



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»  
Δ' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

## ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ  
ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΓΚΡΕΑΤΕΚΤΟΜΗ  
ΓΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

ΠΑΡΑΣΥΡΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

ΓΕΝΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2024

Ημερομηνία αιτήσεως:

**27 Ιανουαρίου 2016**

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

**27 Ιουλίου 2016**

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

**Παντελεήμων Βασιλείου**, Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

**Βασίλειος Σμυρνιώτης**, Ομότιμος Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

**Σπυρίδων Χριστοδούλου**, Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

*Στη σύντροφό μου στη ζωή, Καίτη.  
Στο νόημα της ζωής μας, Κωνσταντίνα, Βασίλη και Ζωή.*

Ημερομηνία ορισμού θέματος:

**04 Ιανουαρίου 2017**

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής:

**22 Ιουλίου 2024**

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

**Νικόλαος Αρκαδόπουλος**, Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

**Παντελεήμων Βασιλείου**, Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

**Νικόλαος Δανιάς**, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

**Πάυλος Πατάπης**, Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

**Τατιανή Σιδηροπούλου**, Καθηγήτρια, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

**Βασίλειος Σμυρνιώτης**, Ομότιμος Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

**Σπυρίδων Χριστοδούλου**, Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

Ημερομηνία παρουσίασης διδακτορικής διατριβής

**21 Νοεμβρίου 2024**

Βαθμολογία Διδακτορικής Διατριβής

**Άριστα**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Ιουλίου 2016 – Ιουλίου 2022 στη Δ΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν», του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), με επιστημονικό υπεύθυνο τον Καθηγητή κ. Παντελεήμων Βασιλείου, και ανάδοχο φορέα το ΕΚΠΑ.

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα τον Καθηγητή Χειρουργικής και επιβλέποντα της παρούσας διδακτορικής διατριβής κ. Παντελεήμων Βασιλείου για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, το συνεχές, ειλικρινές και αμείωτο ενδιαφέρον του, την επιστημονική καθοδήγηση και υποστήριξή του, τις πολύτιμες συμβουλές και την αμέριστη συμπαράστασή του, καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής. Του είμαι εξαιρετικά ευγνώμων που υπήρξε βασικός πυλώνας της εκπαίδευσής μου κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου στη Δ΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, διότι με δίδαξε όχι μόνο με την άρτια επιστημονική του κατάρτιση αλλά και με το ήθος του. Αποτελεί τιμή μου η συνεργασία και συνύπαρξη μαζί του.

Ειδική μνεία επιθυμώ να εκφράσω στον Ομότιμο Καθηγητή Χειρουργικής και μέλος της τριμελούς επιτροπής της διδακτορικής μου διατριβής κ. Βασίλειο Σμυρνιώτη. Το χειρουργικό «άστρο» του αποτέλεσε την πηγή έμπνευσής μου, τόσο στο πλαίσιο της εκπαίδευσής μου στη Χειρουργική, όσο και στο πλαίσιο της παρούσας έρευνας. Το δικό του προσωπικό έργο και η επιστημονική κατάρτιση δημιούργησαν το υλικό πάνω στο οποίο στηρίχθηκε η μελέτη αυτή. Η αγάπη του για τη Χειρουργική είναι παράδειγμα και κίνητρο για κάθε νέο χειρουργό. Αισθάνομαι ευγνώμων για τη χειρουργική γνώση που μου μεταλαμπάδευσε.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στον καθηγητή Χειρουργικής και μέλος της τριμελούς μου επιτροπής κ. Σπυρίδων Χριστοδούλου για τη συμπαράσταση

και επίβλεψη του στη διαδικασία εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής, τις εύστοχες και δημιουργικές υποδείξεις του, το ειλικρινές ενδιαφέρον που επέδειξε στο έργο μου και την υποστήριξή του.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή Χειρουργικής και Πρόεδρο της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ κ. Νικόλαο Αρκαδόπουλο για τη συμπαράσταση και την επιστημονική καθοδήγησή του σε κάθε βήμα της εκπαίδευσής μου στη Χειρουργική, καθώς και στην εκπόνηση του ερευνητικού αυτού πρωτοκόλλου. Η συμβολή του σε κάθε βήμα της ερευνητικής διαδικασίας ήταν καθοριστική. Η επιστημονική του κατάρτιση αποτελεί για εμένα υπόδειγμα και κίνητρο για προσωπική εξέλιξη και πρόοδο.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κυρία Παρασκευή Μασώτα για τον καθοριστικό της ρόλο στα πρώτα βήματα της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής, καθώς επίσης και για συμπαράστασή της σε κάθε δυσκολία που πρόκυπτε κατά τη διάρκεια της έρευνας.

Επιπρόσθετα, θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διατριβής μου, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Νικόλαο Δανιά, την Καθηγήτρια κυρία Τατιανή Σιδηροπούλου και τον Καθηγητή κ. Παύλο Πατάπη, για την κριτική συμμετοχή τους στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ επιθυμώ να εκφράσω στη φίλη και συνάδελφο Βασιλική Ντέλλα για την αμέριστη προσφορά της. Αποτέλεσε βασικό συνοδοιπόρο μου σε όλα τα βήματα αυτής της διδακτορικής διατριβής. Η παρουσία της και η συμβολή της ήταν καθοριστικής σημασίας για την ολοκλήρωση του ερευνητικού και συγγραφικού έργου. Το μεράκι της και η αφοσίωσή της στην ιατρική, στην έρευνα και στην πρόοδο είναι αξιοθαύμαστη πηγή έμπνευσης. Βασιλική, τις θερμότερες ευχές μου για ένα λαμπρό μέλλον που είμαι σίγουρος ότι θα έχεις στο επιστημονικό μονοπάτι που ακολουθείς.

