό.

Το 2004 ο Gueroult και οι συνεργάτες του [10] δημοσίευσαν μία αναδρομική μελέτη κοορτής στην οποία μελέτησαν την ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy) σε ασθενείς με παγκρεατική διαφυγή και εικόνα περιτονίτιδας μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Οι παράμετροι που μελέτησαν ήταν η θνησιμότητα η θνητότητα και η τελική έκβαση των ασθενών αυτών.

Συγκεκριμένα, από τον Ιανουάριο του 1989 έως και τον Δεκέμβριο του 1999, 282 ασθενείς υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατά Whipple. Από αυτούς τους ασθενείς 31 ανέπτυξαν παγκρεατικό συρίγγιο το οποίο αντιμετωπίστηκε συντηρητικά ενώ 7 ανέπτυξαν εικόνα περιτονίτιδας. Συνολικά στη μελέτη περιελήφθησαν 8 ασθενείς καθώς ο τελευταίος ασθενείς είχε χειρουργηθεί αρχικώς σε άλλο κέντρο.

Σε όλους τους ασθενείς η περιτονίτιδα επιβεβαιώθηκε στο χειρουργείο. Η επέμβαση περιελάμβανε επισκόπηση της περιτοναϊκής κοιλότητας, πλύσεις, αφαίρεση όλων των εστιών λοίμωξης, νηστιδοστομία θρέψης και πρωτογενή συρραφή του τραύματος. Το παγρεατικό παρέγχυμα αφαιρέθηκε και το άκρο της νήστιδος εκστομώθηκε.



Εικόνα 21 Η μετεγχειρητική εικόνα του γαστρεντερικού σωλήνα μετά την ολική παγκρεατεκτομή (1) εκστόμωση της νήστιδος και (2) τοποθέτηση νηστιδοστομίας σίτισης

Patients and Operative Findings

Patient No./ Sex/Age, y	Reintervention (Operative Day)	Operative Findings	APACHE II	Follow-up Outcome
1/F/51	Completion pancreatectomy, splenectomy (11)	PJ leakage, peritonitis	16	Chronic enterocutaneous fistula of GJ (alive)
2/M/70	Completion pancreatectomy, splenectomy, Mikulicz packing (6)	PJ leakage, peritonitis, pancreatitis pancreatic necrosis*	19	Multivisceral failure not corrected with reintervention (early postoperative death)
3/M/64	Completion pancreatectomy, splenectomy (7)	PJ leakage, peritonitis, pancreatitis	16	Anastomotic recurrence of colon cancer, peritoneal carcinosis (late death)
4/M/70	Completion pancreatectomy, splenectomy, Mikulicz packing (6)	PJ leakage, pancreatitis	28	Jejunal necrosis + GJ leakage 1.5 mo after completion (early postoperative death)
5/M/45	Completion pancreatectomy, splenectomy (9)	PJ leakage, peritonitis, pancreatitis	23	Persistent sepsis, recovery from MOF, local recurrence 1 y later (late death)
6/M/66	Completion pancreatectomy, splenic preservation (2)	PJ leakage, peritonitis, pancreatitis	12	Splenic vein bleeding and GJ + HJ leakage (early postoperative death)
7/F/46	Completion pancreatectomy, splenectomy (3)	PJ leakage, peritonitis, pancreatitis, pancreatic necrosis	18	Alive
8/M/53†	Completion pancreatectomy, splenic preservation, biliary intubation, Mikulicz packing (3)	Peritonitis, PJ leakage, HJ leakage, pancreatitis	17	Biliary refection (alive)

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GJ, gastrojejunostomy; HJ, hepaticojejunostomy; MOF, multiorgan failure; PJ, pancreaticojejunostomy.
*Celiomesenteric trunk.
†This patient was referred to our institution.

Εικόνα 22ο Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τα διεγχειρητικά ευρήματα

Όπως φαίνεται από τον πίνακα από τους 8 ασθενείς οι 6 ήταν άνδρες και οι 2 γυναίκες. Επίσης σε 6 από τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική παγκρεατεκτομή, πραγματοποιήθηκε και σπληνεκτομή ενώ σε 2 υπήρξε διατήρηση του σπληνός. Κατά μέσο όρο 6 ημέρες μετά το πρώτο χειρουργείο οι ασθενείς οδηγήθηκαν ξανά σε αυτό(2-11 ημέρες).

Τρεις από τους ασθενείς (38%) πέθαναν κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο (2, 19,57 ημέρες μετά την ολική παγκρεατεκτομή) 2 από αυτούς τους ασθενείς χρειάστηκαν πρώιμη επανεπέμβαση. Ο ένας ασθενής είχε υποτροπή του ενδοκοιλιακού αποστήματος λόγω νηστιδικής νέκρωσης. Χειρουργήθηκε 49 ημέρες μετά την ολική παγκρεατεκτομή με εκτομή τμήματος της νήστιδας. Πέθανε 8 ημέρες μετά. Ο δεύτερος ασθενής είχε μετεγχειρητική αιμορραγία λόγω ρήξης της σπληνικής φλέβας το οποίο συσχετίστηκε με διαφυγή από την αναστόμωση χολώδους και γαστρικού περιεχομένου. Οδηγήθηκε ξανά στο χειρουργείο όπου πραγματοποιήθηκε απολίνωση της σπληνικής φλέβας. Πέθανε 11 ημέρες αργότερα.

Σε ότι αφορά τη μακροπρόθεσμη έκβασή τους, σε 6 από αυτούς τους ασθενείς έγινε τελικά σύγκλειση της εντεροστομίας χωρίς κάποια θνησιμότητα και θνητότητα. Δύο από τους ασθενείς πέθαναν 1 χρόνο μετά την Whipple λόγω υποτροπής της νόσους τους. Ένα εντεροδερματικό συρίγγιο εμφανίστηκε 13 μήνες μετά την ολική παγκρεατεκτομή και χρειάστηκε λύση της γαστροεντερικής αναστόμωσης και δημιουργία νέας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι κανένας από τους ασθενείς δεν πέθανε λόγω εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη μετεγχειρητικά. Ένας ασθενής εμφάνισε σοβαρή υπογλυκαιμία χωρίς να νοσηλευτεί και ένας ασθενής εμφάνισε υπογλυκαιμικό κώμα χωρίς νευρολογικές επιπλοκές.

Το ποσοστό της πρωτοπαθούς περιτονίτιδας υπολογίζεται σε 20% ενώ της μετεγχειρητικής ανέρχεται σε 50%. Αυτό αποτέλεσε και το έναυσμα της συγκεκριμένης μελέτης της οποίας το ποσοστό υπήρξε 38%.

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η μετεγχειρητική περιτονίτιδα μετά από επεμβάσεις Whipple σχετίζονται με υψηλή θνητότητα. Η ολική παγκρεατεκτομή είναι ίσως η μόνη θεραπευτική επιλογή χειρουργικά για τον έλεγχο της σήψης.

ΜΕΡΟΣ Γ

Η ΟΛΙΚΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΕΚΤΟΜΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΟ ΕΝΑΠΟΜΕΙΝΑΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑ

Η εκτομή είναι η μόνη δυνητικά θεραπευτική επιλογή του παγκρεατικού καρκίνου. Υπολογίζεται ότι κατά τη στιγμή της διάγνωσης μόνο το 20% των ασθενών είναι υποψήφιοι για εκτομή. Παρόλα αυτά, ο παγκρεατικός καρκίνος παραμένει μία δυσοίωνη νόσος καθώς ακόμα και με ριζική εκτομή (R0) του όγκου, οι περισσότεροι ασθενείς θα εμφανίσουν στο μέλλον υποτροπή. Υπάρχουν συνολικά τρία διαφορετικά μοτίβα υποτροπής μετά από εκτομή του παγκρεατικού καρκίνου:

1. **Ηπατική μετάσταση**
2. **Περιτοναϊκή διασπορά**
3. **Τοπική υποτροπή γύρω από το εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα**

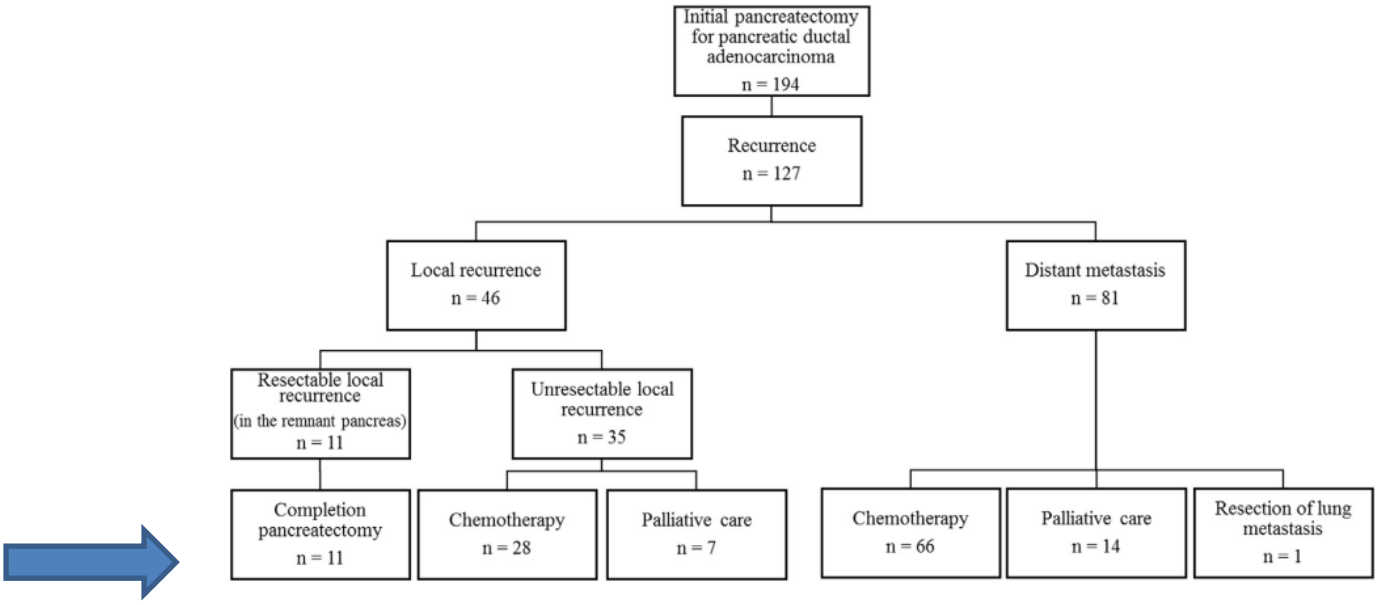
Τα πρώτα δύο μοτίβα καθιστούν αδύνατη και επουσιώδη για την τελική έκβαση του ασθενούς την εκτομή. Σε ότι αφορά τον τρίτο μοτίβο υποτροπής δηλαδή την μεμονωμένη τοπική υποτροπή η ολική παγκρεατεκτομή φαίνεται να παρέχει σε ορισμένους ασθενείς κάποιο όφελος.

Στη συνέχεια της παρούσας εργασίας παρουσιάζονται δημοσιεύσεις πάνω στην ολική παγκρεατεκτομή μετά από χειρουργεία παγκρέατος λόγω τοπικής υποτροπής. Συγκεκριμένα τα άρθρα αυτά αφορούν αναδρομικές μελέτες πάνω στο θέμα, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις καθώς και παρουσιάσεις μεμονωμένων περιστατικών από κέντρα ανά τον κόσμο. Στις παρούσες εργασίες μελετώνται και αναλύονται οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν τοπική υποτροπή, σε μία προσπάθεια να αποσαφηνιστούν οι ενδείξεις ολικής παγκρεατεκτομής μετά από υποτροπή, η συχνότητα και το είδος των μετεγχειρητικών επιπλοκών καθώς και η έκβαση των ασθενών αυτών.

Στο τέλος αυτού του μέρους της εργασίας παρουσιάζονται και δύο δημοσιεύσεις οι οποίες αφορούν η πρώτη την λαπαροσκοπική ολική παγκρεατεκτομή λόγω υποτροπής νόσου πέραν του παγκρεατικού καρκίνου με στόχο το έλεγχο του κατά πόσον η λαπαροσκοπική προσέγγιση έχει θέση στη χειρουργική του παγκρέατος. Η δεύτερη αφορά την μεταμόσχευση των νησιδίων παγκρέατος μετά την ολική παγκρεατεκτομή με στόχο την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη που μοιραία αναπτύσσουν οι ασθενείς με ολική παγκρεατεκτομή.

Το 2017 ο Nakayama και οι συνεργάτες του [20] δημοσίευσαν μία μελέτη στην οποία εξέτασαν την επίπτωση της ολικής παγκρεατεκτομής στην κλινική έκβαση και πορεία των ασθενών με υποτροπή παγκρεατικού καρκίνου στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα. Σκοπός της μελέτης ήταν η εύρεση αφενός προβλεπτικών ευρημάτων σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος για εμφάνιση τοπικής υποτροπής και αφετέρου η μελέτη της τελικής έκβασης αυτών των ασθενών σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίζονται συντηρητικά λόγω έκτασης της νόσου. Για το σκοπό αυτό συλλέχθησαν δεδομένα από 194 δυνητικά θεραπεύσιμες παγκρεατεκτομές από τον Ιανουάριο του 2008 έως και το Δεκέμβριο του 2014. Από αυτές, οι 127 (65,5%) εμφάνισαν υποτροπή της νόσου. Από τους 127 ασθενείς στους 11 (8,7%) η υποτροπή εντοπίζονταν στο παγκρεατικό παρέγχυμα και αντιμετωπίστηκαν με ολική παγκρεατεκτομή.

Οι ασθενείς της μελέτης πριν το αρχικό χειρουργείο ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες. ***Η μία αφορούσε δυνητικά εξαιρέσιμους όγκους η δεύτερη οριακά εξαιρέσιμους όγκους και η τρίτη τοπικώς προχωρημένη νόσο.*** Οι δύο τελευταίες κατηγορίες αντιμετωπίστηκαν αρχικώς με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Σε ότι αφορά την αρχική παγκρεατεκτομή αύτη αφορούσε είτε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή είτε περιφερική παγκρεατεκτομή. Και στις δύο περιπτώσεις τα εγχειρητικά όρια απεστάλησαν για ταχεία βιοψία με στόχο την εξασφάλιση αρνητικών ορίων εκτομής. Μετά το χειρουργείο όλοι οι ασθενείς μπήκαν σε πρόγραμμα εντατικής παρακολούθησης με αξονική τομογραφία και μέτρηση των επιπέδων CA19-9.



Εικόνα 23 Η ταξινόμηση των 194 ασθενών με βάση το είδος της υποτροπής και τη θεραπεία την οποία έλαβαν

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 68 έτη (εύρος 34-84) και οι 123 ασθενείς ήταν άντρες (63,4%). Η μέση ολική επιβίωση των ασθενών μετά από παγκρεατεκτομή ήταν 39 μήνες και το διάστημα ελευθέρας νόσου 15 μήνες. Οι ασθενείς με τοπική υποτροπή στο εναπομείναν πάγκρεας είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μέση επιβίωση μετά την υποτροπή (44 μήνες) έναντι εκείνων με μη εξαιρέσιμη τοπική υποτροπή (11 μήνες) (p=0.014) και εκείνων με απόμακρες μεταστάσεις (13 μήνες) (p=0.024).

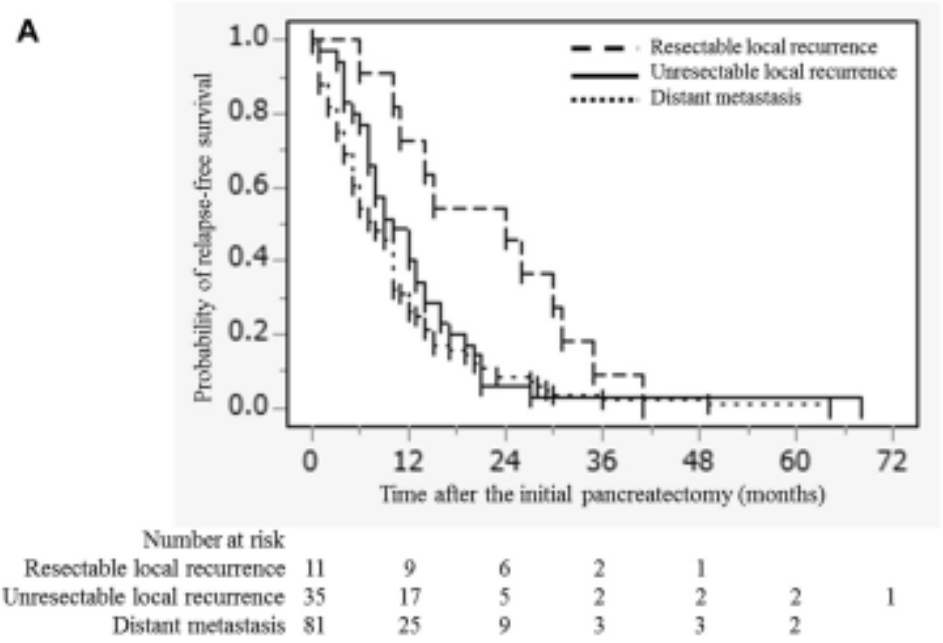
No	Survival after CP (mo)	RFS after CP (mo)	Survival after the second recurrence (mo)	Perioperative therapies			Survival
				Adjuvant therapy after IP	Adjuvant therapy after CP	Therapy for the second recurrence	
1	20	4	15	-	-	Palliative care	Dead
2	44	4	40	S-1	GEM	S-1 →GEM + nab-PTX →Palliative care	Dead
3	12	3	9	GEM	-	Palliative care	Dead
4	15	10	4	S-1	-	GEM →Palliative care	Dead
5	34	-	-	GEM	S-1	-	Alive
6	20	11	8	GEM	S-1	GEM + nab-PTX →Palliative care	Alive
7	19	-	-	GEM + S-1	S-1	-	Alive
8	17	4	12	S-1	S-1	GEM (continued)	Alive
9	11	3	8	S-1	-	GEM + nab-PTX →FORFIRINOX →Palliative care	Dead
10	37	25	11	GEM	S-1	GEM + nab-PTX (continued)	Alive
11	3	2	1	S-1	-	FOLFIRINOX (continued)	Alive

FOLFIRINOX = oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin; GEM = gemcitabine; nab-PTX = albumin-bound paclitaxel; S-1 = tegafur/gimeracil/oteracil potassium.