Τέλος, ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου τον χειρουργό και πατέρα μου κ. Βασίλειο Παρασύρη, ο οποίος αποτελεί τον βασικό πυλώνα της σταδιοδρομίας μου μέχρι σήμερα. Η δική του καθοδήγηση, έμπνευση και αγάπη για τη Χειρουργική διαδραμάτισαν καθοριστικό παράγοντα στην εξέλιξή μου. Τον ευχαριστώ βαθύτατα για το χειρουργικό πάθος και ήθος που μου κληροδότησε.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ABSTRACT . . . . .	9
2.	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ . . . . .	13
2.1	Ανατομία του παγκρέατος . . . . .	15
2.2	Φυσιολογία του παγκρέατος . . . . .	21
2.3	Νεοπλάσματα του παγκρέατος . . . . .	28
2.4	Θεραπεία για νεοπλάσματα της κεφαλής του παγκρέατος . . . . .	55
3.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ . . . . .	81
3.1	Σκοπός . . . . .	83
3.2	Υλικά/Μέθοδοι . . . . .	93
3.2.1	Περιγραφή πληθυσμού . . . . .	96
3.2.2	Προεγχειρητικά χαρακτηριστικά . . . . .	96
3.2.3	Διεγχειρητικά χαρακτηριστικά . . . . .	106
3.2.4	Μετεγχειρητικά χαρακτηριστικά . . . . .	110
3.3	Αποτελέσματα . . . . .	121
3.3.1	Ημέρες νοσηλείας - Hospitalization days . . . . .	121
3.3.2	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) - ICU . . . . .	128
3.3.3	Ενδοκοιλιακό Απόστημα - Abscess . . . . .	129
3.3.4	Στένωση της Παγκρεατονηστιδικής Αναστόμωσης - Stenosis of anastomosis . . . . .	129
3.3.5	Μετεγχειρητική Αιμορραγία - Hemorrhage . . . . .	137
3.3.6	Μετεγχειρητικό Παγκρεατικό Συρίγγιο - Post-op Pancreatic Fistula (POPF) . . . . .	138
3.3.7	Διαβάθμιση του Παγκρεατικού Συρίγγιου - Fistula Grading . . . . .	143
3.3.8	Καθυστερημένη Γαστρική Κένωση - Delayed Gastric Emptying (DGE) . . . . .	149

3.3.9	Επανεπέμβαση - Reoperation . . . . .	151
3.3.10	Clavien - Dindo classification . . . . .	152
3.3.11	Υποτροπή - Reccurrence . . . . .	160
3.3.12	Επιβίωση 30 ημερών - 30-day Survival . . . . .	165
3.3.13	Διεγχειρητική θνητότητα - Peri-operative Mortality . . . . .	168
3.3.14	Θάνατος - Death . . . . .	171
4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ . . . . .	189
5.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ . . . . .	199

## 1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ABSTRACT

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή:

Παρά την τεχνική πρόοδο των τελευταίων δεκαετιών και τη μείωση της νοσοκομειακής θνησιμότητας (<5%), η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (ΠΔ) εξακολουθεί να σχετίζεται με σημαντικές μετεγχειρητικές επιπλοκές ακόμη και σε κέντρα με μεγάλο αριθμό ασθενών. Αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για να εκτιμηθεί η επίδραση μιας τροποποιημένης χειρουργικής τεχνικής ανακατασκευής του πεπτικού σωλήνα ύστερα από ΠΔ, καθώς και άλλων περιεγχειρητικών παραγόντων στη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

### Μέθοδοι:

Στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικών» πραγματοποιήθηκε μελέτη πληθυσμού. Δηλαδή όλων των ασθενών (n=218) που υποβλήθηκαν σε ΠΔ από τον Ιανουάριο του 2010 έως και τον Δεκέμβριο του 2019. Μελετήθηκαν διάφορες μεταβλητές, όπως δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, ιατρικό ιστορικό, καρκινικοί δείκτες και παθολογοανατομικά στοιχεία, περιεγχειρητικές παράμετροι, ημέρες νοσηλείας, μετεγχειρητικές επιπλοκές, επιβίωση τριάντα ημερών, μετεγχειρητική θνησιμότητα και συνολική επιβίωση.

### Αποτελέσματα:

Σε αυτό το σύνολο, 123 ασθενείς (ομάδα Α) υποβλήθηκαν σε τροποποιημένη αποκατάσταση μετά από ΠΔ με διατήρηση του πυλωρού, η οποία συνίστατο σε γαστρο- και παγκρεατο-νησιδική αναστόμωση στην ίδια εντερική έλικα και σε απομονωμένη ηπατονησιδική αναστόμωση σε άλλη έλικα. Στην ομάδα Β, 95 ασθενείς υποβλήθηκαν στην τυπική αποκατάσταση. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη, με εύρος από 25 έως 89 έτη. Η ομάδα Α σε σύγκριση με την ομάδα Β είχε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά παγκρεατικού συριγγίου (4,9% έναντι 28,4%), καθυστερημένης γαστρικής κένωσης (7,3% έναντι 42,1%), μετεγχειρητικής αιμορραγίας (3,3% έναντι 20%), εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (8,1% έναντι 18,9%), συνολικής νοσηρότητας (Clavien-Dindo>2: 14,7% έναντι 42%), περιεγχειρητικής θνησιμότητας (4,1% έναντι 14,7%) και συντομότερης παραμονής στο νοσοκομείο (11 ημέρες έναντι 20 ημερών). Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά όσον αφορά τη διάμεση επιβίωση (35 μήνες έναντι 30 μηνών).