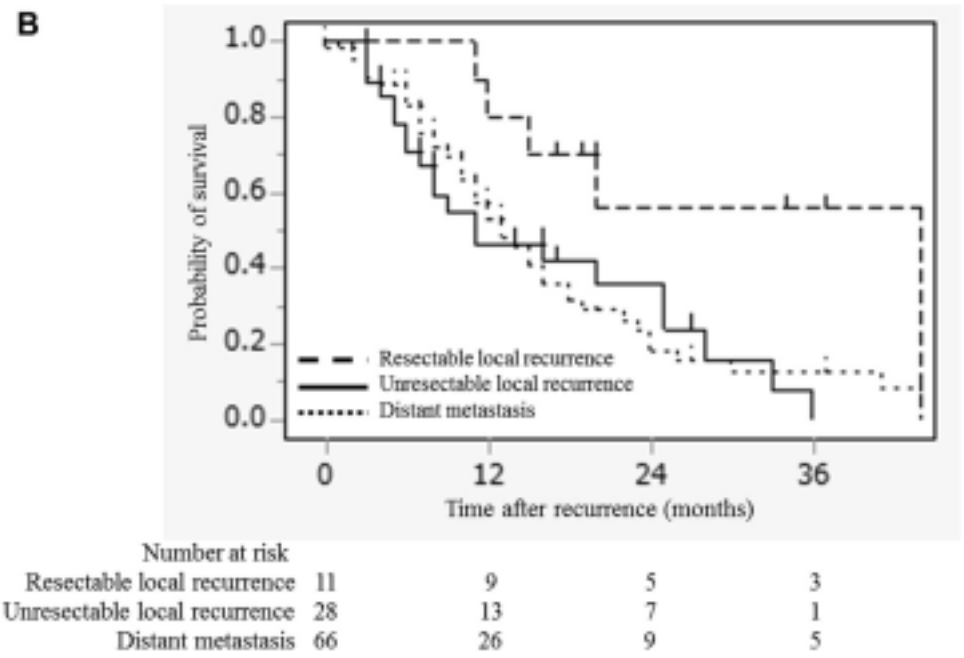
Εικόνα 24 Η κλινική έκβαση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή

Η μέση επιβίωση των ασθενών αυτών μετά την ολική παγκρεατεκτομή ήταν **44 μήνες.** 9 από τους 11 ασθενείς (81,8%) εμφάνισαν υποτροπή της νόσου σε ένα διάστημα κατά μέσο όρο 4 μηνών μετά το χειρουργείο. Η διάμεσος επιβίωση μετά την εμφάνιση υποτροπής ήταν 15 μήνες. Από τους 11 ασθενείς, οι 6 έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία ενώ οι υπόλοιποι 5 όχι. Η μέση επιβίωση των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία μετά την ολική παγκρεατεκτομή ήταν σημαντικά υψηλότερη (44 μήνες) έναντι εκείνων που δεν έλαβαν (14 μήνες) (p=0,002). Το διάστημα ελευθέρας νόσου ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα με την επικουρική χημειοθεραπεία. (18 μήνες έναντι 3 μηνών) (p=0.012). Δύο από τους ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία δεν έχουν εμφανίσει μέχρι στιγμής δεύτερη υποτροπή.

Η σύγκριση της επιβίωσης με βάση το πρότυπο της υποτροπής αναφέρεται στα παρακάτω διαγράμματα. Το πρώτο (A) αφορά το διάστημα ελευθέρας νόσου μετά την αρχική παγκρεατεκτομή. Οι ασθενείς με εξαιρέσιμο τοπική υποτροπή είχαν σημαντικά μεγαλύτερο διάστημα ελευθέρας νόσου μετά την αρχική παγκρεατεκτομή σε σχέση με αυτούς που είχαν μη εξαιρέσιμο τοπική υποτροπή (24 μήνες έναντι 10 μηνών) (p=0.022) και σε σύγκριση με εκείνους με εμφάνιση απόμακρων μεταστάσεων (24 μήνες έναντι 8 μηνών) (p=0.010).



Εικόνα 25 Διάστημα ελευθέρας νόσου μετά την αρχική παγκρεατεκτομή



Εικόνα 26 Διάστημα επιβίωσης μετά την υποτροπή της νόσου

Σε γενικές γραμμές η υποτροπή του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος μετά τη χειρουργική εκτομή του θεωρείται ως ένδειξη για έναρξη χημειοθεραπείας λόγω της μεγάλης πιθανότητας για ύπαρξη μικρομεταστάσεων. Ωστόσο, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ασθενείς με βλάβη στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα είναι δύσκολο να διαχωρίσουμε εάν πρόκειται για υποτροπή της αρχικής νόσου ή για νέα πρωτοπαθή βλάβη. Γενικώς θεωρείται ότι η βιολογία του όγκου καθώς και το καρκινικό φορτίο της νόσου θεωρείται καλύτερη εάν η αλλοίωση αυτή αφορά μία πρωτοπαθή εστία de novo παρά εστία υποτροπής της αρχικής νόσου. Αυτός είναι και ο λόγος που η χειρουργική εκτομή με θεραπευτική πρόθεση είναι μία αποδεκτή επιλογή σε εμφάνιση αλλοιώσεων στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα σχετικά όψιμα της αρχικής εμφάνισης της νόσου.

Η μεγαλύτερη διάμεσος επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή και έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία έναντι εκείνων που δεν έλαβαν μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός των δύο θεραπευτικών μεθόδων είναι πιο αποτελεσματικός έναντι το καθενός χωριστά. Η απόφαση για μη λήψη επικουρικής θεραπείας βασίστηκε εν πολλοίς στο κακό Performance status των ασθενών αυτών μετεγχειρητικά. Αυτός είναι και ο λόγος που στην περίπτωση των ασθενών αυτών η χρήση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας η οποία θα προηγείται του χειρουργείου ολικής παγκρεατεκτομής ίσως ωφελήσει και αυτήν την ομάδα ασθενών.

Το 2015 ο Shima και οι συνεργάτες του [25] δημοσίευσαν μία σειρά 6 ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ολική παγκρεατεκτομή λόγω υποτροπής καρκίνου παγκρέατος. Το διάστημα της μελέτης ήταν από το Μάρτιο του 2005 έως και το Δεκέμβριο του 2012. Τα εγχειρηντικά, μετεγχειρητικά και παθολογικά δεδομένα καθώς και την τελική έκβαση των ασθενών τη μελέτησαν αναδρομικά.

Έτσι λοιπόν μέσα στο διάστημα αυτό, συλλέχθησαν δεδομένα από συνολικά 185 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επέμβαση για καρκίνο παγκρέατος με στόχο την πλήρη εκτομή της νόσου. Μετά το χειρουργείο οι ασθενείς αυτοί μπήκαν σε πρόγραμμα εντατικής παρακολούθησης. Από τους 185 ασθενείς, οι 130 (70%) εμφάνισαν υποτροπή της νόσου. Από τους 130 ασθενείς, οι 49 (37,7%) διεγνώσθησαν με τοπική υποτροπή στο πάγκρεας (37,7%). Εν τέλει για ολική παγκρεατεκτομή επιλέχθησαν 6 ασθενείς στους οποίους υπήρχε η πεποίθηση κλινικώς, εργαστηριακώς και απεικονιστικώς ότι μία R0 εκτομή ήταν εφικτή. κανένας από τους 6 ασθενείς δεν είχε απόμακρη μετάσταση μετά από έλεγχο με PET. Η τοπική υποτροπή όπως έχουμε αναφέρει, αφορά το παγκρεατικό παρέγχυμα, τον περιπαγκρεατικό μαλακό ιστό και τους περιοχικούς λεμφαδένες. Η ένδειξη χειρουργικής εξαίρεσης της υποτροπής αφορά ασθενής με υποτροπή μόνο στο παγκρεατικό παρέγχυμα.

Από τους 6 ασθενείς που χειρουργήθηκαν, οι 3 ήταν άντρες και οι 3 γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών τη στιγμή της διάγνωσης της αρχικής νόσου ήταν τα 66 έτη (εύρος 52-82 έτη). Σε 4 ασθενείς αρχικώς πραγματοποιήθηκε Whipple σε ένα εκ των οποίων κι εκτομή τμήματος πυλαίας φλέβας ενώ οι άλλοι 2 σε περιφερική παγκρεατεκτομή. Το διάστημα ελευθέρας νόσου από το πρώτο χειρουργείο μέχρι την εμφάνιση υποτροπής ήταν 28 μήνες (εύρος 12-60 μήνες). Η επανεπέμβαση αφορούσε ολική παγκρεατεκτομή σε 5 από τους 6 ασθενείς εκ των οποίων σε 2 και εκτομή τμήματος πυλαίας φλέβας ενώ ένας ασθενής υπεβλήθη σε περιφερική παγκρεατεκτομή. Ο συγκεκριμένος ασθενής εν τέλει 30 μήνες αργότερα υποβλήθηκε σε ολική παγκρεατεκτομή ($3^{η}$ επέμβαση). Δύο ακόμη ασθενείς χειρουργήθηκαν μετά την ολική παγκρεατεκτομή για αφαίρεση μεταστατικής βλάβης στον πνεύμονα και για εκτομή περιπαγκρεατικού μαλακού ιστού που είχε υποτροπή της νόσου.

Δεν παρατηρήθηκε μετεγχειρητική θνησιμότητα και οι επιπλοκές δεν ήταν μείζονες (λοίμωξη τραύματος). Δεν παρατηρήθηκε επίσης θνητότητα σε κανέναν από τους ασθενείς. Η μέση διάρκεια νοσηλείας των ασθενών μετά από την ολική παγκρεατεκτομή ήταν 17 ημέρες (εύρος 13-30 ημέρες). Η παράταση νοσηλείας αυτών των ασθενών αφορούσε την προσπάθεια ελέγχου του μετεγχειρητικού σακχαρώδους διαβήτη (brittle diabetes). Η διάμεσος επιβίωση μετά το πρώτο χειρουργείο ήταν 49 μήνες και 27,5 μήνες μετά την ολική παγκρεατεκτομή.

No.	Initial pancreatectomy					Second pancreatectomy				
	Histology	T	N	Stage	R	Histology	T	N	Stage	R
1	G1	3	0	IIA	0	G1	1	0	IA	0
2	Colloid	2	0	IB	0	G2	3	0	IIA	0
3	G2	3	1	IIB[a]	0	asc	3	0	IIA	0
4	G2	3	0	IIA	0	G2	3	1	IIB	1
5	G1	1	0	IA	0	G1	3	1	IIB	0
6	G2	3	0	IIA	0	colloid	3	0	IIA	0

G1 well-differentiated ductal adenocarcinoma, *G2* moderately differentiated ductal adenocarcinoma, *asc* adenosquamous carcinoma

[a] After preoperative chemoradiotherapy

Εικόνα 27 Ιστολογικά χαρακτηριστικά του παγκρεατικού καρκίνου μετά το πρώτο και δεύτερο χειρουργείο

Ένα από τα βασικά προβλήματα των ασθενών αυτών μετά το χειρουργείο είναι ο έλεγχος του σακχαρώδους διαβήτη καθώς και η δυσαπορρόφηση λόγω της παγκρεατεκτομής. Ένας από τους ασθενείς μετεγχειρητικά εμφάνισε έντονη δυσκολία στη ρύθμιση του σακχάρου και εν τέλει πέθανε από υποτροπιάζοντα επεισόδια χολαγγειίτιδων, χωρίς σημεία υποτροπής της νόσου. Αυτό εξηγεί και το λόγο για τον οποίο η επιλογή ασθενών είναι σημαντική για την τελική επιτυχία της ολικής παγκρεατεκτομής καθώς ασθενείς με καλό performance status ενδέχεται να αντέξουν καλύτερα μία μείζονα χειρουργική επέμβαση και μία μετεγχειρητική πορεία χωρίς πάγκρεας.

Σε ότι αφορά το δίλημμα εάν η βλάβη στο παγκρεατικό παρέγχυμα αφορά υποτροπή της αρχικής νόσου ή δεύτερη πρωτοπαθή, οι μισοί από τους ασθενείς της μελέτης φάνηκε να έχουν σημεία υποτροπής ενώ οι άλλοι τρεις πιθανόν η βλάβη να αφορά μία δεύτερη πρωτοπαθή εστία.

Κατά τους συγγραφείς, η ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy) όταν είναι τεχνικώς δυνατή η πραγματοποίηση της είναι μία εφικτή και εν δυνάμει θεραπευτική επιλογή σε μία επιλεγμένη ομάδα ασθενών.

Το 2014 ο Miyazaki και οι συνεργάτες του [18] από τη χειρουργική κλινική του Πανεπιστημίου Chiba της Ιαπωνίας δημοσίευσαν μία μελέτη πάνω στην ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy) μετά από υποτροπή της νόσου σε ασθενείς που αρχικώς είχαν χειρουργηθεί για αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος. Συγκεκριμένα, ανέλυσαν αναδρομικώς τα δεδομένα ασθενών τους εκτιμώντας τις κλινικές επιπτώσεις της ολικής παγκρεατεκτομής για μεμονωμένη τοπική υποτροπή στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα μετά από αρχική εκτομή.

Είναι γνωστό ότι η υποτροπή της νόσου μετά από αρχική εκτομή παρουσιάζεται με τρεις τρόπους. Δύο από αυτούς αφορούν εμφάνιση ηπατικής νόσου και περιτοναϊκής διασποράς. Ο τρίτος αφορά τοπική υποτροπή στο εναπομείναν πάγκρεας. Σε ότι αφορά τους δύο πρώτους η πρόγνωση είναι πτωχότερη και η χειρουργική θεραπεία αντενδείκνυται. Σε ότι αφορά το τρίτο πρότυπο έχει φανεί και από εργασίες που έχουν ήδη παρατεθεί ότι σε επιλεγμένους ασθενείς υπάρχει κάποιο όφελος μετά από ολική παγκρεατεκτομή.

Σε ότι αφορά λοιπόν τη συγκεκριμένη μελέτη, δεδομένα συλλέχθησαν από 326 ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν για καρκίνο παγκρεάτος από τον Ιανουάριο του 2000 έως και το Σεπτέμβριο του 2012. 221 ασθενείς (68%) των ασθενών είχαν R0 εκτομή, 63 ασθενείς (20%) εκτομή R1, 27 ασθενείς (8%) εκτομή R2 ενώ οι υπόλοιποι 15 ασθενείς αγνώστου status εκτομής (4%). Οι τελευταίες δύο ομάδες εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Επομένως μελετήθηκαν στα πλαίσια follow up 284 ασθενείς με τη χρήση αξονικής τομογραφίας και μέτρηση των τιμών του CA19-9.

Υποτροπή της νόσου εμφάνισαν συνολικά 170 ασθενείς εκ των οποίων οι 67 είχαν εστία τοπικής υποτροπής στο εναπομείναν πάγκρεας. Από αυτούς τους ασθενείς τελικά 11 (16,4%) υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση. Οι υπόλοιποι ασθενείς στους οποίους η ολική παγκρεατεκτομή φαινόταν τεχνικώς μη δυνατή αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία ή λοιπά υποστηρικτικά μέσα αναλόγως της κλινικής εικόνας τους και του performance status αυτών. Σε ότι αφορά τους 11 αυτούς ασθενείς, προέκυψαν από μία μεγαλύτερη υποομάδα 67 ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν τοπική υποτροπή. Για ολική παγκρεατεκτομή όμως οδηγήθηκαν μόνο οι ασθενείς των οποίων η τοπική υποτροπή αφορούσε το εναπομείναν πάγκρεας και όχι τοπική υποτροπή στους περιοχικούς λεμφαδένες και το περιπαγκρεατικό μαλακό ιστό.Σχηματικά η επιλογή αυτή φαίνεται παρακάτω

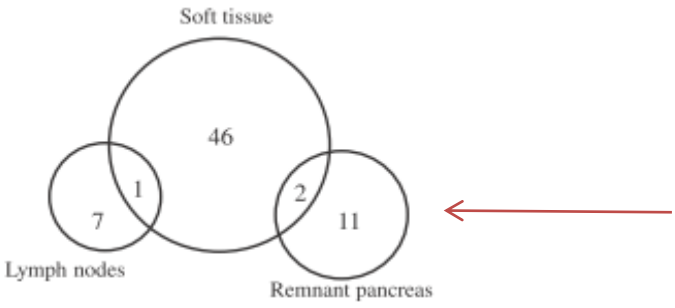


Table I. Patients characteristics of repeat pancreatectomy for recurrent pancreas cancer after initial pancreatectomy for pancreatic cancer

	First operation				*Second operation*			*Third operation*			*Fourth operation*		
No	*Age, y*	*Sex*	*Procedure*	*Disease*	*Interval*	*Procedure*	*Disease*	*Interval*	*Procedure*	*Disease*	*Interval*	*Procedure*	*Disease*
1	68	M	DP	IPMC	71	TP	PC						
2	66	M	DP	PC	7	DP	PC	21	HTX	PC	15	TP	PC
3	66	M	PD	PC	14	TP	PC						
4	68	F	PD + PV	PC	41	TP	PC						
5	62	F	PD + PV	PC	32	TP	PC						
6	60	F	PD	IPMC	81	TP + CEA Total GR	PC						
7	76	F	PD	PC	41	TP	PC						
8	70	M	PD + HTX	PC	32	TP	PC						
9	63	F	DP + CEA Total GR	PC	14	TP + PV	PC						
10	80	M	DP	PC	25	TP	PC						
11	67	M	PD	PC	89	TP	PC						

CEA, Celiac resection; *DP*, distal pancreatectomy; *HTX*, hepatic resection; *interval*, months; *IPMC*, intraductal papillary mucinous invasive carcinoma; *PC*, pancreas ductal cancer; *PD*, pancreaticoduodenectomy; *PV*, portal vein resection; *total GR*, total gasterectomy; *TP*, *completion* total pancreatecomy.

Εικόνα 28 Τα χαρακτηριστικά των ασθενών σε ότι αφορά την ηλικία, το φύλο, την αρχική επέμβαση, το χρόνο μεταξύ του πρώτου και δεύτερου χειρουργείου, το είδος της επανεπέμβασης και τον αριθμό επανεπεμβάσεων

Όπως φαίνεται και παραπάνω η μέση ηλικία των ασθενών τη στιγμή της διάγνωσης ήταν 68 έτη. 6 από τους ασθενείς ήταν άντρες και 5 ήταν γυναίκες. 9 από τους ασθενείς είχαν ως αρχική διάγνωση αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος και 2 είχαν IPMC (Intraductal Papillary Mucinous invasive Carcinoma). Σε ότι αφορά το χειρουργείο υποτροπής 10 στους 11 (90%) των ασθενών υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή εκτός ενός ασθενούς ο οποίος υποβλήθηκε σε περιφερική παγκρεατεκτομή δύο φορές μία στο αρχικό χειρουργείο και μία στην πρώτη υποτροπή για να οδηγηθεί συνολικά άλλες δύο φορές στο χειρουργείο για εκτομή ηπατικού παρεγχύματος και τελικά ολική παγκρεατεκτομή.

	First operation			*Second operation*		
No	*Operation*	*Blood loss, mL*	*Time*	*Operation*	*Blood loss, mL*	*Time*
1	DP	530	5 h, 10 min	CTP	1,290	6 h, 45 min
2	DP	125	1 h, 58, min	DP	465	2 h, 57 min
3	PD	515	7 h, 25 min	CTP	867	3 h, 51 min
4	PD + PV	2,210	8 h, 40 min	CTP	310	2 h, 41 min
5	PD + PV	735	6 h, 45 min	CTP	310	2 h, 50 min
6	PD	1,350	8 h, 40,min	CTP + CEA Total GR	9,865	9 h
7	PD	538	8 h, 45 min	CTP	680	2 h, 45 min
8	PD + HTX	330	5 h, 7 min	CTP	540	2 h, 40 min
9	DP + CEA Total GR	365	6 h, 7 min	CTP + PV	1,525	8 h, 18 min
10	DP	915	4 h	CTP	2,790	10 h
11	PD	530	5 h, 25 min	CTP	595	31 h, 36 min

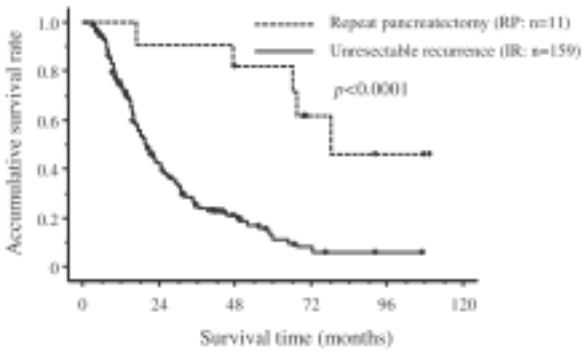
Εικόνα 29 Διεγχειρητική απώλεια αίματος και χρόνος χειρουργείου

Όπως φαίνεται και παραπάνω, η διεγχειρητική απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια των επανεπεμβάσεων κυμαίνονταν από 310ml έως και 9865 ml (μέση τιμή 867ml). Στο χειρουργείο με τη μεγαλύτερη απώλεια αίματος πέραν της ολική παγκρεατεκτομής περιλαμβάνοταν και εκτομή τμήματος του κοιλιακού άξονα καθώς και ολική γαστρεκτομή.

Σε ότι αφορά το ιστοπαθολογικό status των ασθενών, αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος είχαν 9 στους 11 ενώ οι άλλοι δύο είχαν IPMN. Η υποτροπή παρόλα αυτά ανέδειξε σε όλους τους ασθενείς αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος. Από τους 11 ασθενείς οι 4 είχαν κατά το πρώτο χειρουργείο λεμφαδενική νόσο ενώ 3 στους 11 είχαν στο δεύτερο. Επιπρόσθετα στο 82% των ασθενών επιτεύχθηκε αρχικώς εκτομή R0 σε αντίθεση με το 64% των R0 εκτομών κατά την επανεπέμβαση.

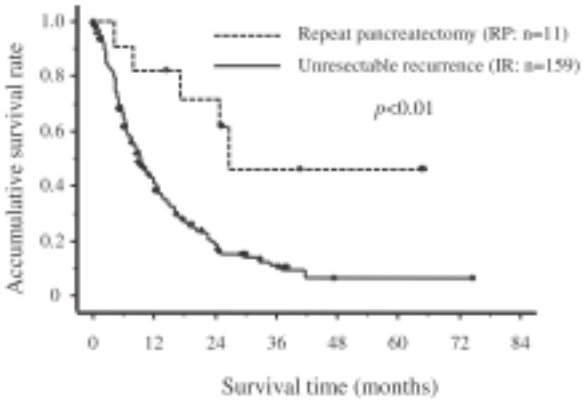
Από τους 170 ασθενείς με υποτροπή παγκρεατικού καρκίνου μετά από αρχική εκτομή, η επιβίωση μετά την πρώτη παγκρεατεκτομή ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών που χειρουργήθηκαν με ολική παγκρεατεκτομή στο 2^{ο} χειρουργείο (n=11) σε σχέση με την ομάδα ασθενών που η υποτροπή τους κρίθηκε ανεγχείρητη (n=159). Η μέση επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων ήταν 78.2 μήνες και 20.3 μήνες αντίστοιχα. Η διετής και πενταετής επιβίωση ήταν 91% και 82% αντίστοιχα στην ομάδα που χειρουργήθηκε έναντι μόλις 42% και 13% της μη χειρουργήσιμης ομάδας (P< 0.001).

Η μέση επιβίωση μετά το χειρουργείο ολικής παγκρεατεκτομής ήταν 25 μήνες.



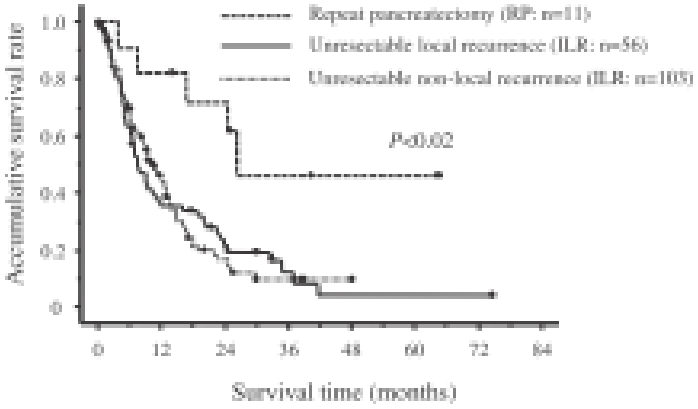
Εικόνα 30 Καμπύλη επιβίωσης

Η επιβίωση μετά από την αρχική παγκρεατεκτομή μεταξύ των 11 ασθενών που εν τέλει χειρουργήθηκαν με ολική παγκρεατεκτομή και των 159 ασθενών με μη χειρουργήσιμη υποτροπή της νόσου. (διακεκομμένη γραμμή αυτή των ασθενών με επανεπέμβαση)



Εικόνα 31 Η επιβίωση μετά την αρχική παγκρεατεκτομή μεταξύ των 11 ασθενών που χειρουργήθηκαν με ολική παγκρεατεκτομή και των 159 ασθενών με μη χειρουργήσιμη υποτροπή της νόσου (διακεκομμένη γραμμή αυτή των ασθενών με επανεπέμβαση)

Η επιβίωση (σε μήνες) μετά την ολική παγκρεατεκτομή μεταξύ των ασθενών που χειρουργήθηκαν (n=11) σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που δεν χειρουργήθηκαν, από τη στιγμή της διάγνωσης της υποτροπής



Η επιβίωση των ασθενών με ολική παγκρεατεκτομή (n=11), των ασθενών με μη εξαιρέσιμη τοπική υποτροπή της νόσου (n=56) και εκείνων με μη τοπική υποτροπή της νόσου (n=103) (p<0.02)

Μία δυσκολία που αφορά την εμφάνιση νόσου μετά από χειρουργεία παγκρέατος είναι ο διαχωρισμός ανάμεσα σε υποτροπή της νόσου και εμφάνιση δεύτερης πρωτοπαθούς εστίας. Η ιστοπαθολογική εικόνα των παρασκευασμάτων των χειρουργείων υποτροπής φαίνεται να προσομοιάζει με εκείνης των αρχικώς εξαιρεθέντων βλαβών.

Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι οι ενδείξεις της ολικής παγκρεατεκτομής πρέπει να περιορίζονται σε ασθενείς που:

- Εμφανίζουν τοπική υποτροπή στο εναπομείναν πάγκρεας
- Έχουν απουσία μεταστατικής νόσου σε ήπαρ, πνεύμονες, οστά περιτόναιο
- Η εκτομή μετά την ολική παγκρεατεκτομή αναμένεται να είναι R0

Στη συγκεκριμένη μελέτη λοιπόν υπήρξε 40% των ασθενών με υποτροπή παγκρεατικού καρκίνου και τοπική υποτροπή μόνο στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα. Παρόλα αυτά, μόλις το 6,5% των ασθενών αυτών είχαν ένδειξη να χειρουργηθούν με ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy).

Το 2011, ο Lavu και οι συνεργάτες του [16] από τη χειρουργική κλινική του Πανεπιστημίου Thomas Jefferson της Φιλαδέλφειας, δημοσίευσαν μία αναδρομική μελέτη πάνω στην ολική παγκρεατεκτομή λόγω υποτροπής παγκρεατικού καρκίνου στο εναπομείναν παρέγχυμα μετά από επεμβάσεις παγκρέατος. Για το σκοπό αυτό ανέλυσαν δεδομένα από μία βάση δεδομένων 861 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις παγκρέατος από τον Οκτώβριο του 2005 έως και το Δεκέμβριο του 2010. Από αυτούς τους ασθενείς, 11 ασθενείς (1.3%) υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση με ολική παγκρεατεκτομή.

Είναι γεγονός ότι παρά τη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και τις νέες επικουρικές θεραπείες, η υποτροπή μετά από χειρουργική εξαίρεση του όγκου παραμένει υψηλή, σχεδόν 80%. Η υποτροπή της νόσου μπορεί να είναι είτε τοπική στο επίπεδο της άνω κοιλίας είτε απόμακρη. Από τους ασθενείς που εμφανίζουν τοπική υποτροπή, υπάρχει ένα ποσοστό περί τα 30% το οποίο εμφανίζει μόνο τοπική υποτροπή και στο οποίο φαίνεται η συνολική επιβίωση να είναι λίγο καλύτερη σε σύγκριση με εκείνους που εμφανίζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθησαν μόνο οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή λόγω τοπικής υποτροπής της νόσου και όχι ασθενείς των οποίων η ένδειξη ήταν αντιμετώπιση μετεγχειρητικών επιπλοκών. Από την άλλη πλευρά, ασθενείς που χειρουργήθηκαν λόγω θετικών χειρουργικών ορίων εκτομής και ασθενείς στους οποίους η προεγχειρητική βιοψία αναδείκνυε καρκίνο, κάτι το

ποίο εν τέλει αποδείχθηκε ψευδώς θετικό συμπεριλήφθησαν στη μελέτη για την εκτίμηση και ανάδειξη κριτιρίων επιλογής και μελέτη των μετεγχειρητικών επιπλοκών. Αυτές οι κατηγορίες ασθενών παραταύτα εξαιρέθηκαν από τη μελέτη μακροχρόνιας επιβίωσης. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών περιελάμβαναν το φύλο, την ηλικία, το βάρος, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), το σακχαρώδη διαβήτη και το κάπνισμα. Προεγχειρηντικώς εκτιμήθηκαν εργαστηριακοί δείκτες όπως η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, η τιμή αλβουμίνης ορού καθώς και δείκτες όπως το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο και το CA19-9. Για όλους τους ασθενείς, ο στόχος της ολικής παγκρεατεκτομής υπήρξε θεραπευτικός με εξασφάλιση αρνητικών ορίων εκτομής. Ασθενείς οι οποίοι αρχικώς είχαν υποβληθεί σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, η ολική παγκρεατεκτομή περιελάμβανε την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση, το περιφερικό τμήμα του παγκρέατος καθώς και σπληνεκτομή ενώ σε ασθενείς με περιφερική παγκρεατεκτομή, η επανεπέμβαση αφορούσε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του πυλωρού.

Η μελέτη των μετεγχειρητικών επιπλοκών αφορούσε τη λοίμωξη χειρουργικού τραύματος, την καθυστερημένη γαστρική κένωση, το σχηματισμό ενδοκοιλιακών αποστημάτων, τη σήψη, την εμφάνιση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης καθώς και καρδιακές και πνευμονικές επιπλοκές.

Initial Pancreatic Resection

Pt	Gender	Age (y)	Initial surgery(s)	Pathology(s)	MS	LN	Adjuvant treatment
1	M	68	Classic PD	PDA	P	P	Chemotherapy (5-FU) with radiation
2	F	51	DP	PDA	N	N	Chemotherapy (Unk) with radiation
3	M	77	PPPD	PDA	N	P	Chemotherapy (gemcitabine, tarceva, 5-FU) with radiation
4	M	61	Classic PD	PDA	Unk	Unk	Chemotherapy (Unk) with radiation, intraoperative radiation
5	M	69	PPPD	Ampullary adenocarcinoma	N	P	Chemotherapy (Unk) with radiation
6	F	55	DP	Mucinous adenocarcinoma with IPMN background	P	N	Chemotherapy (gemcitabine)
7	F	66	PPPD	Adenocarcinoma arising from IPMN	N	P	Chemotherapy (5-FU) with radiation
8	M	82	PPPD	IPMN with CIS	N	N	None
9	F	31	DP	Acinar cell carcinoma	P	N	None
10	F	62	PPPD	IPMN	N	N	None
11	M	74	1st- DP 2nd- extended DP	1st- mucinous cystadenocarcinoma 2nd- mucinous cystadenocarcinoma	1st- N 2nd- P	1st- N 2nd- N	Chemotherapy (gemcitabine, carboplatin)

Pt = patient; DP = distal pancreatectomy and splenectomy; PPPD = pylorus preserving pancreaticoduodenectomy; Classic PD = classic pancreaticoduodenectomy; PDA = pancreatic ductal adenocarcinoma; IPMN = intraductal papillary mucinous neoplasm; CIS = carcinoma *in situ*; LN = lymph node status; MS = histologic margin status of tumor; P = positive; N = negative; Unk = unknown; 5-FU = 5-fluorouracil.

Εικόνα 32 Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των 11 ασθενών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη

Από τους 11 λοιπόν ασθενείς, οι 6 ήταν άντρες (55%) και οι 5 γυναίκες 45%) με μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου τα 66 έτη. 7 ασθενείς υποβλήθηκαν αρχικώς σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή και 4 σε περιφερική παγκρεατεκτομή. Η συνήθης

παθολογία της νόσου υπήρξε η εμφάνιση αδενοκαρκινώματος παγκρέατος. Σημειώνεται ότι συνολικά 4 (36%) ασθενείς είχαν θετικά χειρουργικά όρια εκτομής εκ των οποίων οι 3 είχαν υποβληθεί σε περιφερική παγκρεατεκτομή. Από τους 11 ασθενείς οι 4 (37%) είχαν διηθημένους λεμφαδένες καθώς επίσης 8 στους 11 ασθενείς (72%) μετά το χειρουργείο, έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία και 6 (54%) ακτινοβολία.

Σε ότι αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ίδιων ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή, η μέση ηλικία κατά την οποία πραγματοποιήθηκε ήταν τα 69 έτη. Σε ότι αφορά τα εργαστηριακά τους ευρήματα η μέση τιμή των δεικτών CEA και CA19-9 ήταν 3,3ng/ml και 137 U/ml αντίστοιχα. Η διάγνωση της υποτροπής βασίστηκε σε κλινικά σημεία, εργαστηριακούς και απεικονιστικούς δείκτες. Σε ότι αφορά τα κλινικά σημεία, η απώλεια βάρους, το άλγος στην οσφύ και την κοιλιά καθώς και η εμφάνιση στεατόρροιας και ανώδυνου αποφρακτικού ικτέρου ήταν μερικά από αυτά. Στα εργαστηριακά ευρήματα, η άυξηση των τιμών του CEA και CA19-9 καθώς και η αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Όλοι οι ασθενείς είχαν απεικονιστικό εύρημα υποτροπής στην αξονική και συνολικά 6 στους 11 σε εξέταση PET.

TABLE 2

CP Demographics, Preoperative Variables, and Indications

								Diagnosis			
Pt	Gender	Age (y)	BMI	Serum albumin	CA 19-9	CEA	Diabetes	Clinical symptoms	Tumor markers	CT imaging	PET
1	M	76	20	3.4	197	7.1	Yes	Yes	Yes	Yes	No
2	F	58	19	4.4	1.8	5.0	Yes	Yes	No	Yes	No
3	M	79	27	3.8	77	2.3	No	No	Yes	Yes	Yes
4	M	69	21	4.3	–	4.8	Yes	Yes	No	Yes	Yes
5	M	72	26	3.5	434	1.9	Yes	No	Yes	Yes	Yes
6	F	56	24	4.5	12	3.3	Yes	No	No	Yes	Yes
7	F	69	32	3.8	599	9.1	No	Yes	Yes	Yes	Yes
8	M	84	26	2.7	254	1.7	Yes	Yes	Yes	Yes	No
9	F	31	22	4.5	20	0.8	No	No	No	Yes	No
10	F	68	24	4.0	23	1.7	Yes	No	No	Yes	No
11	M	77	25	4.6	740	51.8	Yes	No	Yes	Yes	Yes

Pt = patient; BMI = body mass index; CA 19-9 = carbohydrate antigen 19-9; CEA = carcinoembryonic antigen.

Εικόνα 33 τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και οι προεγχειρητικές τιμές τους

Ο μέσος χρόνος πραγματοποίησης της ολικής παγκρεατεκτομής μετά την αρχική επέμβαση ήταν 32 μήνες (εύρος 2-107 μήνες). Κανένας από τους ασθενείς δεν έλαβε πριν την ολική παγκρεατεκτομή χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία.

Δύο από τους ασθενείς μετεγχειρητικά (18%) εμφάνισαν μετεγχειρητικές επιπλοκές 30 ημέρες μετά το χειρουργείο. Και οι δύο υποβλήθηκαν σε περιφερική παγκρεατεκτομή με τον έναν από αυτούς να υποβάλλεται και σε υφολική γαστρεκτομή. Ο πρώτος ασθενής εμφάνιση βαθμού Α καθυστερημένη γαστρική κένωση και πλευριτικές συλλογές άμφω, ενώ ο δεύτερος εμφάνισε επίσης βαθμού Α καθυστερημένη γαστρική κένωση και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Δύο ασθενείς μετεγχειρητικώς έλαβαν μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών μετεγχειρητικώς. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 30 ημέρες μετά το χειρουργείο, κανένας ασθενής δεν επανεισήχθη σε αυτό, ενώ δεν παρουσιάστηκε στο ίδιο διάστημα κάποιος μετεγχειρητικός θάνατος. Δύο μήνες μετά το χειρουργείο ένας ασθενής πέθανε από υποτροπή της νόσου, ενώ 6 μήνες μετά, ένας άλλος ασθενής πέθανε από πνευμονική εμβολή. 3 ασθενείς πέθαναν μετά το χρόνο σε διαστήματα 13, 17, και 32 μηνών μετά το χειρουργείο.

Τα δεδομένα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα

TABLE 3

CP Surgical Data and Clinical Course

Pt	Completion surgery	Interval (mo)	Histologic type	Histologic grade	T-stage	LN	Vascular/lymphatic invasion	Perineural invasion	Postoperative complication	LOS	Survival (mo)
1	DP	107	PDA	Poor	T4	0/22	N	N	–	6	6
2	Classic PD	82	PDA	Moderate	T3	1/3	P	P	–	9	32
3	DP	16	PDA	Poor	T3	3/21	N	P	–	6	9[†]
4	DP	106	Chronic inflammation*	–	–	0/14	–	–	–	7	4
5	DP	38	PDA	Moderate	T3	0/11	N	P	DGE, Pulmonary	34	13
6	PPPD	9	PDA	Moderate	Tx	0/14	N	P	–	5	19[†]
7	DP with partial left adrenalectomy	36	Adenosquamous Carcinoma	Poor	T3	0/16	P	P	–	6	9
8	DP with subtotal gastrectomy	23	Adenocarcinoma arising from an IPMN	Moderate	T3	0/36	P	P	DGE, DVT	11	17
9	PPPD	4	Acinar cell carcinoma	–	T2	0/16	P	N	–	6	37
10	DP	77	Cystic Adenocarcinoma	Well	T1	0/17	N	N	–	6	1[†]
11	PPPD	52, 16	PDA	Moderate	T3	3/9	P	N	–	7	63[†]

Pt = patient; Classic PD = classic pancreaticoduodenectomy; DP = distal pancreatectomy and splenectomy; PPPD = pylorus preserving pancreaticoduodenectomy; Interval = months between initial pancreatic surgery and completion pancreatectomy; PDA = pancreatic ductal adenocarcinoma; IPMN = intraductal papillary mucinous neoplasm; Tx = primary tumor cannot be assessed; LN = lymph node status; DGE = delayed gastric emptying; DVT = deep vein thrombosis; LOS = length of stay; P = positive; N = negative.

*Preoperative biopsy was suspicious for pancreatic ductal adenocarcinoma.

†Currently alive.

Εικόνα 34 Τα δεδομένα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή

Από τους 11 ασθενείς, οι 2 εξαιρέθηκαν από τη μελέτη ανάλυσης της επιβίωσης καθώς ο πρώτος ασθενής στο τελικό παρασκεύασμα δεν είχε κακοήθεια και πέθανε 4 μήνες μετά την ολική παγκρεατεκτομή, ενώ ο δεύτερος χειρουργήθηκε λόγω θετικών χειρουργικών ορίων εκτομής και πέθανε 27 μήνες μετά την επέμβαση. Οι υπόλοιποι 4 ασθενείς παρέμειναν ζωντανοί 1, 8, 19 και 53 μήνες μετά την ολική παγκρεατεκτομή με μία μέση περίοδο παρακολούθησης (follow up) τους 13,5 μήνες. Η μέση επιβίωση των ασθενών μετά την ολική παγκρεατεκτομή είναι 17,5 μήνες.

Η μετεγχειρητική θνητότητα στην παρούσα εργασία ήταν 18% με το ποσοστό της επιβίωσης ένα χρόνο μετά το χειρουργείο να είναι 71% παρόμοια με τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών μετά από αρχικό χειρουργείο.

Κατά τους συγγραφείς, στα **κριτήρια επιλογής** των ασθενών για ολική παγκρεατεκτομή περιλαμβάνονται

- **Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων καθώς και περιτοναϊκής διασποράς**
- **Απουσία διήθησης αγγείων όπως ο κοιλιακός άξονας, η άνω μεσεντέριος αρτηρία και φλέβα καθώς και η πυλαία φλέβα**
- **Ο όγκος να περιορίζεται στο πάγκρεας και τους γειτονικούς του λεμφαδένες**
- **Ο ασθενής να έχει κλινική κατάσταση ικανή να αντέξει μία μείζονα χειρουργική επέμβαση καθώς και μία μετεγχειρητική κατάσταση στην οποία το πάγκρεας θα απουσιάζει**.