### Συμπέρασμα:

Στην παρούσα σειρά ενός ερευνητικού κέντρου, η τροποποιημένη ανακατασκευή μετά από ΠΔ φαίνεται να σχετίζεται με βελτιωμένη μετεγχειρητική έκβαση και, συνεπώς, αξίζει περαιτέρω αξιολόγηση σε μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες.

### Λέξεις κλειδιά:

παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, μετεγχειρητική νοσηρότητα, θνησιμότητα, συνολική επιβίωση

## ABSTRACT

### Introduction:

Despite technical advances in recent decades and a decrease in hospital mortality (<5%), Pancreaticoduodenectomy (PD) is still associated with major postoperative complications even in high volume centers. This study was designed to assess the effect of a modified reconstruction technique and other perioperative factors on post-operative morbidity and mortality.

### Methods:

A cohort study of all patients (n=218) undergoing PD between January 2010 and December 2019 was performed at Attikon University Hospital. Several variables were studied, such as patient demographic data, medical history, tumor markers and pathology, perioperative parameters, hospitalization days, post-operative complications, thirty-day-survival, post-operative mortality and overall survival.

### Results:

In this cohort, 123 patients (group A) underwent a modified reconstruction after a pylorus-preserving PD which consisted of gastro- and pancreatic-jejunosomy on the same loop and an isolated hepaticojejunostomy on another loop. In group B, 95 patients underwent the standard reconstruction. Median age was 67 years, ranging from 25 to 89. Group A compared to group B had significantly lower rates of pancreatic fistula (4.9% vs 28.4%), delayed gastric emptying (7.3% vs 42.1%), post-operative hemorrhage (3.3% vs 20%), intensive care unit admission (8.1% vs 18.9%), overall morbidity (Clavien-Dindo>2: 14.7% vs 42%), peri-operative mortality (4.1% vs 14.7%) and shorter hospitalization stay (11 days vs 20 days). However, no difference was noted regarding median survival (35 months vs 30 months).

### Conclusion:

In the present single center series, a modified reconstruction after PD appears to be associated with improved postoperative outcomes and thus deserves further evaluation in larger multi-center trials.

### Keywords:

pancreaticoduodenectomy, post-operative morbidity, mortality, overall survival

## 2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 2.1 Ανατομία του παγκρέατος
- 2.2 Φυσιολογία του παγκρέατος
- 2.3 Νεοπλάσματα του παγκρέατος
- 2.4 Θεραπεία για νεοπλάσματα της κεφαλής του παγκρέατος

## 2.1 Ανατομία του παγκρέατος

Η μελέτη της ανατομίας του παγκρέατος έχει εξελιχθεί με την πάροδο των αιώνων. Στον Ηρόφιλο (περ. 335-280 π.Χ.), Έλληνα γιατρό, αποδίδεται μία από τις πρώτες περιγραφές του παγκρέατος. Διενήργησε νεκροτομές και έκανε παρατηρήσεις σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του παγκρέατος, κατά την Ελληνιστική περίοδο. Ο Ρούφος από την Έφεσο (περ. 80-150 μ.Χ.), Έλληνας γιατρός που έδρασε στα χρόνια της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας, συνέβαλε περαιτέρω στην κατανόηση του παγκρέατος. Παρείχε λεπτομερείς περιγραφές του και των δομών που το περιβάλλουν. Ο Γαληνός (129-200 μ.Χ.), εξέχων Ρωμαίος γιατρός, θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους ερευνητές του παγκρέατος. Βασίστηκε στο έργο του Ηρόφιλου και του Ρούφου. Οι διδασκαλίες του Γαληνού αποτέλεσαν πρότυπο αναφοράς για τις ιατρικές γνώσεις στην Ευρώπη και τον ισλαμικό κόσμο για πολλούς αιώνες. Ωστόσο η αντίληψή του για το πάγκρεας δεν ήταν απολύτως ακριβής. Πίστευε ότι το πάγκρεας χρησίμευε ως λιπαντικό όργανο για το στομάχι.

Ο Ανδρέας Βεσάλιος (1514-1564), Φλαμανδός ανατόμος, αναφέρεται συχνά ως ο ιδρυτής της σύγχρονης ανατομίας. Στο έργο του *De Humani Corporis Fabrica* (Για τη δομή του ανθρώπινου σώματος), που δημοσιεύτηκε το 1543, ο Βεσάλιος διόρθωσε πολλά από τα λάθη του Γαληνού, παρέχοντας ακριβέστερες απεικονίσεις του παγκρέατος και των συνδέσεών του. Ο Johann Georg Wirsung (περ. 1589-1643), Γερμανός ανατόμος, λίγα χρόνια αργότερα, ανακαλύπτει τον παγκρεατικό πόρο, έναν μεγάλο αγωγό που μεταφέρει τα παγκρεατικά υγρά από το πάγκρεας στο λεπτό έντερο. Η ανακάλυψη αυτή ήταν καθοριστικής σημασίας για την κατανόηση του ρόλου του παγκρέατος στην πέψη.

Ο Regnier de Graaf (1641-1673), Ολλανδός γιατρός και ανατόμος, βοήθησε στην κατανόηση του παγκρέατος, περιγράφοντας την εξωκρινή λειτουργία του



οργάνου. Αναγνώρισε ότι το πάγκρεας εκκρίνει πεπτικά ένζυμα στο δωδεκαδάκτυλο. Ο Claude Bernard (1813-1878), Γάλλος φυσιολόγος, έκανε εκτεταμένη έρευνα σχετικά με το πάγκρεας και τον ρόλο του στη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Ανακάλυψε τη γλυκογενετική λειτουργία του ήπατος και τη συμμετοχή του παγκρέατος στον μεταβολισμό της γλυκόζης.<sup>1</sup>

Οι παραπάνω έθεσαν τα θεμέλια για την κατανόηση του παγκρέατος στις μέρες μας, και η συνεχιζόμενη έρευνα πλουτίζει τις γνώσεις μας για την πολύπλοκη δομή και τις λειτουργίες του. Το πάγκρεας αναγνωρίζεται πλέον για τον διπλό του ρόλο ως ενδοκρινικό όργανο, που παράγει ορμόνες όπως η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη, και ως εξωκρινές όργανο, που παράγει πεπτικά ένζυμα.