Όπως επισημάνθηκε παραπάνω, κανένας από τους ασθενείς δεν έλαβε προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία. Το θεωρητικό όφελος από την λήψη θεραπείας θα ήταν η εξασφάλιση περισσότερου χρόνου για την εξασφάλιση απουσία προόδου της νόσου καθώς και να επιτρέψει στους ασθενείς να βελτιώσουν το performance status τους.

Ένα άλλο ενδιαφέρον σημείο σχολιασμού αποτελεί το γεγονός ότι οι δύο ασθενείς στους οποίους η υποτροπή της νόσου εμφανίστηκε όψιμα (106 και 107 μήνες αντίστοιχα) πέθαναν εντός του έτους από την ολική παγκρεατεκτομή. Αυτό δημιουργεί αμφιβολίες για το εάν η όψιμη εμφάνιση υποτροπής της νόσου αποτελεί ευνοικό παράγοντα για τους ασθενείς ή όχι.

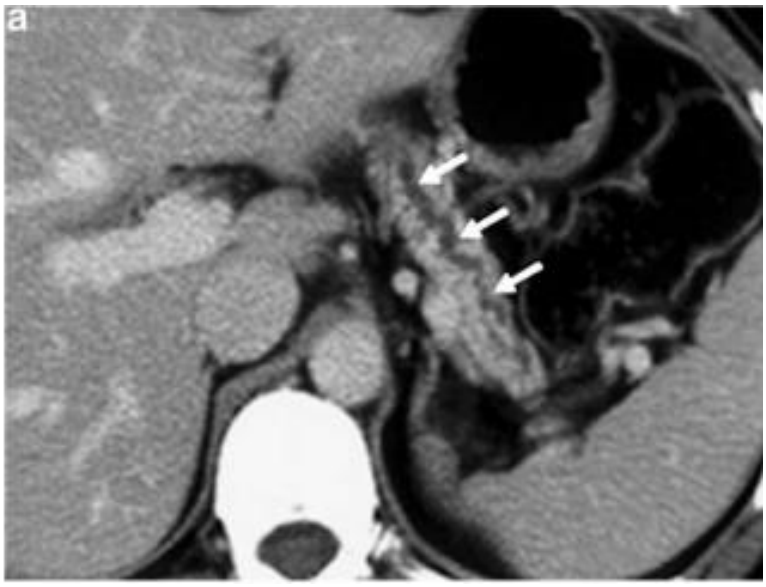
Τέλος σε ότι αφορά την ενδοκρινή και εξωκρινή ανεπάρκεια που μοιραία αναπτύσσουν οι ασθενείς αυτοί, οι συγγραφείς θεωρούν ότι η θεραπεία των καταστάσεων αυτών οφείλει να είναι επιθετική σε ότι αφορά τη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη με τη χορήγηση ινσουλίνης και την αντιμετώπιση της δυσαπορρόφησης με χορήγηση ειδικών σκευασμάτων (Creon, Viokase)

Το 2012 ο Miura και οι συνεργάτες του [17] από την χειρουργική κλινική του πανεπιστημίου Teikyo της Ιαπωνίας δημοσίευσαν μία σειρά ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε παγκρεατεκτομή μετά από αρχική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Οι ενδείξεις επανεπέμβασης αφορούσαν στένωση παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης, εμφάνιση νεοπλάσματος μετά από ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα του παγκρέατος (IPMN) και τρίτον υποτροπή διηθητικού καρκινώματος παγκρέατος. Η συγκεκριμένη μελέτη συνέλεξε δεδομένα 9 ασθενών τα οποία και ανέλυσε αναδρομικά. Οι 9 ασθενείς προέκυψαν από μία μεγαλύτερη σειρά 400 ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή από τον Ιούλιο του 1985 έως και το Μάρτιο του 2005. Από τους 9 ασθενείς, οι 6 ήταν άντρες και οι 3 γυναίκες. Σε 8 από τους 9 ασθενείς πραγματοποιήθηκε διατήρηση του πυλωρού. Σε 7 από τους 9 ασθενείς η αναστόμωση του παγκρέατος ήταν με τη νήστιδα ενώ σε 2 από αυτούς ήταν με το στόμαχο. Οι επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν εκτομή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης και δημιουργία νέας αναστόμωσης σε συνολικά 5 από τους 9 ασθενείς. Σε δύο ασθενείς πραγματοποιήθηκε περιφερική παγκρεατεκτομή και σε τρεις ασθενείς πραγματοποιήθηκε ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy). Σε έναν από τους ασθενείς με ολική παγκρεατεκτομή είχε αρχικώς πραγματοποιηθεί εκτομή της παλαιάς παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης και δημιουργία νέας. Για τις ανάγκες τις εργασίας, η ανάλυση θα περιοριστεί στους ασθενείς με ολική παγκρεατεκτομή (n=3).

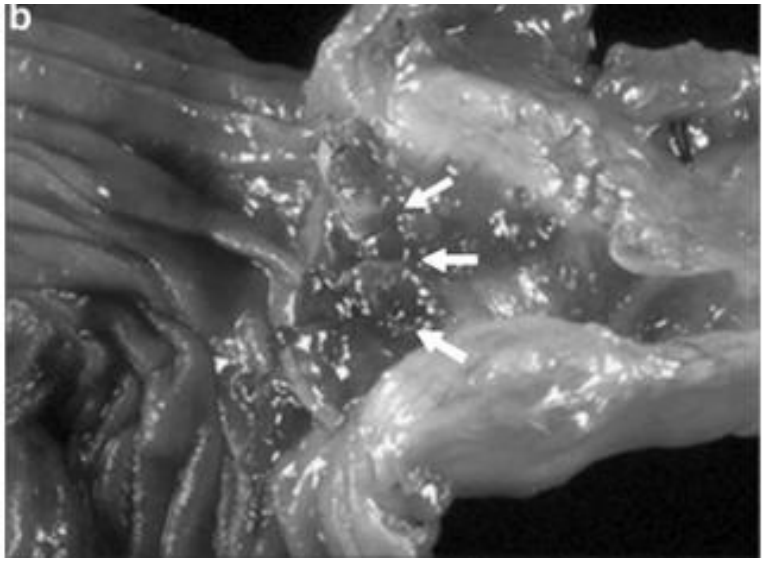
Ο πρώτος ασθενής είχε αρχικώς χειρουργηθεί λόγω IPMN όγκου (branch-type) με παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε παρουσία αδενώματος με αρνητικά τα όρια εκτομής. Σε αξονική τομογραφία που πραγματοποίησε 42 μήνες μετά το χειρουργείο,αναδείχθηκε εικόνα διάτασης του

παγκρεατικού πόρου και η διάγνωση αφορούσε στένωση της παγκρεατονηστιδικης αναστόμωσης. Για το σκοπό αυτό υποβλήθηκε σε εκτομή της παλαιάς αναστόμωσης και δημιουργία νέας. Στο παρασκέυασμα φάνηκε η παρουσία ενός θηλώδους όγκου διαστάσεων 8 mm στον παγκρεατικό πόρο. Ιστοπαθολογικώς επρόκειτο για θηλώδες αδενοκαρκίνωμα με θετικά τα όρια εκτομής του. Αυτός ήταν και ο λόγος που 3 εβδομάδες αργότερα υποβλήθηκε σε τρίτη επέμβαση ολικής παγκρεατεκτομής. 52 μήνες μετά το χειρουργείο είναι ζωντανός έως τη στιγμή της δημοσίευσης χωρίς σημεία υποτροπής.

Ο δεύτερος ασθενής είχε υποβληθεί αρχικώς σε Whipple λόγω IPMC (Intraductal Papillary Mucosa Carcinoma). Η ιστολογική διάγνωση ήταν θηλώδες αδενοκαρκίνωμα με αρνητικά όρια εκτομής. 37 μήνες μετά το χειρουργείο σε αξονική τομογραφία που πραγματοποίησε φάνηκε διάταση του παγκρεατικού πόρου χωρίς όμως να αναδεικνύεται εικόνα ενδοπορικού όγκου. Η διάγνωση που τέθηκε ήταν στένωση παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης οπότε και μπήκε ξανά χειρουργείο. Ο διεγχειρητικός υπέρηχος που πραγματοποιήθηκε ανέδειξε παρουσία ενδοπορικού όγκου εικόνα συμβατή με υποτροπή της αρχικής νόσου. Για το σκοπό αυτό υποβλήθηκε σε ολική παγκρεατεκτομή.η ιστολογική εξέταση ανέδειξε παρουσία θηλώδους όγκου διαστάσεων 15 mm πέριξ της αναστόμωσης. Ο όγκος αφορούσε θηλώδες αδενοκαρκίνωμα όμοιο με τον αρχικό όγκο. 24 μήνες αργότερα παραμένει ζωντανός χωρίς εικόνα υποτροπής.

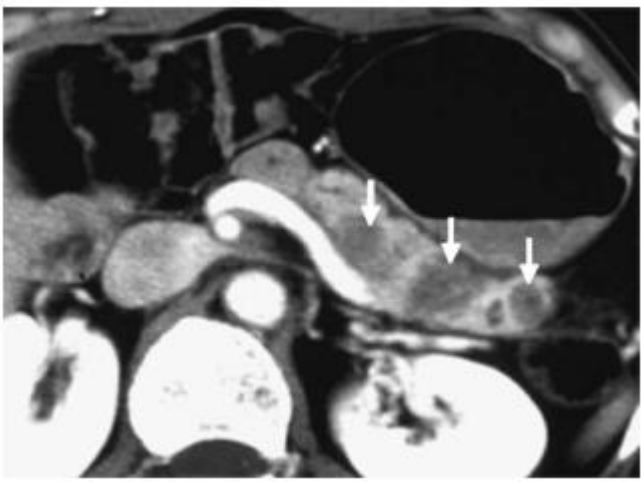


Εικόνα 35 Η αξονική τομογραφία που αναδεικνύει τη διάταση του παγκρεατικού πόρου χωρίς εικόνα ενδοπορικού όγκου (λευκά βέλη)



Εικόνα 36 Το εγχειρητικό παρασκεύασμα στο οποίο αναδείχθηκε η παρουσία θηλώδους όγκου διαστάσεων 15mm πέριξ της αναστόμωσης (λευκά βέλη)

Ο τρίτος ασθενής είχε αρχικώς υποβληθεί σε Whipple λόγω διηθητικού καρκίνου παγκρέατος. Η ιστολογική περιέγραφε περιαγγειακή διήθηση καθώς και διήθηση του οπισθοπεριτοναϊκού μαλακού ιστού καθώς και παρακείμενων λεμφαδένων (Stage III, pT3, pN1, M0). Τα όρια εκτομής ήταν αρνητικά. 20 μήνες μετά το χειρουργείο η αξονική ανέδειξε παρουσία χαμηλής πυκνότητας σήματος αλλοιώσεις στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος χωρίς να εμφανίζονται σημεία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Για το σκοπό αυτό υποβλήθηκε σε ολική παγκρεατεκτομή, σπληνεκτομή και περιφερική γαστρεκτομή. Ο δεύτερος όγκος αφορούσε θηλώδες αδενοκαρκίνωμα παρόμοιας προέλευσης με τον αρχικό όγκο. Μετεχειρητικώς πέραν του σακχαρώδους διαβήτη δεν εμφάνισε κάποιο ιδιαίτερο συμβάν. Πέθανε 44 μήνες μετά το χειρουργείο από επιπλοκές της χημειοθεραπείας.



Εικόνα 37 Η αξονική τομογραφία του ασθενούς με εικόνα χαμηλής πυκνότητας αλλοιώσεων στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος (λευκά βέλη)

Σημειώνεται ότι στους δύο από τους τρεις ασθενείς που αναφέρθηκαν παραπάνω δεν μπόρεσε να πραγματοποιηθεί προεγχειρητικώς διάγνωση υποτροπής. Αυτό αναδεικνύει το ότι η παγκρεατεκτομή συστήνεται σε ασθενείς με διάταση του παγκρεατικού πόρου μετά από Whipple λόγω IPMN στην προσπάθεια να διατηρήσουμε την παγκρεατική λειτουργία καθώς και να διαφοροδιαγνώσουμε την καλοήθη αναστομωτική στένωση από την υποτροπή τη νόσου.

Επίσης ο δεύτερος ασθενής χειρουργήθηκε για διηθητικό καρκίνο των πόρων μετά από αρχική Whipple λόγω IPMN. Πράγματι τα IPMN είναι ένας παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση IDC (Invasive Ductal Carcinoma). Σε αυτές τις περιπτώσεις επομένως σε ασθενείς δηλαδή που χειρουργήθηκαν για IPMN και εμφανίζουν αλλοιώσεις στο εναπομείναν πάγκρεας, πέραν της υποτροπής του IPMN, η ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου των πόρων πρέπει να υπάρχει στη διαφορική διάγνωση.

Σε αυτή τη σειρά, δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση λόγω υποτροπής IDC στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα. Και στις δύο περιπτώσεις οι όγκοι θεωρήθηκαν ως ενδοπαγκρεατική μετάσταση για τρεις λόγους: πρώτον, το χειρουργικό όριο κοπής του παγκρέατος κατά την αρχική επέμβαση ήταν αρνητικό για παρουσία άτυπων κυττάρων. Δεύτερον, ιστοπαθολογικώς οι όγκοι αυτοί ήταν παρόμοιας σύστασης με τους αρχικούς και τρίτον, σε μοριακή βιολογική ανάλυση των πρώτων και δεύτερων όγκων υπήρχαν παρόμοια πρότυπα μετάλλαξης του γονιδίου k-ras.

Η συνολική επιβίωση του τρίτου ασθενή της σειράς (44 μήνες μετά την επανεπέμβαση) αποδεικνύει ότι η ολική παγκρεατεκτομή μετά από υποτροπή νόσου μπορεί να παρέχει όφελος στην επιβίωση των ασθενών αυτών.

Το 2007 ο Jorg Kleeff και οι συνεργάτες του [14] από το National Cancer Center του Πανεπιστημίου της Χαϊδεμβέργης δημοσίευσαν μία μελέτη έκβασης ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο για αντιμετώπιση της υποτροπής του παγκρεατικού καρκίνου. Συγκεκριμένα, από τον Οκτώβριο του 2001 έως και τον Απρίλιο του 2005 συλλέχθησαν δεδομένα από 30 ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν για υποτροπή της νόσου. Από αυτούς οι 15 (50%) υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή ενώ οι υπόλοιποι 15 (50%) είτε σε παρηγορικές παρακάμψεις (palliative bypass) ή μόνο διερεύνηση. Η καμπύλη επιβίωσης έγινε με τη χρήση της Kaplan-Meier εκτίμησης και των log-rank tests.

Οι ασθενείς αυτοί είχαν αρχικώς χειρουργηθεί με θεραπευτική εκτομή (R0/R1) για Ca παγκρέατος. Οι ενδείξεις για χειρουργείο είτε εκτομής είτε διερεύνησης αφορούσε την υψηλή πιθανότητα δυνητικά εξαιρέσιμης τοπικής υποτροπής χωρίς παρουσία διάχυτης νόσου. Επιπρόσθετα η γενική κατάσταση των ασθενών ήταν σχετικά καλή (ASA Score I-III). Η προεγχειρητική εκτίμηση περιελάμβανε απαραιτήτως αξονική τομογραφία άνω κοιλίας και σε αρκετές περιπτώσεις μαγνητική τομογραφία καθώς και εκτίμηση καρκινικών δεικτών όπως ο CA19-9. Από τους 15 ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε ολική παγκρεατεκτομή, οι 8 είχαν χειρουργείο με θεραπευτική πρόθεση (intention to treat- R0/R1). 24 ασθενείς (80%) χειρουργήθηκαν μία φορά, 5 ασθενείς (17%) δύο φορές ενώ ένας ασθενής (3%) συνολικά 3 φορές. 22 από αυτούς ήταν άντρες και 8 γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών τη στιγμή της αρχικής επέμβασης ήταν 57 έτη (εύρος 53-64). Ως ομάδα ελέγχου επιλέχθησαν 30 ασθενείς οι οποίοι είχαν παρόμοια ηλικία και στάδιο νόσου τη στιγμή του πρώτου χειρουργείου και παρόμοια χειρουργική αντιμετώπιση, στους οποίους δεν εφαρμόστηκε εκτομή της υποτροπής της νόσου.

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των 30 αυτών ασθενών ανάλογα με το στάδιο της νόσου που είχαν αρχικώς, τον τύπο της επέμβασης στην οποία υποβλήθηκαν, το εάν έλαβαν ή όχι μετεχειρηντική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, τους μήνες μετά το χειρουργείο που εμφάνισαν υποτροπή. Αναφέρονται επίσης h θέση της υποτροπής, η παρουσία απόμακρων μεταστάσεων, η χειρουργική επέμβαση που επιλέχθηκε και η επιβίωση τους μετά από το δεύτερο χειρουργείο. Τονίζεται ότι οι πίνακες διαχωρίζονται ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν καρκίνο στην κεφαλή του παγκρέατος (n=22) και τους ασθενείς με καρκίνο σώματος (n=4) ή ουράς παγκρέατος (n=4).

TABLE 1. Pancreatic Head Tumors: Initial TNM Staging, Initial Resection, Adjuvant Therapy, Time to Recurrence, Site of Local Recurrence and Distant Metastasis, Recurrent Operation, Status, and Survival After the First Operation for Recurrent Disease (Sorted According to the Time to Recurrence)

No.	TNM	Initial Operation	Adjuvant Therapy	Time to Recurrence	Site of Recurrence	Site of Metastasis	Recurrent Operation	R	Survival (mo)
1	T3N1M0	Whipple	No	6	Local	Peritoneum	Bypass		3
2	T3N1M0	ppPD	CT	6	Local		Resection	2	6
3	T2NxM0	Whipple	CT	8	Local	Peritoneum	Exploration + IORT		10
4	T3N0M0	Whipple	No	8	Local		Resection pancreatic remnant	0	11
5	T3N1M0	ppPD	CT	9	Local		Exploration		4
6	T2N1M0	Whipple	No	10	Local		Resection	2	17
7	T2N1M0	Whipple	CT	10	Local		Resection + IORT	2	19
8	T3N1M0	Whipple	CT	11	Local	Liver + peritoneum	Exploration		6
9	T3N1M0	Whipple	CT	11	Local + mesentery (ileum)	(ii) Peritoneum	Resection + IORT (ii) Exploration	1	12
10	T2N1M0	ppPD	RCT	11	Local	Peritoneum	Exploration		18*
11	T3N1M0	ppPD	No	11	Local	Liver	Exploration		25
12	T3N1M0	Whipple	CT	12	Local + mesentery (ileum)	Liver	Exploration		1*
13	T3N1M0	ppPD	CT	12	Local		Bypass		11
14	T3N0M0	Whipple (nTx)	No	13	Local		Exploration + IORT		9*
15	T2N0M0	ppPD	No	13	Local (pancreas)	(ii) Peritoneum	Resection anastomosis (ii) Exploration	2	16
16	T2N0M0	ppPD	RCT	13	Local (pancreas) (ii) Local		Resection pancreatic remnant (ii) Exploration	0	30
17	T1N0M0	ppPD	CT	15	Local + mesentery (colon)		Resection + right hemicolectomy	2	1*
18	T3N1M0	ppPD	No	15	Local		Resection + IORT	0	14*
19	T3N1M0	ppPD	CT	18	Local	Liver	Exploration		9
20	T3N0M0	Whipple	No	18	Local	Peritoneum	Exploration		20
21	T3N1M0	Whipple	CT	20	Local		Exploration + IORT		5
22	T2N1M0	Whipple	No	49	Local	Liver	Exploration + IORT		20

*Alive at last follow-up.
ppPD indicates pylorus preserving pancreaticoduodenectomy; CT, chemotherapy; RCT, radiochemotherapy; IORT, intraoperative radiotherapy; nTx, neoadjuvant therapy.

Εικόνα 38 Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ca κεφαλής παγκρέατος που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη

TABLE 2. Pancreatic Body and Tail Tumors: Initial TNM Staging, Initial Resection, Adjuvant Therapy, Time to Recurrence, Site of Local Recurrence and Distant Metastasis, Recurrent Operation, Status, and Survival After the First Operation for Recurrent Disease (Sorted According to the Time to Recurrence)

No.	TNM	Initial Operation	Adjuvant Therapy	Time to Recurrence	Site of Recurrence	Site of Metastasis	Recurrent Operation	R	Survival (mo)
1	TxNxM0	DP	No	NK	Local + stomach infiltration		Resection + IORT	1	2
2	T1N1M0	DP	RCT	7	Local	Liver	Exploration		7
3	TxNxM0	DP (nTx)	no	8	Local		Exploration		7
4	T3N1M0	DP	CT	10	Local + stomach infiltration	(ii) Peritoneum	Two thirds stomach resection (ii) Exploration	2	27
5	T2N1M0	DP	RCT	14	(ii) Local	Liver (iii) Peritoneum	Left hemihepatectomy (ii) Resection (iii) Exploration	0 1	38
6	T3N1M0	DP	CT	17	(ii) Local	Liver (ii) Liver	Right hemihepatectomy (ii) Exploration	0	9*
7	T3N0M0	DP	no	23	Local		Resection	0	8*
8	T2N0M0	DP	no	30	Local		Resection	2	2

*Alive at last follow-up.
DP indicates distal pancreatectomy; CT, chemotherapy; RCT, radio-chemotherapy; IORT, intraoperative radiotherapy; nTx, neoadjuvant therapy; NK, not known.

Εικόνα 39 Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ca σώματος και ουράς παγκρέατος

Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστολογικώς επιβεβαιωμένο καρκίνο παγκρέατος. Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 12 επεμβάσεις κατά Whipple, 10 παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές με διατήρηση του πυλωρού και 8 περιφερικές παγκρεατεκτομές. Η νόσος αρχικά θεωρούνταν προχωρημένη εάν κρίνουμε από το ότι το 57% των ασθενών είχε T3 νόσο και το 63% είχε N1 status. 13 ασθενείς έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, 4 ασθενείς επικουρική χημειοακτινοθεραπεία και 13 ασθενείς δεν έλαβαν καθόλου επικουρική θεραπεία. Σημειωτέων ότι 2 από τους ασθενείς είχαν λάβει νεοεπικουρική θεραπεία (χημειοακτινοθεραπεία).

Σε ότι αφορά το χειρουργείο στην πρώτη υποτροπή 8 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπευτική εκτομή R0/R1 εκτομή, 7 ασθενείς παρηγορική εκτομή (R2), 13ασθενείς ερευνητική λαπαροτομία και 2 παρηγορική παράκαμψη.

Σε ότι αφορά κάποιες από τις διεγχειρητικές παραμέτρους των 3 αυτών κατηγοριών όπως διάρκεια χειρουργείου, απώλεια αίματος, παραμονή στη ΜΕΘ καθώς και κάποια μετεγχειρητικά δεδομένα όπως η περιεγχειρητική θνησιμότητα και θνητότητα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

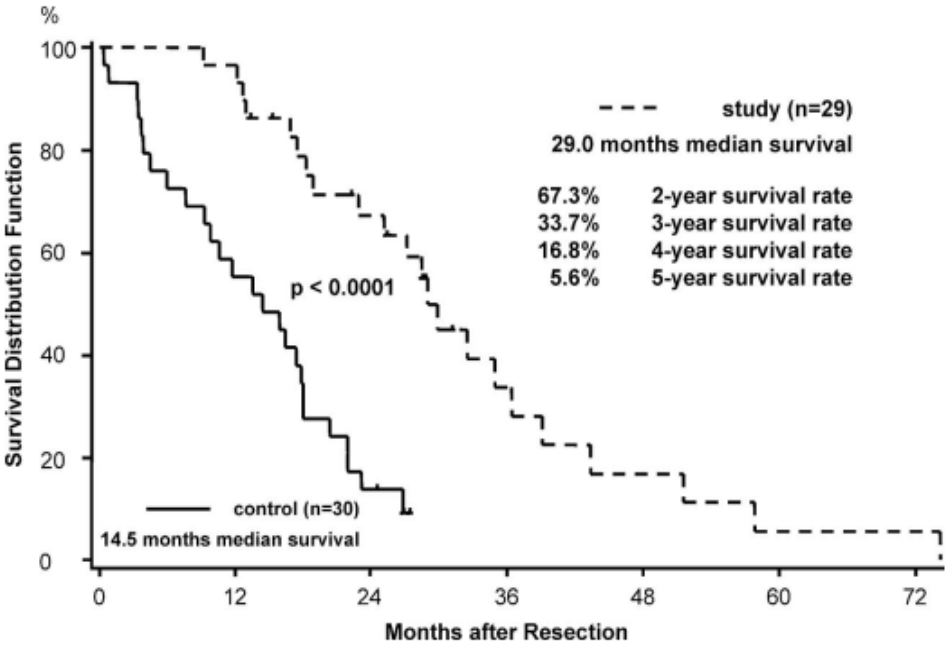
TABLE 3. Comparative Outcome After the First Recurrent Operation in the 3 Subgroups: R0/R1-Resected Patients (n = 8), R2-Resected Patients (n = 7), and Patients With Only Exploration/Bypass (n = 15)

Outcome	R0/R1 Resection (n = 8)	R2-Resection (n = 7)	Exploration/ Bypass (n = 15)
Duration of operation (min) (median)	329	236	140
Blood loss (mL) (median)	550	500	200
ICU stay (days) (median)	1	2	1
Perioperative morbidity (%)	12.5	28.6	13.3
Perioperative mortality (%)	12.5	0	0
Hospital stay (days) (median)	12	8	8

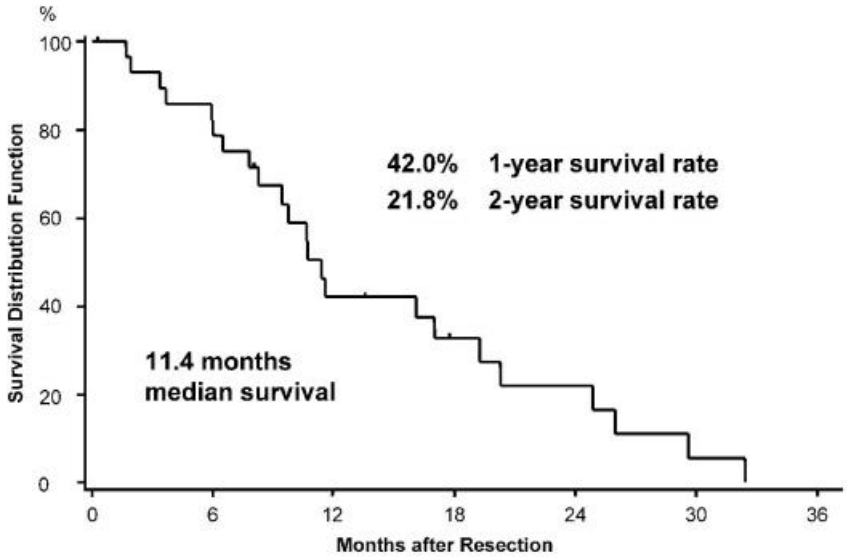
Εικόνα 40 Διεγχειρητικές παράμετροι, παραμονή στη ΜΕΘ, θνησιμότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών

Αξίζει να σημειωθεί ότι η περιεγχειρητική θνησιμότητα και θνητότητα ήταν στατιστικώς μη σημαντική στις 3 υποομάδες.

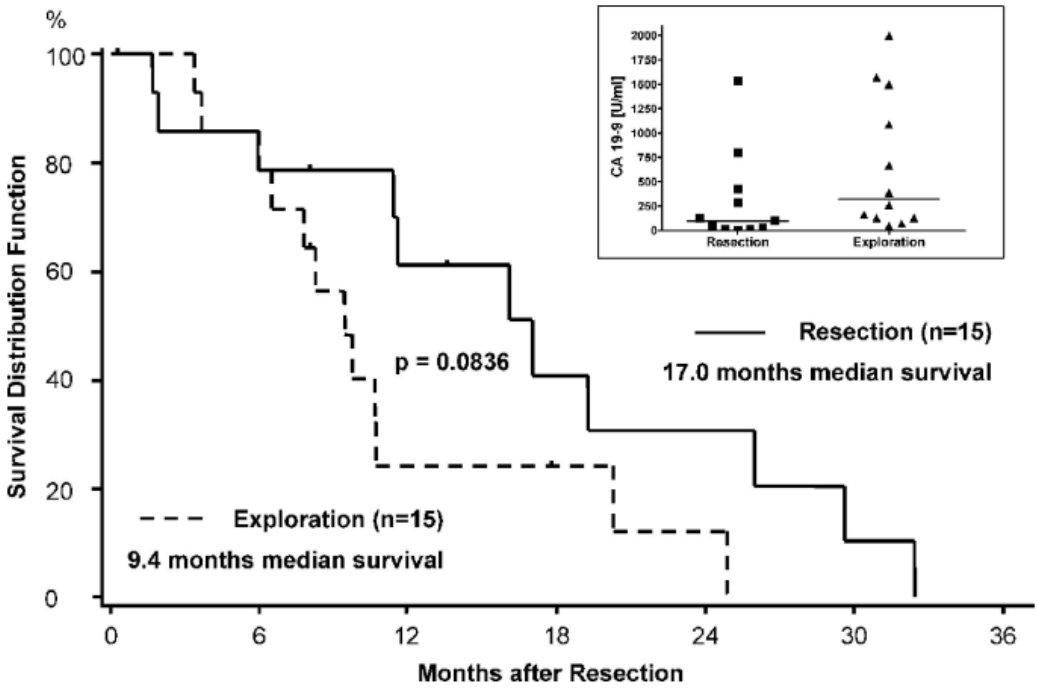
Η παρακάτω καμπύλη Kaplan-Meier δείχνει τη διάμεσο επιβίωση και τα ποσοστά επιβίωσης στα 2, 3, 4, και 5 χρόνια μετά την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου των 29 ασθενών με παγκρεατικό καρκίνο. Σε έναν από τους 30 ασθενείς δε μπόρεσε να προσδιοριστεί η ακριβής ημερομηνία του χειρουργείου. Η δεύτερη γραμμή (συνεχόμενη) δείχνει τα ποσοστά επιβίωσης της ομάδας ελέγχου 30 ασθενών που αναφέρθησαν παραπάνω και στους οποίους δεν εφαρμόστηκε χειρουργική θεραπεία όταν εμφάνισαν υποτροπή.



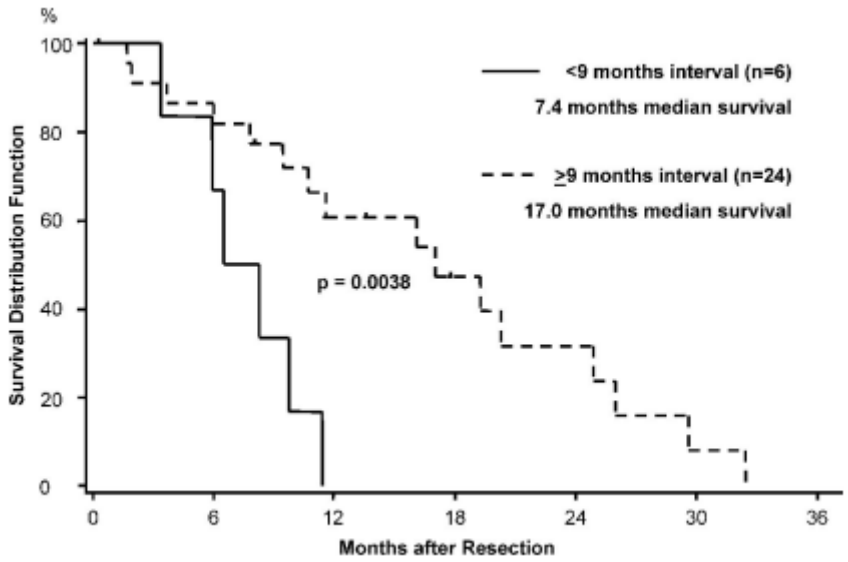
Η διάμεσος επιβίωση και τα ποσοστά επιβίωσης 1 και 2 ετών από τη στιγμή της πρώτης υποτροπής και τη διενέργεια του χειρουργείου παρουσιάζονται στην παρακάτω καμπύλη



Η διάμεσος επιβίωση όλων των ασθενών που χειρουργήθηκαν για υποτροπή της νόσου φαίνεται παρακάτω. Γίνεται σύγκριση ανάμεσα στους ασθενείς με R0/R1/R2 εκτομή με αυτούς που πραγματοποιήθηκε ερευνητική λαπαροτομία και επεμβάσεις παράκαμψης. Συγκρίνονται επίσης και οι τιμές του δείκτη CA19-9 μεταξύ των δύο ομάδων



Τέλος, παρουσιάζεται και διάμεσος επιβίωση των 30 ασθενών με κριτήριο εάν η υποτροπή τους εμφανίστηκε σε λιγότερο ή περισσότερο από 9 μήνες μετά το πρώτο χειρουργείο.



Ενδιαφέρον στοιχείο της μελέτης αποτελεί ότι υπήρξε έλλειψη στατιστικώς σημαντικής διαφοράς στην στην επιβίωση ανάμεσα στις 3 υποομάδες κάτι που εξηγείται από το ότι η τοπική υποτροπή του παγκρεατικού καρκίνου φαίνεται σε ορισμένες περιπτώσεις σχετίζεται με συστηματική διασπορά της νόσου παρά τις αρχικώς θεραπευτικές επέμβασης (R0/R1).

Η διάμεσος επιβίωση των ασθενών ήταν 29 μήνες και τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης 5,6%. Αυτό παρά τη προσεκτική επιλογή ασθενών υποδηλώνει ότι η βιολογία των όγκων των ασθενών αυτών δεν ήταν περισσότερο καλοήθεις. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι **η εκτομή της υποτροπής του παγκρεατικού καρκίνου δεν επηρεάζει τη φυσική πορεία της νόσου όπως ισχυρίζονται ορισμένοι ερευνητές.** Από τις στατιστικές αναλύσεις όμως φάνηκε ότι η διάμεσος επιβίωση των 30 ασθενών συγκρινόμενη με τους 14.5 μήνες που ήταν η διάμεσος επιβίωση της ομάδας ελέγχου δείχνει να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Από την παρούσα μελέτη φάνηκε να υπάρχει σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών που χειρουργήθηκαν με σκοπό την εκτομή της υποτροπής σε σύγκριση με περισσότερο παρηγορικές θεραπευτικές πράξεις. Ωστόσο δεν υπήρξε διαφορά με βάση την έκταση της εκτομής της νόσου (R0/R1 vs R2).

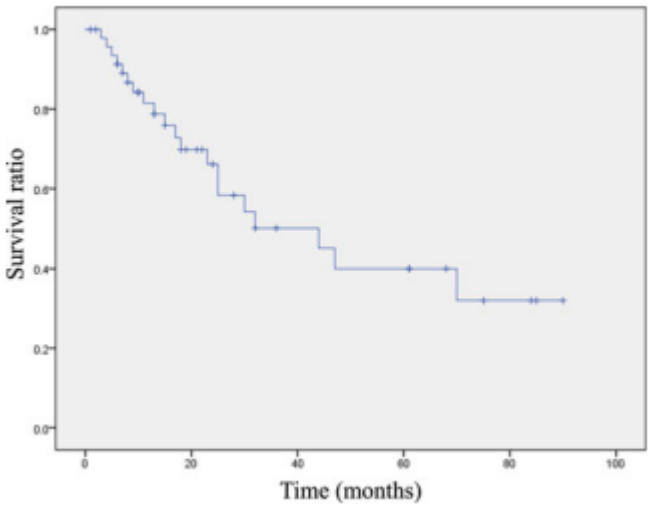
Η σύγκριση ανάμεσα στις δύο βασικές ομάδες αυτών δηλαδή που χειρουργήθηκαν και αυτών που αντιμετωπίστηκαν με πιο συντηρητικά μέσα υπόκεινται βέβαια σε συστηματικό σφάλμα επιλογής εάν κρίνουμε από το ότι η δεύτερη ομάδα έτεινε να έχει χειρότερο performance status καθώς και πιο προχωρημένη νόσο άρα εξ ορισμού χειρότερη πρόγνωση.

Οι συγγραφείς θεωρούν πως είναι αρκετά απίθανο η εκτομή της υποτροπής της νόσου προσφέρει ουσιαστική βελτίωση στην τελική επιβίωση των ασθενών. Παρόλα αυτά συνεχίζουν, ενδέχεται μία ομάδα ασθενών να ευνοηθεί από την επανεπέμβαση όπως η ηλικία κάτω των 65 ετών με υποτροπή της νόσου πέραν των 9 μηνών από την αρχική επέμβαση. Όπως και να έχει η ανάγκη για δημιουργία τυχαιοποιημένων μελετών θα έδινε απαντήσεις σε πολλά από τα θέματα που ανέδειξε η μελέτη.

Το 2018 ο Suzuki και οι συνεργάτες του [27] δημοσίευσαν μία βιβλιογραφική ανασκόπηση στην οποία μελέτησαν την κλινική έκβαση ασθενών με εξαιρέσιμο καρκίνο στο παγκρεατικό παρέγχυμα. Ο ορισμός του καρκίνου του παγκρέατος στο εναπομείναν πάγκρεας με βάση τους ερευνητές αφορά

1. Την παθολογοανατομική εικόνα απουσίας θετικών ορίων εκτομής κατά την αρχική επέμβαση (R0 εκτομή) με απουσία μεταστατικής νόσου σε διάφορα σημεία του σώματος εκτός των περιπαγκρεατικών λεμφαδένων
2. Την απουσία σημείων υποτροπής της νόσου εντός διαστήματος ενός έτους από το χειρουργείο μετά από έλεγχο με αξονική και μαγνητική τομογραφία
3. Η υποτροπή της νόσου να περιορίζεται στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα

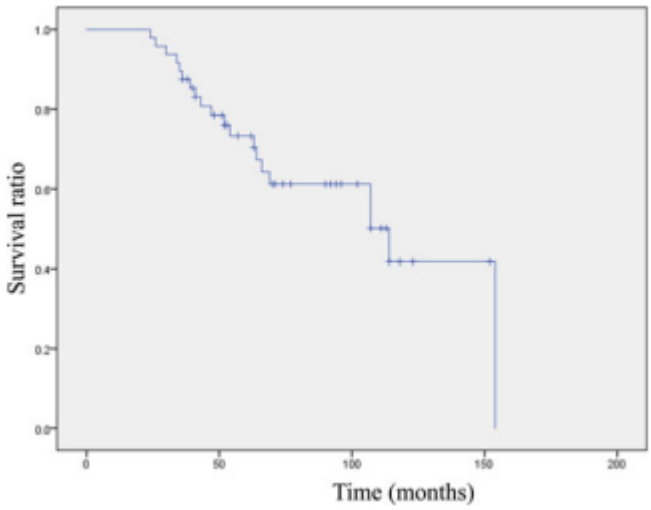
Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση προέκυψαν 49 περιστατικά τα οποία και είχαν δημοσιευτεί αρχικώς από τον Ιανουάριο του 2006 έως και το Δεκέμβριο του 2016. Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν τα 63,4 έτη (44-82 ετών). 28 από τους ασθενείς ήταν άντρες (57%) και 21 γυναίκες (43%). Ο αρχικός όγκος εντοπίζονταν στην κεφαλή του παγκρέατος σε 32 ασθενείς (65%), στο σώμα του παγκρέατος σε 8 ασθενείς (16,3%) το σώμα και την ουρά του παγκρέατος σε 7 ασθενείς (14%) ενώ σε δύο ασθενείς στην ουρά (4%).