Το πάγκρεας είναι ο δεύτερος πιο μεγάλος αδένας στον ανθρώπινο οργανισμό μετά το ήπαρ. Περιλαμβάνει ενδοκρινή και εξωκρινή μοίρα, ευρισκόμενος στην περιοχή της άνω κοιλίας οπισθοπεριτοναϊκά. Κανένα άλλο από τα ανθρώπινα όργανα, εκτός του παγκρέατος, δεν έχει τόσο στενή σχέση με τόσο μεγάλη πληθώρα ανατομικών δομών όπως το πάγκρεας, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα η μελέτη του να θεωρείται ιδιαίτερα δύσκολη υπόθεση. Όσον αφορά το μήκος του παγκρέατος, ποικίλλει από 16 έως 21 εκατοστά, όπως επίσης και το βάρος του, το οποίο κυμαίνεται από 41 έως 246 γραμμάρια. Οι άνδρες έχουν, κατά μέσον όρο, βάρος παγκρέατος 100,5 γραμμάρια, ενώ οι γυναίκες 84,4 γραμμάρια. Η έκταση του παγκρέατος είναι λοξή από δεξιά και κάτω προς τα αριστερά και άνω, και περιβάλλεται από την αγκύλη του δωδεκαδακτύλου και τις πύλες του σπλήνα, αντιστοίχως, στο ύψος του  $O_3$  και  $\Theta_{12}$  σπονδύλου. Η υποδιαίρεση του παγκρέατος λαμβάνει χώρα σε πέντε μοίρες, στην κεφαλή, στον αυχένα, στην αγκιστροειδή υπόφυση, στο σώμα και στην ουρά. Ισθμός ή αυχένος ονομάζεται το στενό παγκρεατικό τμήμα το οποίο βρίσκεται ανάμεσα στην κεφαλή και στο σώμα. Αγκιστροειδής υπόφυση ονομάζεται η προεκβολή της κεφαλής την περιοχή των κάτω και αριστερών ορίων της, με αριστερή και προς τα πίσω φορά.

Η κεφαλή του παγκρέατος, σύμφωνα με την ανατομία, εντοπίζεται εντός της αγκύλης του δωδεκαδακτύλου, ευρισκόμενη εμπρός από την κάτω κοίλη φλέβα, τις δύο νεφρικές φλέβες και τη δεξιά νεφρική αρτηρία. Εντοπίζονται η πρόσθια και η οπίσθια επιφάνεια. Η πρόσθια είναι καλυμμένη από το περιτόναιο, ενώ η δεύτερη έχει δύο αύλακες, αυτή που κείται προς τα αριστερά και περιλαμβάνει την πυλαία φλέβα και αυτή που κείται προς τα δεξιά και περιλαμβάνει την παγκρεατική μοίρα

του χοληδόχου πόρου. Η αγκύλη του δωδεκαδακτύλου βρίσκεται σε στερεή σύμφυση με την περιφέρεια της παγκρεατικής κεφαλής στο δεξιό μέρος της. Η άμεση σχέση ανάμεσα στην παγκρεατική κεφαλή και στο δωδεκαδάκτυλο ξεκινά 3 εκατοστά από την περιοχή του πυλωρού, στο σημείο όπου λαμβάνει χώρα η διασταύρωση ανάμεσα στην αριστερή γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία και στην οπίσθια επιφάνεια της 1ης μοίρας του δωδεκαδακτύλου. Αντιστοίχως, η 2η μοίρα του δωδεκαδακτύλου βρίσκεται σε απόλυτη επαφή με την παγκρεατική κεφαλή, καθώς εκβάλλει σε αυτήν ο πόρος Santorini και ο ηπατοπαγκρεατικός πόρος.

Η αγκιστροειδής υπόφυση είναι, ουσιαστικά, η προέκταση στο κατώτερο άκρο του αριστερού τμήματος της οπίσθιας παγκρεατικής επιφάνειας, η οποία εντοπίζεται πίσω από την πυλαία φλέβα και τα άνω μεσεντέρια αγγεία, όπως επίσης εμπρός από την αορτή και την κάτω κοίλη φλέβα. Η αγκιστροειδής απόφυση βρίσκεται σε επαφή με την 3η και την 4η μοίρα του δωδεκαδακτύλου, ευρισκόμενη σε άμεση σχέση με τα άνω μεσεντέρια αγγεία (Congoy, Hammel, Hebbar, et al., 2018).

Ο παγκρεατικός αυχένος αποτελεί ένα τμήμα ιστού, το μήκος του οποίου είναι 1,5-2 εκατοστά, που συνδέει την κεφαλή με το σώμα του παγκρέατος. Συνάμα το συγκεκριμένο μέρος του παγκρέατος βρίσκεται σε στενή σχέση με την ηπατική αρτηρία, με την άνω μεσεντέριο αρτηρία και τη φλέβα, όπως επίσης και με τη συμβολή της σπληνικής φλέβας με τη μεσεντέριο φλέβα, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει ώστε να σχηματιστεί η πυλαία φλέβα.