Εικόνα 41 Η καμπύλη επιβίωσης των ασθενών

Η επιβίωση των ασθενών αυτών 1 χρόνο μετά το χειρουργείο της ολικής παγκρεατεκτομής υπήρξε 81,5%. Το ίδιο ποσοστό 3 χρόνια μετά την επέμβαση ήταν 50% με μία διάμεσο επιβίωση τους 32 μήνες. Η 5ετής και 10ετής επιβίωση των ασθενών αυτών μετά την αρχική επέμβαση υπήρξε 73,3% και 41,7% αντίστοιχα με μία διάμεσο επιβίωση τους 114 μήνες.

Η καμπύλη επιβίωσης της ολικής επιβίωσης των ασθενών αυτών φαίνεται παρακάτω



Εικόνα 42 Η καμπύλη ολικής επιβίωσης των ασθενών της μελέτης

Στην παρούσα στατιστική ανάλυση, ο χρόνος της διάγνωσης της υποτροπής της νόσου κυμαίνονταν από 12 έως και 143 μήνες με μία μέση τιμή τους 44.3 μήνες.

		univariate			multivariate		
		OS (%)					
Variable	Number	1-year	3-year	P value	HR	95% CI	P value
Sex							
Male	28	88.1	63.7	0.171			
Female	20	72.6	36.3				
Age							
≤70 years	39	85	61.2	0.002	3.117	1.051–9.243	0.04
>70 years	9	66.7	13.9				
Primary tumor location							
Head	32	82.9	60.1	0.734			
Body/tail	16	80.4	34.1				
Differentiation status, 1st operation							
Papillary/well	17	100	75	0.092			
Others	27	82.9	37				
Tumor stage, 1st operation							
I	13	80.8	51.9	0.903			
Others	32	71.4	48.2				
Time to diagnosis of remnant PC							
≤36 months	23	76.8	39	0.18			
>36 months	25	85.6	64.2				
Differentiation status, 2nd operation							
Papillary/well	18	100	68.8	0.024	2.43	0.641–9.207	0.191
Others	29	68.6	36.8				
Tumor stage, 2nd operation							
I	10	90	90	0.035	2.091	0.336–13.008	0.429
Others	30	77.9	34.3				
ACR after 2nd operation							
Yes	11	81.8	50.9	0.848			
No	13	91.7	35.4				

PC, pancreatic cancer; ACR, adjuvant chemoradiotherapy; OS, overall survival.

Εικόνα 43 Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των κλινικοπαθολογικών παραγόντων που επηρεάζουν την ολική επιβίωση των ασθενών

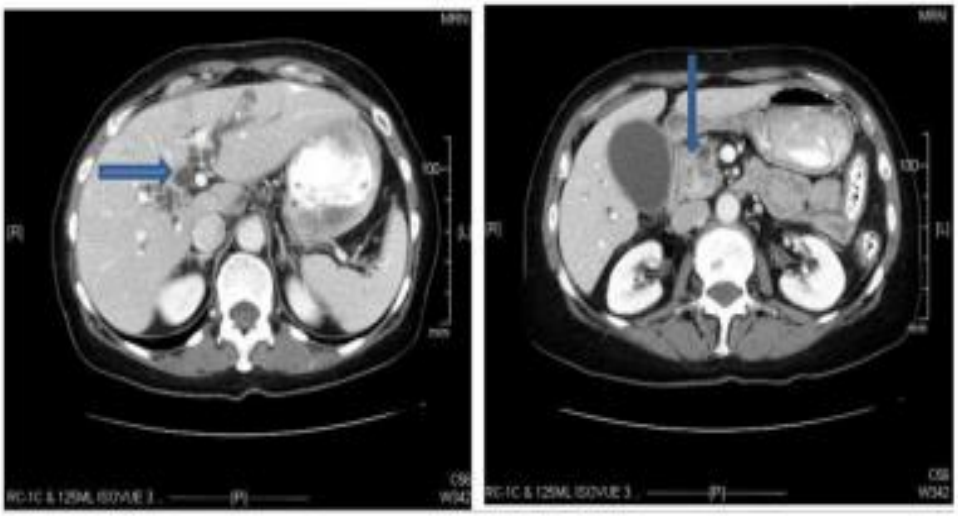
Όπως φαίνεται παραπάνω, στην μονοπαραγοντική ανάλυση **η ηλικία, ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου καθώς και το στάδιο του όγκου κατά τη δεύτερη επέμβαση προέβλεπαν την ολική επιβίωση των ασθενών**. Στην πολυπαραγοντική

ανάλυση, η ηλικία της στιγμή της αρχικής επέμβασης προέβλεπε ανεξάρτητα την ολική επιβίωση.

Στο τελικό συμπέρασμα της συγκεκριμένης ανασκόπησης, οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως **η πρώιμη διάγνωση του εξαιρέσιμου παγκρεατικού καρκίνου στο εναπομείναν πάγκρεας, είναι σημαντική βελτιώνοντας την πρόγνωση των ασθενών.**

Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος συχνά υποτροπιάζει σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν με στόχο την πλήρη εξαίρεση της νόσου (intention to treat). Η πλειονότητα αυτών είναι πρόωρες υποτροπές και σχετίζονται με μεταστατική νόσο με αποτέλεσμα η περαιτέρω χειρουργική θεραπεία να αντεδείκνυται. Συγκεκριμένα, το ποσοστό υποτροπής ανέρχεται σε 80% τη πρώτη διετία.. Η υποτρόπη της νόσου είναι γνωστό ότι σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση και η επικρατούσα αρχή για την αντιμετώπισή της είναι χημειοθεραπεία και υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς. Η χειρουργική αντιμετώπιση της υποτροπής δεν έχει επαρκώς μελετηθεί στη βιβλιογραφία. Ο John Hamner και οι συνεργάτες του [11] δημοσίευσαν το 2015 στο περιοδικό World Journal of Surgical Oncology ένα case report ενός ασθενούς που υπεβλήθη σε ολική παγκρεατεκτομή για μετάχρονο παγκρεατικό καρκίνο.

Συγκεκριμένα, το Φεβρουάριο του 2010 μία 69χρονή ασθενής προσήλθε στον οικογενειακό της ιατρό αιτιώμενη απώλεια βάρους, αισθήματος κόπωσης και ίκτερο χωρίς κοιλιακό άλγος ναυτία ή έμετο. Στο ατομικό της ιστορικό είχε υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή σε ηλικία 29 ετών λόγω in situ καρκίνου τραχήλου μήτρας. Η ασθενής δεν είχε στο ιστορικό της συνήθειες καπνίσματος και κατανάλωση αλκοόλης με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό για νεοπλασίες. Από τις βιοχημικές εξετάσεις αίματος είχε υπερχολερυθριναιμία (8.7 mcg/dl). Πραγματοποιήθηκε αξονική τομογραφία η οποία ανέδειξε ενδο και εξωηπατική διάταση των χοληφόρων και μία συμπαγή μάζα στην κεφαλή του παγκρέατος διαστάσεων 2,69Χ2,64 εκατοστών. Δεδομένης της απουσίας μεταστατικής νόσου και απουσία περιπαγκρεατικής, περιπυλαίας, μεσεντέριας και κοιλιακής λεμφαδενοπάθειας χωρίς σημεία επαφής του όγκου με την πυλαία ο όγκος κρίθηκε χειρουργικά εξαιρέσιμος.



Εικόνα 44 Η προεγχειρητική αξονική τομογραφία. Με βέλη απεικονίζονται η ενδοηπατική διάταση των χοληφόρων αριστερά και η μάζα στην κεφαλή του παγκρέατος δεξιά

Η διάγνωση του αδενοκαρκινώματος τέθηκε μετά από ενδοσκοπικό υπέρηχο (EUS) και ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) από την οποία ελήφθη κυτταρολογικό υλικό. Στα λοιπά ευρήματα είχε μία αυξημένη τιμή CA 19-9 (441 U/ml). Το Μάρτιο του 2010 υπεβλήθη σε Whipple. Η μάζα ήταν διαστάσεων 4,2X3,0X2,6 εκατοστών διηθώντας τον περιπαγκρεατικό λιπώδη ιστό με αρνητικά όρια εκτομής και πλησιέστερη απόσταση του όγκου με τα όρια τα 0,3 εκατοστά. Ο όγκος χαρακτηρίζονταν από λεμφαγγεική διήθηση και 2 από τους συνολικά 16 λεμφαδένες του παρασκευάσματος ήταν διηθημένοι. Με βάση τα ανωτέρω ο όγκος ταξινομήθηκε με βάση τη σταδιοποίηση του AJCC ως T3N1b σταδίου III. Μετεγχειρητικώς έλαβε 3 κύκλους μονοθεραπεία με γεμσιταμπίνη και άλλους 3 κύκλους με γεμσιταμπίνη και ερλοτινίμπη.

Από τα τέλη του 2010 οπότε και ολοκληρώθηκε η θεραπεία έως και το Μάρτιο του 2014 οπότε και παρακολουθούνταν συστηματικά στα πλαίσια follow up δεν είχε σημεία υποτροπής της νόσου. Ωστόσο, το Μάρτιο του 2014 σε εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε αυξημένη τιμή CA 19-9 (161.4 U/ml) και σε αξονική που πραγματοποίησε βρέθηκε μία μάζα διαστάσεων 2,1X2 εκ στο σώμα του παγκρέατος. Στη συνέχεια υπεβλήθη σε PET-CT η οποία ανέδειξε μία υπερμεταβολική εστία στην ίδια περιοχή ύποπτη για υποτροπή της νόσου. Η απόφαση για χειρουργείο βασίστηκε στο ότι υπήρξε μία μακρά περίοδος ελευθέρας νόσου (σχεδόν 4 χρόνια) και η βλάβη απεικονιστικά φαινόταν εξαιρέσιμη.



Εικόνα 45 Η επαναληπτική αξονική 4 χρόνια μετά την αρχική επέμβαση. Με βέλος απεικονίζεται η μάζα στο παγκρεατικό παρέγχυμα

Τον Ιούνιο του 2014 υπεβλήθη τελικώς σε ολική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή έχοντας αρχικώς στη διερευνητική λαπαροτομία αποκλειστεί η εικόνα μεταστατικής νόσου στην κοιλιά. Η ιστολογική του παρασκευάσματος ανέδειξε μεσαίας διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα διαστάσεων 3,2X2,3X2,1 εκατοστών με αρνητικά όρια εκτομής και αρνητικούς λεμφαδένες οπότε και ταξινομήθηκε ως T2N0 ή στάδιο IIB. Η ασθενής εξήλθε 7 ημέρες μετά το χειρουργείο χωρίς κάποια ιδιαίτερη μετεγχειρητική επιπλοκή. Μετά το χειρουργείο έλαβε ξανά 3 κύκλους γεμσιταμπίνης και χημειοακτινοβολία με 25 δόσεις ακτινοβολίας 45 Gy συνολικά και χορήγηση καπεσιταμπίνης. Έκτοτε και μέχρι τη στιγμή της δημοσίευσης δεν εμφάνισε σημεία υποτροπής.



Εικόνα 46 Η αξονική τομογραφία μετά την ολική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή μετά το πέρας της επικουρικής χημειοακτινοθεραπείας

Οι συγγραφείς στα σχόλια τους αναφέρουν ότι υπάρχει μία δυσκολία στο να εκτιμήσουμε εάν μία εστία που απεικονίζεται στο παγκρεατικό παρέγχυμα μετά

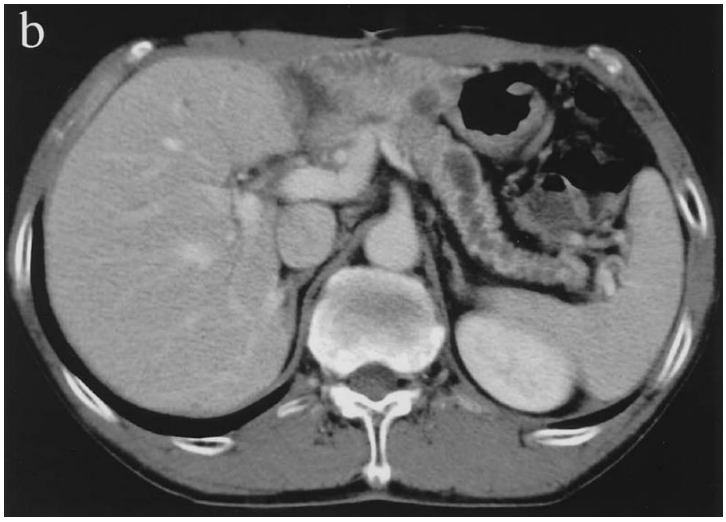
από Whipple αφορά υποτροπή της αρχικής νόσου ή δεύτερο πρωτοπαθή όγκο. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι το ποσοστό πολυεστιακών καρκίνων παγκρέατος μπορεί να ανέλθει και έως 32% καθώς και οι μικροσκοπικές δευτεροπαθείς βλάβες δύναται να αποτελέσουν σημεία τοπικής υποτροπής. Στο συγκεκριμένο περιστατικό ο όγκος φαίνεται να είναι δεύτερος πρωτοπαθής κρίνοντας από το μεγάλο διάστημα μέχρι την εμφάνιση της νόσου και από το ότι οι καρκινικοί δείκτες ήταν καθ' όλη τη διάρκεια του follow up μηδενική έως το σημείο εμφάνισης νόσου.

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι σε επιλεγμένες περιπτώσεις η ολική παγκρεατεκτομή δύναται να είναι ασφαλής και να εξασφαλίσει διάστημα ελευθέρας νόσου σε ασθενείς που υποβλήθησαν σε Whipple λόγω αδενοκαρκινώματος παγκρέατος.

Με το ίδιο ακριβώς θέμα ασχολήθηκε και ο Takamatsu [28] από το τμήμα χειρουργικής ήπατος παγκρέατος χοληφόρων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Τόκιο το 2005. Συγκεκριμένα περιέγραψαν την περίπτωση ενός 63χρονου άνδρα ο οποίος το Νοέμβριο του 1999 υπεβλήθη σε επέμβαση κατά Whipple λόγο παγκρεατικού καρκίνου. Προεγχειρητικώς ο ασθενής είχε υποβληθεί σε αγγειογραφία η οποία ανέδειξε απόφραξη του κοιλιακού άξονα λόγω αθηρωματικής νόσου. Για το σκοπό αυτό , πέραν της επέμβασης κατά Whipple πραγματοποιήθηκε και αορτοηπατικό bypass με χρήση μοσχεύματος σαφηνούς φλέβας. Η ιστολογική του παρασκευάσματος ανέδειξε ένα μετρίας διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα pT3 pN0 pM0 σταδίου II. Τα όρια εκτομής ήταν αρνητικά. Κατά τη διάρκεια του follow up ο κυρίως παγκρεατικός πόρος του παγκρέατος που παρέμεινε εμφάνισε διάταση στην αξονική τομογραφία το Φεβρουάριο του 2003 καθώς και μία αύξηση της τιμής του CA 19-9 (56,1 U/ml). Ο ασθενής επανεισήχθη στο νοσοκομείο όπου και έλαβε 3 κύκλους χημειοθεραπείας με το σχήμα GEMZAR. Η διάταση του παγκρεατικού πόρου επέμενε παρόλα αυτά όπως φαίνεται και από τις εικόνες της αξονικής.



Εικόνα 47 Αξονική τομογραφία του ασθενούς μετά την διενέργεια Whipple. Με βέλος απεικονίζεται η μάζα πέριξ της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης



Εικόνα 48 Αξονική τομογραφία του ασθενούς όπου διαπιστώνεται διάταση του παγκρεατικού πόρου

Η αορτοηπατική παράκαμψη ελέγχθηκε αγγειογραφικά και φάνηκε να είναι βατή. Δεν υπήρχαν ευρήματα διήθησης του όγκου στους πέριξ ιστούς καθώς και διήθηση λεμφαδένων ή δευτεροπαθείς εντοπίσεις. Για το σκοπό αυτό ο ασθενής υποβλήθηκε τον Ιούλιο του 2003 σε ολική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή. Διεγχειρητικώς επειβεβαιώθηκε η απουσία δευτεροπαθών εντοπίσεων στην κοιλιά. Το παρασκεύασμα ανέδειξε έναν όγκο 3 εκατοστών κοντά στην παγκρεατονηστιδική αναστόμωση. Ιστολογικώς επρόκειτο για ένα καλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα όμοιας ιστολογίας με τον αρχικό όγκο, ενώ υπήρχαν ευρήματα αγγειακής διήθησης χωρίς ωστόσο να υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες ή οπισθοπεριτοναϊκή διήθηση. Ο όγκο φάνηκε να προέρχεται από από έναν κλάδο

του παγκρεατικού πόρου κοντά στο μείζονα παγκρεατικό και περιοριζόταν στο παγκρεατικό παρέγχυμα. Με βάση τα παραπάνω, ο όγκος φάνηκε να είναι μετάχρονος πρωτοπαθής λόγω του μεγάλου διαστήματος από τον αρχικό όγκο (44 μήνες) και λόγω του ότι ο δεύτερος όγκος δεν είχε διηθητικά χαρακτηριστικά στους πέριξ ιστούς όπως ο αρχικός. Ο ασθενής εξήλθε 10 ημέρες μετά το χειρουργείο χωρίς κάποια ιδιαίτερη μετεγχειρητική επιπλοκή.

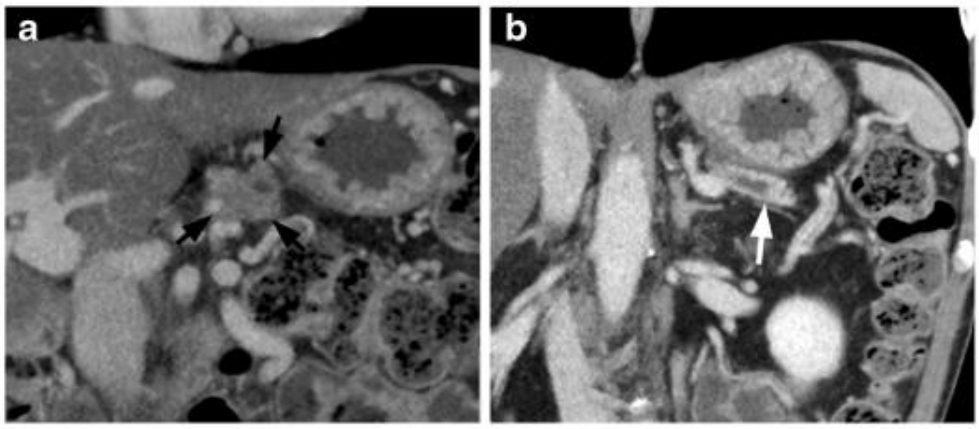
Αξίζει να σημειωθεί ότι όπως και στον αρχικό καρκίνο έτσι και εδώ ιστοπαθολογικώς υπήρξαν εστίες επιθηλιακής υπερπλασίας θηλώδους τύπου (papillary hyperplasia) το οποίο θεωρείται ένα πρώιμο στάδιο εμφάνισης καρκίνου στο μέλλον. Στη βιβλιογραφία ο χρόνος από την εμφάνιση της υπερπλασίας έως τον καρκίνο ποικίλει από 17 μήνες έως και 27 χρόνια.

Αυτό οδηγεί τους συγγραφείς στη διατύπωση μίας εναλλακτικής υπόθεσης ότι ένας πολυεστιακός καρκίνος ήταν ήδη παρόν στο εναπομείναν πάγκρεας κατά τη στιγμή του πρώτου χειρουργείου καθώς προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις ήταν ήδη παρούσες στο αρχικό παρασκεύασμα. Ωστόσο θεωρούν ότι παρόλο που οι δύο απόψεις για τη φύση του δεύτερου όγκου φαίνονται αντίθετες μεταξύ τους εάν το αντιμετωπίσουμε ως ένα πολυκεντρικό συμβάν μπορεί να εκφράζουν και το ίδιο πράγμα εν τέλει.

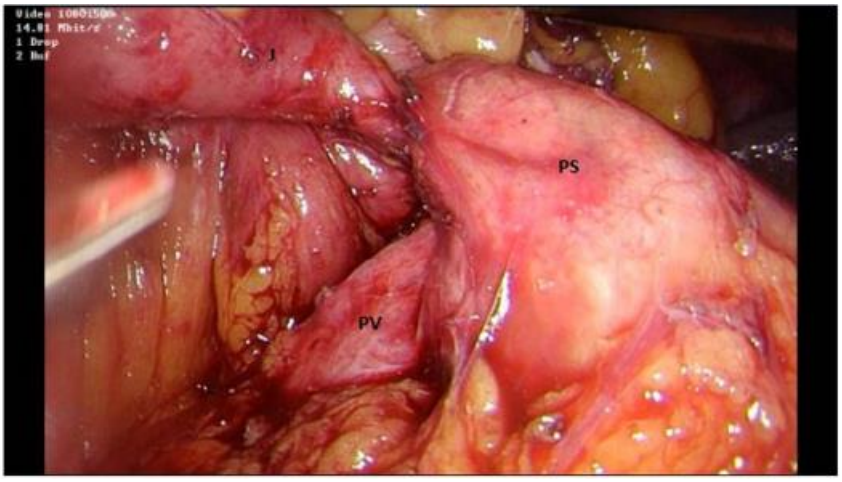
Λαπαροσκοπική ολική παγκρεατεκτομή

Η ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy) όπως αναφέρθηκε παραπάνω μπορεί να αποτελέσει μία θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν υποτροπή του παγκρεατικού καρκίνου μετά από χειρουργική αντιμετώπιση. Μέχρι στιγμής όλα τα περιστατικά που αναφέρθηκαν αφορούν παγκρεατεκτομές στις οποίες η προσπέλαση γίνεται ανοιχτά. Κανένα από τα παραπάνω άρθρα δεν περιλαμβάνει λαπαροσκοπική προσέγγιση δηλαδή εκτομή του εναπομείναντος παγκρεατικού παρεγχύματος λαπαροσκοπικά. Για το σκοπό αυτό τον Ιανουάριο του 2016 ο Sahakyan [24]από το Πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Όσλο της Νορβηγίας δημοσίευσε δύο περιστατικά ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική ολική παγκρεατεκτομή μετά από υποτροπή του παγκρεατικού καρκίνου. Το πρώτο αφορούσε ασθενή με καρκίνο φύματος Vater και το δεύτερο ασθενή ο οποίος αρχικώς είχε χειρουργηθεί για μεταστάσεις από νεφροκυτταρικό καρκίνωμα στην κεφαλή του παγκρέατος.

Συγκεκριμένα **το πρώτο περιστατικό** αφορούσε μία 66 ετών ασθενή η οποία είχε υποβληθεί σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή λόγω ενός χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα φύματος Vater διαστάσεων 10 χιλιοστών. Στο ιστολογικό παρασκεύασμα δεν παρατηρήθηκε εικόνα περινευρικής και αγγειακής διήθησης καθώς και απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Ταξινομήθηκε λοιπόν ως ένα T3N0M0 νεόπλασμα με αρνητικά τα όρια εκτομής. Η ασθενής έπειτα δεν έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία και συνέχιζε να παρακολουθείται στα πλαίσια του follow up. Τρία χρόνια μετά το χειρουργείο, παρατηρήθηκε μία αύξηση της τιμής του CA 19-9 (240 U/ml) καθώς και μία αλλοίωση 21 χιλιοστών στην αξονική τομογραφία στο πάγκρεας. Η ασθενής έλαβε τότε επικουρική χημειοθεραπεία (FOLFIRINOX) για πέντε κύκλους με μερική ανταπόκριση του όγκου (από 21 χιλιοστά μειώθηκε στα 15). Ωστόσο κατά την απεικόνιση με νέα αξονική τομοφραφία, ο όγκος φάνηκε τα περιβροχίζει τη σπληνική αρτηρία σχεδόν 1,5 εκατοστό από τον κοιλιακό άξονα. Η ασθενής μετά τη λήψη και του τελευταίου κύκλου χημειοθεραπείας υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική ολική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή. Η επέμβαση διήρκησε 263 λεπτα με διεγχειρητική απώλεια αίματος περί τα 70 m. Στην ασθενή δεν τοποθετήθηκαν παροχετεύσεις. Η παθολογοανατομική έκθεση ανέδειξε αδενοκαρκίνωμα (G3) σώματος και ουράς παγκρέατος διαστάσεων 32 χιλιοστών με αρνητικά όρια εκτομής και απουσία λεμφαδενικής νόσου.



Εικόνα 49 Η αξονική τομογραφία της ασθενούς. Με μαύρο βέλος στην πρώτη εικόνα απεικονίζεται η υπόηχη μάζα στην ανατομική θέση του σώματος και της ουράς του παγκρέατος. Με λευκό βέλος στη δεύτερη εικόνα απεικονίζεται η διάταση του παγκρεατικού πόρου με φυσιολογική απεικόνιση του παρεγχύματος



Εικόνα 50 Η διεγχειρητική εικόνα απεικονίζει την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση (J jejunum, PS pancreatic Stump) που διαχωρίζεται από την υποκείμενη πυλαία φλέβα (PV)

Το δεύτερο περιστατικό αφορά έναν ασθενή 77 ετών ο οποίος αρχικώς είχε υποβληθεί σε αριστερή νεφρεκτομή λόγω νεφροκυτταρικού καρκινώματος. Πέντε χρόνια αργότερα ο ασθενής εμφάνισε εγκεφαλικές μεταστάσεις οι οποίες αντιμετωπίστηκαν με κρανιοτομή και αφαίρεση των μεταστατικών βλαβών καθώς και επικουρική ακτινοθεραπεία. Δύο χρόνια μετά, ο ασθενής υποβλήθηκε σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του πυλωρού λόγω πολλαπλών μεταστάσεων στην κεφαλή του παγκρέατος. 2 χρόνια μετά την επέμβαση στα πλαίσια ελέγχου ρουτίνας με αξονική, παρατηρήθηκε μία αλλοίωση περί τα 4

εκατοστά κοντά στα όρια εκτομής του παγκρέατος. Ο ασθενής υποβλήθηκε τότε σε λαπαροσκοπική ολική παγκρεατεκτομή. Την 1^{η} μετεγχειρητική ημέρα, ο ασθενής επαναχειρουργήθηκε λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας με λαπαροσκοπική προσέγγιση και πάλι. Ανευρέθη ένα αιμάτωμα και μία αιμορραγία από τους πέριξ των ορίων εκτομής ιστούς. Η ιστολογική ανέδειξε την παρουσία μίας αλλοίωσης 3 εκατοστών συμβατή με μεταστατική νόσο από τους νεφρούς χωρίς περινευρική διήθηση και διήθηση αγγείων και λεμφαδένων. Τα όρια εκτομής ήταν αρνητικά.

Στη συγκεκριμένη σειρά ασθενών κανένας από τους δύο δεν είχε ως αρχική διάγνωση καρκίνο παγκρέατος. Ωστόσο,η νόσος από την οποία έπασχαν είτε ήταν καρκίνος φύματος Vater είτε μεταστατική νόσο νεφρών φαίνεται να έχουν αντίστοιχη κλινική έκβαση. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι τα αποτελέσματα δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα με την υποτροπή παγκρεατικού καρκίνου λόγω της διαφορετικής φύσης των παθήσεων αυτώ. Επί παραδείγματι, σε κανέναν από τους δύο ασθενείς δεν παρατηρήθηκε διήθηση λεμφαδένων καθώς και περιαγγειακή και περινευρική διήθηση κάτι που όπως γνωρίζουμε επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση των ασθενών αυτών.

Το ιδιαίτερο της μελέτης αυτής αφορούσε την προσέγγιση του προβλήματος λαπαροσκοπικά καθώς έως τώρα οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις του παγκρέατος αφορούν νόσους περιφερικά του παγκέατος (σώμα, ουρά). Η λαπαροσκοπική προσέγγιση στα δύο αυτά περιστατικά φάνηκε να είναι επιτυχής. Τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής όπως είναι το μικρότερο χειρουργικό τραύμα, η ταχεία ανάρρωση, ο μικρότερος χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο και η μικρότερη απώλεια αίματος φαίνεται να έχει εφαρμογή και εδώ , σε επιλεγμένη σειρά ασθενών.

Ο ρόλος της μεταμόσχευσης νησιδίων παγκρέατος μετά από ολική παγκρεατεκτομή

Μία από τις σημαντικές επιπλοκές της ολικής παγκρεατεκτομής αποτελεί η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη μετεγχειρητικά (brittle diabetes). Η διαχείρηση και έλεγχος του σακχαρώδους διαβήτη αποτελεί μία πρόκληση για τη θεραπευτική ομάδα καθώς η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη που χρήζει ινσουλινοθεραπείας επηρεάζει αρνητικώς την ποιότητα του ασθενούς και θέτει πάντοτε τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών όπως η υπογλυκαιμία και το γλυκαιμικό κόμα καταστάσεις που αυξάνουν τη μετεγχειρητική θνησιμότητα και θνητότητα. Μία τεχνική η οποία έχει προταθεί είναι η μεταμόσχευσή νησιδίων παγκρέατος του ίδιου του ασθενούς διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά (Pancreatic Islet Autotransplantation- IAT). Η τεχνική αυτή έχει επιτυχώς εφαρμοστεί σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα και σε καλοήθεις όγκους. Σε ότι αφορά κακοήθειες, ο θεωρητικός κίνδυνος διασποράς και εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων ιδίως στο ήπαρ όπου και τοποθετούνται έχει περιορίσει σημαντικά τη χρήση της. Το 2014 ο Kocik και οι συνεργάτες του [15] δημοσίευσαν στο Elsevier μία εργασία πάνω στην τεχνική αυτή με βάση τη δική τους εμπειρία στο θέμα. Συγκεκριμένα κατέγραψαν από τον Αύγουστο του 2007 έως και το Δεκέμβριο του 2012, πέντε (5) περιστατικά όπου πραγματοποιήθηκε μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή λόγω μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου μετά από ημιπαγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή.

Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, μετά την αφαίρεση του παγκρεατικού παρεγχύματος το υλικό απεστάλλει αμέσως στο εργαστήριο για απομόνωση παγκρεατικών νησιδίων. Τα νησίδια αυτά στη συνέχεια εγχύθηκαν στην πυλαία φλέβα διεγχειρητικώς είτε τοποθετήθηκαν μετεγχειρητικά όταν η απομόνωση τους έγινε εφικτή. Η απομόνωση των νησιδίων απαιτούσε την εξασφάλιση αρνητικών χειρουργικών ορίων. Οι ασθενείς μετεγχειρητικά παρακολουθούνταν με αξονική τομογραφία και έλεγχος της γλυκοζιλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Hba1c) και πεπτιδίου C.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο μέσος αριθμός νησιδίων που μεταμοσχεύθησαν ήταν 175,000 (εύρος 70,000-365,000)

Patient	Histology	Survival	Recurrence
1	Papilla of Vater carcinoma, T3N0M0, G1, stage IIA	Died 1 month after operation, intensive care unit	
2	Bile duct + gall bladder carcinoma, G2, angioinvasion + perineural invasion, lymph nodes neg.	Died 47 months after operation	33 months: lungs, abdominal cavity, bones
3	Carcinoma of pancreas, T3N0, G2, stage IIa	Alive 28 months after operation	18 months: liver, lymph nodes
4	Papilla of Vater carcinoma, T1N1, G3, stage IIb	Died 12 months after operation	12 months: retroperitoneum, mediastinum, liver
5	Carcinoma of pancreas, T3N0, G2, stage IIa	Alive 9 months after operation	No

Εικόνα 51 Ο ιστολογικός τύπος των 5 ασθενών καθώς και η ογκολογική τους παρακολούθηση

Όπως φάνηκε και από τον πίνακα ένας από τους 5 ασθενείς πέθανε άμεσα μετεγχειρητικά. Οι άλλοι 3 ασθενείς είχαν σταθερές τιμές σακχάρου, γλυκοζιλιωμένης αιμοσφαιρίνης και πεπτιδίου C. Ο 5^{ος} ασθενής πέθανε 47 μήνες μετά την επέμβασης λόγω μεταστατικής νόσου στην περιτοναϊκή κοιλότητα τους πνεύμονες και τα οστά. Παρόλα αυτά και ο ασθενής αυτός είχε έναν καλό γλυκαιμικό έλεγχο.

Από τους πέντε ασθενείς της μελέτης οι 3 εμφάνισαν εξωηπατική υποτροπή της νόσου (πνεύμονες, οστά, περιτοναϊκή κοιλότητα, οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και λεμφαδένες). Οι δύο από αυτούς είχαν και ηπατική μεταστατική νόσο.

Είναι γεγονός ότι η παρουσία κακοηθών κυττάρων μεταξύ των νησιδίων του παγκρέατος που μεταμοσχεύονται δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς. Ωστόσο ,με βάση το μετεγχειρητικό follow up, η ογκολογική έκβαση των ασθενών δεν είναι χειρότερη σε σύγκριση με αυτούς οι οποίοι υποτροπίασαν και δεν είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νησιδίων. Πρέπει όμως εδώ να τονιστεί ο κίνδυνος ηπατικής μεταστατικής νόσου μετά από την επέμβαση αυτή.

Μέρος Δ

Παρουσίαση πινάκων βιβλιογραφικής ανασκόπησης, Συμπεράσματα εργασίας, Βιβλιογραφία

Παρουσίαση πινάκων βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Έχοντας παραθέσει παραπάνω τη βιβλιογραφία που αφορά την ολική παγκρεατεκτομή μετά από επεμβάσεις παγκρέατος, κρίνεται σκόπιμη η συνοπτική ανασκόπηση και παράθεση των εργασιών στο θέμα αυτό σε μορφή πινάκων.

Στους επόμενους δύο πίνακες παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μελετών αυτών. Συγκεκριμένα **ο πρώτος πίνακας** αποτελείται από τη βιβλιογραφία που αφορά την ολική παγκρεατεκτομή λόγω υποτροπής της νόσου στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα. Έμφαση δίδεται στον αριθμό των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, το διάστημα ελευθέρας νόσου (disease free interval) από το πρώτο χειρουργείο, τα ποσοστά επιβίωσης όπως παρουσιάστηκαν από τους συγγραφείς, τη διάμεσο επιβίωση από το χειρουργείο της ολικής παγκρεατεκτομής, καθώς και τη θνησιμότητα και θνητότητα από την επέμβαση, όπου βεβαίως τα ποσοστά αυτά ήταν διαθέσιμα.

Σε ότι αφορά το **δεύτερο πίνακα**, παρουσιάζονται οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα εργασία και περιγράφουν την ολική παγκρεατεκτομή στα πλαίσια αντιμετώπισης μετεγχειρητικών επιπλοκών όπως το παγκρεατικό συρίγγιο τύπου C, την αιμορραγία και τη σήψη. Οι παράμετροι που λαμβάνονται υπόψιν αφορούν το διάστημα παραμονής στο νοσοκομείο μετά την επέμβαση, τους λόγους με ποσοστά πραγματοποίησης ολικής παγκρεατεκτομής, τον αριθμό επανεπεμβάσεων καθώς και τη θνητότητα από την επέμβαση αυτή.

Πίνακας 1: παρουσίαση της βιβλιογραφίας πάνω στην ολική παγκρεατεκτομή λόγω υποτροπής της νόσου στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	ΑΝΤΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΛΕΥΘΕΡΑΣ ΝΟΣΟΥ (μήνες)	ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ (1 έτος)	ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΒΩΣΗΣ (3 έτη)	ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗ (μήνες)	ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ	ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ	Adjuvant chemo
Suzuki 2018	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	01/ 2006-12/2016	49	63,4 (44-82)	28 (57%)	21(43%)	44,3 (12-143)	81,50%	50,00%	32			
Nakayama 2017	Αναδρομική	01/2008-12/2014	11	68 (37-73)	8(72,7%)	3(27,3%)	24			44		45,00%	06/11 (55%)
Sahakyan 2016	Case report και ανασκόπηση	10/2011-01/2016	2	71,5(66-77)	1 (50%)	1(50%)					50,00%	0,00%	
Shima 2015	Αναδρομική	03/2005-12/2012	6	66 (52-82)	3(50%)	3(50%)	28(12-60)			27,5	0,00%	0,00%	
Hammer 2015	Case report	02/2010	1	69	0(0%)	1(100%)	48				0,00%	0,00%	1/1 (100%)
Miyazaki 2013	Αναδρομική	01/2000-09/2012	11	68 (60-80)	6(55%)	5(45%)				25	27,00%	0,00%	08/11 (73%)
Lavu 2011	Αναδρομική	10/2005-12/2010	11	69(34-85)	6(55%)	5(45%)	32 (2-107)	71,00%		17,5	18,00%	0,00%	
Miura 2007	Αναδρομική	07/1985-03/2005	3	50,6 (38-62)	2(67%)	1(33%)	33,3 (20-43)			40	0,00%	0,00%	
Kleeff 2007	Αναδρομική	10/2001-04/2005	15	57 (53-64)	11(73%)	4 (27%)	13,9	42,00%		17	20,00%	12,50%	8/15 (53%)
Takamatsu 2005	Case report	2005	1	63	1(100)	0(0%)	44			Ζωντανός	0,00%	0,00%	

Πίνακας 2: παρουσίαση της βιβλιογραφίας πάνω στην ολική παγκρεατεκτομή στα πλαίσια αντιμετώπισης μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από επεμβάσεις παγκρέατος

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	ΑΝΤΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	ΗΜΕΡΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ	ΕΠΑΝΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	ΣΗΨΗ	ΔΙΑΦΥΓΗ	ΧΡΟΝΟΣ ΕΠΑΝΕΠΕΜΒΑΣΗΣ (ημέρες)	ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ
De Castro 2005	Αναδρομική	1992-1996	9	58(48-68)	6(67%)	3(33%)	44 (22-107)	2(1-4)					0,00%
Ribero 2012	Αναδρομική	1990-2010	23	67 (60-72)	17(74%)	6 (26%)		9/23 (39,1%)	14/23 (61%)		9/23 39,1%)	10 (7-16)	65,20%
Cullen 1994	Αναδρομική	1980-1992	7										71,00%
Balzano 2012	Αναδρομική	2004-2011	14	59,7	12(85%)	2(15%)	22,4	1/14 (7%)	9/14 (64%)	5/14(36%)		17 (6-42)	21,00%
Govil 2012	Αναδρομική	1999-2011	2							2/2 (100%)		16 (12-20)	50,00%
Gueroult 2004	Αναδρομική	1989-1999	8	58,1 (45-70)	6(75%)	8(25%)		2/8 (25%)		7/8 (87,5%)	8/8 (100%)	6 (2-11)	37,50%
Tamijmarane 2006	Αναδρομική	1987-2005	25	62,7 (26-78)	14 (56%)	11(44%)	27 (8-105)	2/25 (8%)	13/25 (52%)	8/23(32%)	12/23(48%)		52,00%
Nentwich 2015	Αναδρομική	2002-2012	20	65,45 (47-81,8)	12(60%)	8(40%)	20,5 (1-113)	13/20 (65%)				9(1-38)	55,00%
van Berge Henegouwen 1997	Αναδρομική	1983-1995	8	61	5(62,5%)	3(37,5%)	55					5,5 (1-9)	0,00%
Farley 1996	Αναδρομική	1972-1994	17	60	15 (88,2%)	2 (11,8%)	32					8	24,00%
Smith 1992	Αναδρομική	1964-1988	11	59	8(72,7%)	3(27,3%)	46					18 (1-54)	64,00%

Συμπεράσματα εργασίας

Ολοκληρώνοντας την εργασία, κρίνεται σκόπιμο η εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν την ολική παγκρεατεκτομή μετά από επεμβάσεις παγκρέατος. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η επεμβάσεις παγκρέατος όπως η Whipple και η περιφερική παγκρεατεκτομή για την αντιμετώπιση του παγκρεατικού καρκίνου συνοδεύονται από ένα υψηλό ποσοστό επιπλοκών που κυμαίνονται από καθυστερημένη γαστρική κένωση και σχηματισμό ενδοκοιλιακών συλλογών-αποστημάτων μέχρι αιμορραγία και διαφυγή από την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας.