Το παγκρεατικό σώμα βρίσκεται εμπρός από την αορτή στο ύψος των  $O_2$ - $O_3$  των σπονδύλων και όπισθεν του άντρου του στομάχου. Ανάμεσα στο στομάχι και στο πάγκρεας εντοπίζεται ο επιπλοϊκός θύλακος. Συνάμα το παγκρεατικό σώμα βρίσκεται σε επικοινωνία με το αριστερό σκέλος του διαφράγματος, με το αριστερό νεφρό και το αριστερό επινεφρίδιο. Τέλος, η παγκρεατική ουρά διακρίνεται από ευκινησία, καθώς έχει τη δυνατότητα επικοινωνίας με την πύλη του σπλήνα, ή μπορεί να απέχει από αυτήν από 1-4 εκατοστά, ενώ είναι συνδεδεμένη με την πύλη διαμέσου του παγκρεατοσπληνικού συνδέσμου.<sup>2</sup>

Βασική πτυχή όσον αφορά τη δομή του παγκρέατος σε επίπεδο ανατομίας είναι οι εκφορητικοί πόροι, οι οποίοι διακρίνονται στον κύριο παγκρεατικό πόρο ή στον πόρο του Wirsung και στον επικουρικό ή στον πόρο του Santorini. Ο πόρος του Wirsung διασχίζει όλο το πάγκρεας κατά μήκος, υποδεχόμενος συνήθως 18-20

κλάδους υπό γωνία 90 μοιρών, όπως επίσης κάποιες φορές έναν πιο μεγάλο κλάδο από την αγκιστροειδή απόφυση. Η πορεία του πόρου είναι ενδοπαρεγχυματική, στην παγκρεατική ουρά κατέχει κεντρική θέση, ενώ επιφανειακή στη σωματική μεσότητα. Η πορεία του στο ύψος του ισθμού γίνεται λοξή και προς τα κάτω, ενώ στη συνέχεια ευθεία στην παγκρεατική κεφαλή, για να καταλήξει στη μείζονα θηλή του δωδεκαδακτύλου ανάμεσα στην 2η και στην 3η μοίρα του.

Γίνεται σταδιακή αύξηση της διαμέτρου του πόρου από την παγκρεατική ουρά προς την παγκρεατική κεφαλή, με τον αυλό εντέλει να αποκτά διάμετρο από 2,8 έως 3,3 χιλιοστά. Εν συνεχεία ο αυλός στενεύει εκ νέου, καταλήγοντας στην εισαγωγή του δωδεκαδακτύλου με διάμετρο 1-1,5 χιλιοστά. Αντιθέτως, ο πόρος του Santorini δεν αποτελεί σταθερό εύρημα σε επίπεδο ανατομίας. Όταν εντοπίζεται, βρίσκεται πιο επιφανειακά από τον κύριο παγκρεατικό πόρο, εκβάλλοντας είτε στον μείζονα παγκρεατικό πόρο είτε στην ελάσσονα δωδεκαδακτυλική θηλή, εντοπιζόμενος 2 εκατοστά προς τα κάτω και μπροστά από τη μείζονα θηλή. Ο πόρος Santorini λειτουργεί παροχετευτικά συνήθως του άνω και πρόσθιου τμήματος της παγκρεατικής κεφαλής, επικοινωνώντας με τον πόρο Wilsung κατά 75%. Ο πόρος Santorini σε ποσοστό 5% αποτελεί τον πρώτο παροχετευτικό πόρο του παγκρέατος, με το μήκος του να φτάνει τα 30 εκατοστά. Ο σφιγκτήρας Oddi εμφανίζει 4 μοίρες, με τις δύο να βρίσκονται στη χοληδόχο πόρο, την τρίτη στο παγκρεατικό πόρο και την τέταρτη στην ηπατοπαγκρεατική λήκυθο. Ο ρόλος του σφιγκτήρα είναι ρυθμιστικός της ροής της χολής και του υγρού του παγκρέατος κατά το δωδεκαδάκτυλο, αποτρέποντας συγχρόνως την παλινδρόμηση του παγκρεατικού υγρού.<sup>3</sup>

Η αιμάτωση του παγκρέατος προέρχεται από πολλαπλούς κλάδους από την κοιλιακή και την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Η κοινή ηπατική αρτηρία καταλήγει στη γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία προτού συνεχίσει προς την πύλη του ήπατος ως ιδίως ηπατική αρτηρία. Η δεξιά γαστρική αρτηρία διακλαδίζεται από τη γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία ακριβώς πάνω από το δωδεκαδάκτυλο. Η γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία ταξιδεύει στη συνέχεια προς τα κάτω πρόσθια του αυχένα του παγκρέατος και οπίσθια του βολβού του δωδεκαδακτύλου. Ένα οπίσθιο έλκος στο δωδεκαδάκτυλο μπορεί να διαβρώσει τη γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία σε αυτήν τη θέση. Στο κάτω όριο του δωδεκαδακτύλου, η γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία δίνει στη συνέχεια τη θέση της στη δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία, η οποία στη συνέχεια συνεχίζει ως πρόσθια ανώτερη παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία, που

διακλαδίζεται στην πρόσθια και οπίσθια άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία. Καθώς η άνω μεσεντέριο αρτηρία περνά πίσω από τον αυχένα του παγκρέατος, εκβάλλει την κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία στο κάτω όριο του αυχένα του παγκρέατος. Το αγγείο αυτό διαιρείται γρήγορα σε πρόσθια και οπίσθια κατώτερη παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία. Η άνω και η κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία ενώνονται μεταξύ τους εντός του παρεγχύματος της πρόσθιας και της οπίσθιας πλευράς της κεφαλής του παγκρέατος κατά μήκος της αγκύλης του δωδεκαδακτύλου, για να σχηματίσουν στοές που δίνουν πολυάριθμους κλάδους προς το δωδεκαδάκτυλο και την κεφαλή του παγκρέατος. Επομένως είναι αδύνατο να γίνει εκτομή της κεφαλής του παγκρέατος χωρίς να απαχαιωθεί το δωδεκαδάκτυλο, εκτός εάν ένα χείλος του παγκρέατος, που περιέχει την παγκρεατοδωδεκαδακτυλική στοά, διατηρείται. Παραλλαγές στην αρτηριακή ανατομία εμφανίζονται σε έναν στους πέντε ασθενείς. Η δεξιά ηπατική αρτηρία, η κοινή ηπατική αρτηρία ή οι γαστροδωδεκαδακτυλικές αρτηρίες μπορεί να εκφύονται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Στο 15% έως 20% των ασθενών, η δεξιά ηπατική αρτηρία θα εκφύεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία και θα κινείται προς τα πάνω προς το ήπαρ κατά μήκος της οπίσθιας πτυχής της κεφαλής του παγκρέατος (αναφέρεται ως αντικατασταθείσα δεξιά ηπατική αρτηρία). Είναι σημαντικό να αναζητείται αυτή η παραλλαγή στην προεγχειρητική υπολογιστική αξονική τομογραφία (CT) και στη χειρουργική αίθουσα, έτσι ώστε η πιθανή αντικατασταθείσα ηπατική αρτηρία να αναγνωρίζεται και να αποφεύγεται ο τραυματισμός. Το σώμα και η ουρά του παγκρέατος τροφοδοτούνται από πολλαπλούς κλάδους της σπληνικής αρτηρίας. Η σπληνική αρτηρία εκφύεται από την κοιλιακή και κινείται κατά μήκος του άνω και οπίσθιου ορίου του σώματος και της ουράς του παγκρέατος προς τον σπλήνα. Η κατώτερη παγκρεατική αρτηρία πηγάζει συνήθως από την άνω μεσεντέριο αρτηρία και διατρέχει προς τα αριστερά κατά μήκος του κατώτερου ορίου του σώματος και της ουράς του παγκρέατος, παράλληλα με τη σπληνική αρτηρία. Τρία αγγεία διατρέχουν κάθετα στον επιμήκη άξονα του σώματος και της ουράς του παγκρέατος και συνδέουν τη σπληνική αρτηρία και την κάτω παγκρεατική αρτηρία. Πρόκειται για τη ραχιαία, τη μεγάλη και την ουραία παγκρεατική αρτηρία. Οι αρτηρίες αυτές σχηματίζουν τόξα εντός του σώματος και της ουράς του παγκρέατος και ευθύνονται για την πλούσια αιμάτωση του οργάνου. Η φλεβική αποχέτευση του παγκρέατος ακολουθεί ένα πρότυπο παρόμοιο με αυτό της αρτηριακής παροχής. Οι φλέβες βρίσκονται συνήθως επιφανειακά των αρτηριών εντός του παρεγχύματος του παγκρέατος. Υπάρχει μια πρόσθια και οπίσθια φλεβική στοά εντός της κεφαλής του παγκρέατος. Οι άνω φλέβες εκβάλλουν

απευθείας στην πυλαία φλέβα, ακριβώς πάνω από τον αυχένα του παγκρέατος. Οι οπίσθιες κατώτερες εκβάλλουν απευθείας στην κάτω μεσεντέριο φλέβα στο κάτω όριο του αυχένα του παγκρέατος. Αυτοί οι φλεβικοί σχηματισμοί πρέπει να διαχωριστούν κατά τη διάρκεια της επέμβασης ΠΔ. Η πρόσθια κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική φλέβα ενώνεται με τη δεξιά γαστροεπιπλοϊκή φλέβα και τη μέση κολική φλέβα για να σχηματίσουν ένα κοινό φλεβικό στέλεχος, που εισέρχεται στην άνω μεσεντέριο φλέβα. Η έλξη του εγκάρσιου παχέος εντέρου κατά την κολεκτομή μπορεί να διαρρήξει αυτές τις εύθραυστες φλέβες, οι οποίες στη συνέχεια ανασύρονται στο παρέγχυμα του παγκρέατος, καθιστώντας τον έλεγχο επικίνδυνο. Υπάρχουν επίσης πολυάριθμοι μικροί φλεβικοί κλάδοι που εκβάλλουν από το παγκρεατικό παρέγχυμα στην οπίσθια πλευρά κατευθείαν επί της πυλαίας φλέβας. Η φλεβική επιστροφή από το σώμα και την ουρά του παγκρέατος αποχετεύεται στη σπληνική φλέβα. Η λεμφική παροχέτευση από το πάγκρεας είναι διάχυτη και εκτεταμένη. Το άφθονο δίκτυο των λεμφικών αγγείων και των λεμφαδένων που παροχετεύουν το πάγκρεας παρέχει έξοδο και σε καρκινικά κύτταρα που προέρχονται από το πάγκρεας. Αυτό το διάχυτο λεμφικό δίκτυο συμβάλλει στο γεγονός ότι ο καρκίνος του παγκρέατος συχνά παρουσιάζεται με θετικούς λεμφαδένες και υψηλή συχνότητα τοπικής υποτροπής μετά από εκτομή. Οι λεμφαδένες μπορούν να ψηλαφηθούν κατά μήκος του άπω χοληδόχου πόρου και της οπίσθιας πλευράς της κεφαλής του παγκρέατος στην παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αύλακα, όπου η άνω μεσεντέριος φλέβα περνά κάτω από τον αυχένα του παγκρέατος, κατά μήκος της κατώτερης μοίρας του σώματος, στον κοιλιακό άξονα, κατά μήκος της ηπατικής αρτηρίας, ανερχόμενη στην πύλη του ήπατος, και κατά μήκος της σπληνικής αρτηρίας και φλέβας.<sup>4</sup>