Η εμφάνιση μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση τόσο πρώϊμων όσο και όψιμων επιπλοκών μετά από χειρουργεία παγκρέατος. Η ταξινόμηση του από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης Παγκρεατικών Συριγγίων το 2005 και η αναθεώρησή της το 2016 έδωσε στους κλινικούς ιατρούς ανά τον κόσμο έναν κοινό κώδικά επικοινωνίας και μία δυνατότητα αναγνώρισης και καταγραφής της εμφάνισης παγκρεατικών συριγγίων με στόχο τον ακριβή προσδιορισμό της επίπτωσης εμφάνισης της επιπλοκής αυτής. Έως και σήμερα ένδειξη επανεπέμβασης έχουν τα παγκρεατικά συρίγγια C.

Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου κατά τους συγγραφείς των άρθρων που παρουσιάστηκαν στην εργασία φαίνεται να είναι:

- **Μαλακής σύστασης αδένας**
- **Απουσία εικόνας χρόνιας παγκρεατίτιδας**
- **Διάμετρος παγκρεατικού πόρου <3mm**
- **Διεγχειρητική απώλεια αίματος>1000ml**
- **Μη παγκρεατικός καρκίνος**

Άλλοι λιγότερο μελετημένοι παράγοντες κινδύνου φαίνεται να είναι:

1. Αυξημένο BMI
2. Άρρεν φύλο
3. Πλεόνασμα διεγχειρητικής χορήγησης υγρών
4. Αυξημένος όγκος εναπομείναντος παγκρεατικού παρεγχύματος
5. Υποθρεψία προεγχειρητικά

Η αντιμετώπιση των επιπλοκών μετά από Whipple και περιφερική παγκρεατεκτομή και ειδικότερα η διαφυγή από την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση χωρίζεται σε δύο βασικές κατηγορίες: **τη συντηρητική και τη χειρουργική**. Σε ότι αφορά τη συντηρητική αντιμετώπιση οι θεραπευτικές επιλογές που εφαρμόζονται είναι οι κάτωθι:

I. Παραμονή του ασθενούς νηστικό με υποστήριξη της θρέψης και αντιβιοτική κάλυψη, μετάγγιση αίματος όπου ενδείκνυται και παράλληλη παραμονή των παροχετευτικών σωλήνων που τοποθετήθηκαν διεγχειρητικώς
II. Ενδοσκοπική είτε ακτινολογικώς βοηθούμενη παρακέντηση-παροχέτευση ενδοκοιλιακών συλλογών
III. Πραγματοποίηση εμβολισμού αγγείων ακτινολογικώς σε περιπτώσεις αιμορραγίας αγγείων μετεγχειρητικά

Επί αποτυχίας των παραπάνω θεραπευτικών μέσων είτε επί επιδείνωσης της κλινικής εικόνας του ασθενούς με εμφάνιση σημείων αιμοδυναμικής αστάθειας και σήψης η αντιμετώπιση του ασθενούς γίνεται χειρουργικώς όπου και εκεί υπάρχουν επιλογές όπως:

I. Πραγματοποίηση κοιλιακών πλύσεων, εκτομή και καθαρισμό νεκρωτικών ιστών, ευρεία παροχέτευση περιπαγκρεατικών συλλογών και τοποθέτηση παροχετεύσεων διεγχειρητικώς
II. Λύση και εκτομή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης και δημιουργία καινούργιας
III. Λύση και εκτομή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης με παράλληλη τοποθέτηση καθετήρα εντός του παγκρεατικού πόρου και δημιουργία κατευθυνόμενου είτε εξωτερικού είτε εσωτερικού παγκρεατικού συριγγίου (external- internal Wirsungostomy)
IV. Λύση της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης και αναστόμωση του εναπομείναντος παγκρέατος με το στομάχι (παγκρεατογαστροστομία)
V. Λύση της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης με παράλληλη εκτομή τμήματος παγκρέατος με παραμονή παγκρεατικού παρεγχύματος προς αποφυγή εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη (brittle diabetes)
VI. Λύση και εκτομή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης και ολική παγκρεατεκτομή (completion pancreatectomy)

Από τις παραπάνω θεραπευτικές επιλογές αναλύθηκε στην παρούσα εργασία η επιλογή της **ολικής παγκρεατεκτομής**. Συγκεκριμένα στα άρθρα της βιβλιογραφίας που μελετήθηκαν περιγράφηκαν συνολικά 144 περιπτώσεις ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή λόγω μετεγχειρητικών επιπλοκών. Οι ενδείξεις ολικής παγκρεατεκτομής στους ασθενείς αυτούς ήταν:

1. Σηψαιμία μετά από παγκρεατική διαφυγή η οποία δεν ανταποκρίνεται σε χειρουργικές και μη επεμβάσεις παροχέτευσης των ενδοκοιλιακών συλλογών (de Castro et al)
2. Μεγάλου βαθμού φλεγμονή μετά από παγκρεατονηστιδική διαφυγή με συνοδό νέκρωση του παγκρεατικού παρεγχύματος (Cullen et al, Govil et al Nentwich et al)
3. Η εμφάνιση κλινικώς σημαντικού παγκρεατικού συριγγίου(C) (Nentwich et al)
4. Μη ελεγχόμενη αιμορραγία από το παγκρεατικό παρέγχυμα (Nentwich et al, Tamijmarane et al)
5. η παγκρεατίτιδα(Nentwich et al, Tamijmarane et al)
6. Η θρόμβωση της πυλαίας (Nentwich et al)
7. Η παρουσία σήψης (Tamijmarane et al, Nentwich et al, Gueroult et al)

Η θνησιμότητα 30 ημέρες μετά από ολική παγκρεατεκτομή κυμαίνονταν από 0% (de Castro et al, van Berge Henegouwen et al) έως και 71% (Cullen et al). Ο μέσος χρόνος επανεπέμβασης κυμαίνονταν από 5.5 ημέρες (van Berge Henegouwen et al) έως και 18 ημέρες (Smith et al)

Συγκρίνοντας την επιλογή της ολικής παγκρεατεκτομής με τεχνικές διατήρησης του παγκρέατος (pancreas preserving techniques) φάνηκε ότι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική παγκρεατεκτομή κατά το δεύτερο χειρουργείο χρειάστηκαν πολύ λιγότερες επανεπεμβάσεις Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα βεβαίως των τεχνικών διατήρησης του παγκρέατος κατά την επανεπέμβαση είναι η αποφυγή εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη (brittle diabetes) κάτι που είναι αναπόφευκτο στην ολική παγκρεατεκτομή (Balzano et al)

Από την άλλη μεριά, υπήρξαν μελέτες που ανέφεραν ότι η ολική παγκρεατεκτομή είναι αρκετά επιζήμια για την τελική έκβαση του ασθενούς και για το λόγο αυτό περιορίζει τις ενδείξεις της σε περιπτώσεις που οι υπόλοιπες τεχνικές αποτύχουν ή εξ αρχής εμφανίζεται μεγάλου βαθμού νέκρωση του παγκρεατικού παρεγχύματος (Govil et al)

Όπως και να έχει, η απόφαση για ολική παγκρεατεκτομή λαμβάνεται στο χειρουργείο λαμβάνοντας υπόψιν 3 παραμέτρους:

1. ***την παγκρεατονηστιδική αναστόμωση,***
2. ***το παγκρεατικό παρέγχυμα που παραμένει και***
3. ***το βαθμό της περιτονίτιδας και της ακεραιότητας των υπόλοιπων αναστομώσεων.*** (Nentwich et al)

Δεύτερη μεγάλη κατηγορία άρθρων πάνω στην ολική παγκρεατεκτομή αφορούσε την υποτροπή στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν συνολικά 110 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή για το λόγο αυτό.

Οι ***ενδείξεις*** για ολική παγκρεατεκτομή στους ασθενείς αυτούς φαίνεται να είναι:

1. **Εμφάνιση τοπικής υποτροπής στο εναπομείναν πάγκρεας** (Miyazaki et al, Lavu et al)
2. **Απουσία μεταστατικής νόσου σε ήπαρ, πνεύμονες, οστά περιτόναιο** (Miyazaki et al, Lavu et al)
3. **Η εκτομή μετά την ολική παγκρεατεκτομή να αναμένεται να είναι R0** (Miyazaki et al)
4. **Απουσία διήθησης αγγείων όπως ο κοιλιακός άξονας, η άνω μεσεντέριος αρτηρία και φλέβα καθώς και η πυλαία φλέβα** (Lavu et al)
5. **Ο ασθενής να έχει κλινική κατάσταση ικανή να αντέξει μία μείζονα χειρουργική επέμβαση καθώς και μία μετεγχειρητική κατάσταση στην οποία το πάγκρεας θα απουσιάζει**. (Lavu et al)

Στις μελέτες που παρουσιάστηκαν**, η εκτιμώμενη θνησιμότητα κυμαίνονταν από 0% έως και 50%** (Sahakyan et al) ενώ η **θνητότητα από 0% έως και 45%** (Nakayama et al). **Η διάμεσος επιβίωση** των ασθενών αυτών μετά την ολική παγκρεατεκτομή κυμαίνονταν από 17,5 μήνες έως και 44 μήνες (Nakayama et al)

Κατά άλλους συγγραφείς, δεν θεωρείται πιθανό η εκτομή της υποτροπής της νόσου να προσφέρει ουσιαστική βελτίωση στην τελική επιβίωση των ασθενών. Παρόλα αυτά συνεχίζουν, ενδέχεται μία ομάδα ασθενών να ευνοηθεί από την επανεπέμβαση όπως η ηλικία κάτω των 65 ετών με υποτροπή της νόσου πέραν των 9 μηνών από την αρχική επέμβαση. (Kleeff et al).

Μία σημαντική επιπλοκή της ολικής παγκρεατεκτομής είναι η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη (brittle diabetes) μετά το χειρουργείο. Σχεδόν σε όλες τις μελέτες που παρουσιάστηκαν δεν υπήρξε θάνατος ασθενούς ο οποίος να αποδόθηκε σε επιπλοκές της μη ρύθμισης του σακχάρου (υπογλυκαιμικό κώμα- διαβητική κετοξέωση). Παραταύτα, η ρύθμιση των τιμών γλυκόζης αίματος οφείλει να είναι επιθετική και αποτελεσματική καθώς φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά το επίπεδο ζωής των ασθενών μετεγχειρητικά και η ανεπαρκής ρύθμισή του να σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και ποσοστά επανεισαγωγής των ασθενών. Το ίδιο βεβαίως ισχύει και για την επακόλουθη δυσαπορρόφηση ιδίως των λιπαρών οξέων απότοκος της έλλειψης της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος που πρέπει να αντιμετωπίζεται και αυτή με χορήγηση σκευασμάτων παγκρεατικών ενζύμων (Creon)

Κλείνοντας την εργασία, η ολική παγκρεατεκτομή φαίνεται να έχει ρόλο στην αντιμετώπιση μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από επεμβάσεις παγκρέατος, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου οι προηγούμενες θεραπευτικές επιλογές είτε συντηρητικές είτε χειρουργικές αποτυγχάνουν με ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας αντίστοιχα με αυτά των προαναφερθέντων τεχνικών. Από την άλλη μεριά, η ολική παγκρεατεκτομή φαίνεται να έχει ρόλο και στην υποτροπή παγκρεατικού καρκίνου όταν αυτή βεβαίως περιορίζεται στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα καθώς φαίνεται να υπάρχει μία ομάδα ασθενών που ευνοείται από το χειρουργείο με ικανοποιητικά αποτελέσματα και ποσοστά επιβίωσης μετεγχειρητικά. Το πλεονέκτημα ή μη της ολικής παγκρεατεκτομής έναντι άλλων θεραπευτικών επιλογών θα αναδεικνύοταν εντονότερα επί παρουσίας προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών που ευελπιστούμε να πραγματοποιηθούν στο εγγύς μέλλον.

Βιβλιογραφία

1. **Bassi** C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery. 2005 Jul;138(1):8-13.
2. **Bassi** C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P′ Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. Surgery. 2017 Mar;161(3):584-591.
3. **Balzano** Gianpaolo, Nicolò Pecorelli, Lorenzo Piemonti, Riccardo Ariotti, Michele Carvello, Rita Nano,Marco Braga, and Carlo Staudacher. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a comparison of different surgical strategies HPB (Oxford). 2014 Jan; 16(1): 40–45.
4. **de Castro** SM, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. Br J Surg. 2005 Sep;92(9):1117-23.
5. **Cullen** JJ, Sarr MG, Ilstrup DM. Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance, and management. Am J Surg. 1994 Oct;168(4):295-8.
6. **Denbo** JW, Orr WS, Zarzaur BL, Behrman SW. Toward defining grade C pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: incidence, risk factors, management and outcome. HPB (Oxford). 2012 Sep;14(9):589-93.
7. **Farley** DR, Schwall G, Trede M. Completion pancreatectomy for surgical complications after pancreaticoduodenectomy. Br J Surg. 1996 Feb;83(2):176-9
8. **Fuks D**, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F, Scotte M, Triboulet JP, Mariette C, Chiche L, Salame E, Segol P, Pruvot FR, Mauvais F, Roman H, Verhaeghe P, Regimbeau JM. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. Am J Surg. 2009 Jun;197(6):702-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.03.004. Epub 2008 Sep 7
9. **Govil** S Salvage pancreaticogastrostomy for pancreatic fistulae after pancreaticoduodenectomy. Indian J Gastroenterol. 2012 Sep;31(5):263-6.

10. **Gueroult** Sylvie , MD; Yann Parc, MD, PhD; Françoise Duron, MD; et al Completion Pancreatectomy for Postoperative Peritonitis After PancreaticoduodenectomyEarly and Late Outcome *Arch Surg.* 2004;139(1):16-19.
11. **Hamner** B. John, Michael White, Carly Crowder, and Gagandeep Singh Resection of metachronous pancreatic cancer 4 years after pancreaticoduodenectomy for stage III pancreatic adenocarcinoma World J Surg Oncol. 2015; 13: 290.
12. **van Berge Henegouwen** MI, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant J Am Coll Surg. 1997 Jul;185(1):18-24.
13. **Ho** Choon-Kiat , Jörg Kleeff, Helmut Friess, and Markus W. Büchler Complications of pancreatic surgery HPB (Oxford). 2005; 7(2): 99–108.
14. **Kleeff** Jörg MD, Carolin Reiser, MD, Ulf Hinz, MSc, Jeannine Bachmann, MD, Jürgen Debus, MD, Dirk Jaeger, MD, Helmut Friess, MD, and Markus W. Buchler MD. Surgery for Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Ann Surg. 2007 Apr; 245(4): 566–572.
15. **Kocik** M, Lipar K, Saudek F, Girman P, Boucek P, Kucera M, Fronek J, Oliverius M. Pancreatic islet autotransplantation after completion pancreatectomy for pancreatic fistula after hemipancreatoduodenectomy for carcinoma. Transplant Proc. 2014 Jul-Aug;46(6):1996-8.
16. **Lavu** H, Nowcid LJ, Klinge MJ, Mahendraraj K, Grenda DR, Sauter PK, Rosato EL, Kennedy EP, Yeo CJ. Reoperative completion pancreatectomy for suspected malignant disease of the pancreas. J Surg Res. 2011 Sep;170(1):89-95
17. **Miura** F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Isaka T, Toyota N, Wada K, Takagi K, Kato K. Repeated pancreatectomy after pancreatoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 2007 Feb;11(2):179-86.
18. **Miyazaki** M, Yoshitomi H, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Furukawa K, Takayasiki T, Kuboki S, Okamura D, Suzuki D, Nakajima M. Repeat pancreatectomy for pancreatic ductal cancer recurrence in the remnant pancreas after initial pancreatectomy: is it worthwhile? Surgery. 2014 Jan;155(1):58-66.
19. **Nahm** B.Christopher , Saxon J Connor, Jaswinder S Samra, and Anubhav Mittal Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. Clin Exp Gastroenterol. 2018; 11: 105–118.
20. **Nakayama** Y, Sugimoto M, Gotohda N, Konishi M, Takahashi S Efficacy of completion pancreatectomy for recurrence of adenocarcinoma in the remnant pancreas. J Surg Res. 2018 Jan;221:15-23

21. **Nentwich** MF[1], El Gammal AT, Lemcke T, Ghadban T, Bellon E, Melling N, Bachmann K, Reeh M, Uzunoglu FG, Izbicki JR, Bockhorn M. Salvage Completion Pancreatectomies as Damage Control for Post-pancreatic Surgery Complications: A Single-Center Retrospective Analysis. World J Surg. 2015 Jun;39(6):1550-6.
22. **Ribero D** & Marco Amisano & Giuseppe Zimmitti & Francesco Giraldi & Alessandro Ferrero & Lorenzo Capussotti External Tube Pancreatostomy Reduces the Risk of Mortality Associated with Completion Pancreatectomy for Symptomatic Fistulas Complicating Pancreaticoduodenectomy J Gastrointest Surg
23. **Ryan** P.David M.D., Theodore S. Hong, M.D., and Nabeel Bardeesy, Ph.D. Pancreatic Adenocarcinoma N Engl J Med 2014;371:1039-49.
24. **Sahakyan** MA, Yaqub S, Kazaryan AM, Villanger O, Berstad AE, Labori KJ, Edwin B, Røsok BI. Laparoscopic Completion Pancreatectomy for Local Recurrence in the Pancreatic Remnant after Pancreaticoduodenectomy: Case Reports and Review of the Literature. J Gastrointest Cancer. 2016 Dec;47(4):509-513.
25. **Shima** Y, Okabayashi T, Kozuki A, Sumiyoshi T, Tokumaru T, Saisaka Y, Date K, Iwata J. Completion pancreatectomy for recurrent pancreatic cancer in the remnant pancreas: report of six cases and a review of the literature. Langenbecks Arch Surg. 2015 Dec;400(8):973-8.
26. **Smith** CD, Sarr MG, vanHeerden JA. Completion pancreatectomy following pancreaticoduodenectomy: clinical experience. World J Surg. 1992 May-Jun;16(3):521-4.
27. **Suzuki** S, Shimoda M, Shimazaki J, Maruyama T, Nishida K. Clinical Outcome of Resected Remnant Pancreatic Cancer After Resection of the Primary Pancreatic Cancer. J Invest Surg. 2018 Mar 28:1-9.
28. **Takamatsu S**, Ban D, Irie T, Noguchi N, Kudoh A, Nakamura N, Kawamura T, Igari T, Teramoto K, Arii S. Resection of a cancer developing in the remnant pancreas after a pancreaticoduodenectomy for pancreas head cancer. J Gastrointest Surg. 2005 Feb;9(2):263-9.
29. **Tamijmarane** A, Ahmed I, Bhati CS, Mirza DF, Mayer AD, Buckels JA, Bramhall SR. Role of completion pancreatectomy as a damage control option for post-pancreatic surgical complications. Dig Surg. 2006;23(4):229-34.