Τέλος, η παγκρεατική νεύρωση λαμβάνει χώρα από το κοιλιακό πλέγμα, το οποίο σχηματίζεται από τις ίνες του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως επίσης και από τις αισθητικές ίνες. Η έκφυση των νευρικών ινών του συμπαθητικού συστήματος γίνεται από το 7ο και το 9ο θωρακικό γάγγλιο και φέρονται τόσο με τον δεξιό όσο και το αριστερό σπλαχνικό νεύρο, αντίστοιχα, στο δεξιό και στο αριστερό γάγγλιο του κοιλιακού πλέγματος. Οι νευρικές ίνες του συμπαθητικού ξεκινούν από τα γάγγλια, τα οποία εισέρχονται στο πάγκρεας και συμβάλλουν στον σχηματισμό των περιαγγειακών νευρικών πλεγμάτων του αδένου. Οι νευρικές ίνες του παρασυμπαθητικού προέρχονται από τα στελέχη που περιλαμβάνει το δεξιό και το αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο, φθάνοντας ως την περιοχή του διαφράγματος.

Η απώληση των παρασυμπαθητικών ινών στην περιοχή του παγκρέατος γίνεται μόνο από το δεξιό πνευμονογαστρικό νεύρο, φθάνοντας είτε με άμεσο τρόπο είτε ακολουθώντας την αγγειακή πορεία. Οι απαγωγές αισθητικές ίνες που υπάρχουν στα συμπαθητικά νεύρα λειτουργούν μεταβιβαστικά του αισθήματος του σπλαχνικού πόνου. Σε περιπτώσεις που υπάρχει χρόνια παγκρεατίτιδα ή κακοήθεις νεοπλασίες στο πάγκρεας, η διατομή που έχουν τα σπλαχνικά νεύρα λειτουργεί βοηθητικά, ώστε να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά ο πόνος. Αντιθέτως, η διατομή που έχουν οι αισθητικές ίνες των πνευμονογαστρικών νεύρων δεν περιορίζει τον πόνο, καθώς οι προαναφερόμενες δεν μεταφέρουν το αίσθημα του πόνου, αλλά την αισθητικότητα, η οποία έχει σχέση με τις παρασυμπαθητικές λειτουργίες που λειτουργούν ρυθμιστικά των πνευμονογαστρικών νεύρων.<sup>5</sup>

## 2.2 Φυσιολογία του παγκρέατος

Το πάγκρεας χωρίζεται στην εξωκρινή και στην ενδοκρινή του μοίρα. Το εξωκρινές πάγκρεας αντιπροσωπεύει περίπου το 85% του παγκρεατικού παρεγχύματος, το 10% του αδένου αποτελείται από εξωκυτταρικό διάμεσο ιστό, το 4% από τα αιμοφόρα αγγεία και τους κύριους αγωγούς, ενώ μόνο το 2% του αδένου αποτελείται από ενδοκρινή ιστό. Το ενδοκρινές και το εξωκρινές πάγκρεας θεωρούνται μερικές φορές ως λειτουργικά ξεχωριστά συστήματα, αλλά αυτά τα διαφορετικά συστατικά του οργάνου είναι συντονισμένα ώστε να επιτρέπουν ένα κομψό ρυθμιστικό σύστημα ανατροφοδότησης για πεπτικά ένζυμα και την έκκριση ορμονών. Αυτό το πολύπλοκο σύστημα ρυθμίζει τον τύπο της πέψης, τον ρυθμό της και την επεξεργασία και τη διανομή των απορροφούμενων θρεπτικών συστατικών. Αυτός ο συντονισμός διευκολύνεται από τη φυσική ανατομική συνύπαρξη των νησιδίων του παγκρέατος και του εξωκρινούς παγκρέατος, την παρουσία ειδικών υποδοχέων ορμονών των νησιδίων στις πλασματικές μεμβράνες των παγκρεατικών οξυτενών κυττάρων και την ύπαρξη ενός πυλαίου συστήματος αίματος μεταξύ νησιδίων και ακτινιδίων. Αν και οι ασθενείς μπορούν να ζήσουν χωρίς πάγκρεας όταν η ινσουλίνη και τα πεπτικά ένζυμα χορηγούνται, η απώλεια αυτού του συντονισμού οδηγεί σε διαταραχές στη λειτουργία του πεπτικού συστήματος. Αν και μόνο το 20% περίπου του φυσιολογικού παγκρέατος απαιτείται για την πρόληψη της ανεπάρκειας, σε πολλούς ασθενείς που υποβάλλονται σε παγκρεατεκτομή, το υπόλοιπο πάγκρεας δεν είναι φυσιολογικό και έτσι παγκρεατική ενδοκρινική και



εξωκρινική ανεπάρκεια μπορεί να αναπτυχθεί με την αφαίρεση μικρότερων τμημάτων του αδένου.<sup>6</sup>

### *Ενδοκρινής λειτουργία*

Η ενδοκρινής παγκρεατική μοίρα ευθύνεται για την έκκριση ορμονών που εισέρχονται στην πυλαία κυκλοφορία και ρυθμίζουν τις μεταβολικές διεργασίες του οργανισμού. Σημείο αναφοράς της ενδοκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας είναι τα νησίδια Langerhans, τα οποία είναι 1 έως 2 εκατομμύρια, αποτελώντας το 2% της ιστικής μάζας, ενώ το μέγεθός τους κυμαίνεται από 40-900μm. Τα πιο μεγάλα γεινιάζουν με αρτηρίδια και τα πιο μικρά εντοπίζονται πιο βαθιά εντός στο παρέγχυμα. Τα πιο πολλά νησίδια περιλαμβάνουν 3.000-4.000 κύτταρα που δεν ομοιάζουν, αλλά διαχωρίζονται σε διάφορες ομάδες, αναλόγως των ορμονών που παράγουν. Τα α κύτταρα ευθύνονται για την παραγωγή του γλουκαγόνου, τα β της ινσουλίνης, τα δ της σωματοστατίνης, τα PP του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου και τα δ1 του εντερικού πολυπεπτιδίου. Η ενδοκρινής παγκρεατική λειτουργία αφορά την ενδοκυττάρια αποθήκευση γλυκόζης μετά την κατανάλωση γευμάτων, η οποία λαμβάνει χώρα μέσω της συνδρομής της ινσουλίνης. Επίσης η ενδοκρινής παγκρεατική λειτουργία συνδέεται με την κινητοποίηση της γλυκόζης κατά τη νηστεία, διαδικασία που επιτυγχάνεται με το γλουκαγόνο. Η ινσουλίνη θεωρείται εκείνη η παγκρεατική ορμόνη που έχει μελετηθεί επιστημονικά καλύτερα από κάθε άλλη. Ουσιαστικά είναι ένα πολυπεπτίδιο αποτελούμενο από 56 αμινοξέα, ο σχηματισμός του οποίου γίνεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος από την προϊνσουλίνη. Ο σχηματισμός της τελευταίας λαμβάνει χώρα στο ενδοπλασματικό δίκτυο, ενώ μεταφέρεται στο σύμπλεγμα του Golgi, όπου και σε αυτό αποθηκεύεται ως εκκριτικά κοκκία. Η ρύθμιση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα γίνεται από τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα, από τα νευρικά ερεθίσματα, αλλά και από την παρακρινική δράση που έχουν άλλα κύτταρα των νησίδων. Τα επίπεδα των αμινοξέων αλλά και των λιπαρών οξέων στο αίμα αποτελούν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες όσον αφορά την έκκριση της ινσουλίνης από τα β- κύτταρα. Η έκκριση της ινσουλίνης ενισχύεται από το γλουκαγόνο, από το GIP (Gastric Inhibitory Peptide), τη γαστρίνη, τη χολοκυστοκινίνη και το GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1). Από την άλλη πλευρά, ανασταλτικά της εκκρίσεως της ινσουλίνης λειτουργούν η σωματοστατίνη, η παγκρεατοστατίνη, η αμυλίνη, αλλά και το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το οποίο έχει ανασταλτικό ρόλο

όσον αφορά στους α- ενδονεργικούς υποδοχείς και διεγερτικό στους β- αδρονεργικούς υποδοχείς. Η ινσουλίνη είναι υπεύθυνη για την παραγωγική ανακοπή της ενδογενούς γλυκόζης και λειτουργεί διευκολυντικά της μεταφοράς της γλυκόζης εντός των κυττάρων, περιορίζοντας με αυτό τον τρόπο τα επίπεδά της εντός του πλάσματος. Επίσης η ινσουλίνη λειτουργεί ανασταλτικά της γλυκογονόλυσης, της διάσπασης των λιπαρών οξέων, της κετογένεσης και διεγερτικά της πρωτεϊνοσύνθεσης. Το γλουκαγόνο είναι, ουσιαστικά, ένα πολυπεπτίδιο, που αποτελείται από 29 αμινοξέα, ο σχηματισμός του οποίου λαμβάνει χώρα από τα α-κύτταρα που βρίσκονται στα νησίδια Langerhans. Η γλυκόζη ευθύνεται για τη ρύθμιση της έκκρισης του γλουκαγόνου και της ινσουλίνης, λειτουργώντας περισσότερο ανασταλτικά, παρά διεγερτικά. Το γλουκαγόνο εκκρίνεται μέσω της διέγερσης των αμινοξέων της αργινίνης και της αλανίνης, όπως επίσης και από τα χαμηλά επίπεδα κατεχολαμινών και χολοκυστοκινίνης, ενώ η καταστολή του λαμβάνει χώρα από την υπεργλυκαιμία, τη σωματοστατίνη και την ινσουλίνη. Το νευρικό σύστημα λειτουργεί ρυθμιστικά της έκκρισης γλουκαγόνου. Οι χολινεργικές όπως και οι β-συμπαθητικές ίνες λειτουργούν διεγερτικά της απελευθέρωσης του γλουκαγόνου, ενώ ακριβώς αντίθετο ρόλο έχουν οι α-συμπαθητικές ίνες. Το γλουκαγόνο λειτουργεί διεγερτικά της διάσπασης του γλυκογόνου στην περιοχή του λιπώδους ιστού και του ήπατος. Η ισορροπία ανάμεσα στην ινσουλίνη και στο γλουκαγόνο αποτελεί βασικό παράγοντα της μικρής διάρκειας της γλυκονεογένεσης. Το παγκρεατικό πεπτίδιο αποτελούν 36 αμινοξέα, ενώ κατά την έκκρισή του σημαντικός είναι ο ρόλος των πρωτεϊνών και του λίπους που υπάρχει στον εντερικό σωλήνα. Αντιστοίχως, την πιο μικρή επίδραση ασκεί η ινσουλίνη. Συμμετέχουν ακόμη στην έκκριση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου η φαινυλαλανίνη, η τρυπτοφάνη, τα λιπαρά οξέα του δωδεκαδακτύλου, ενώ ανασταλτική είναι η λειτουργία της ινσουλίνης και της σωματοστατίνης. Σημαντική είναι επίσης η διεγερτική συμβολή του πνευμονογαστρικού νεύρου στην έκκριση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου. Η σωματοστατίνη θεωρείται ένα επίσης σημαντικό πολυπεπτίδιο, το οποίο παράγεται στην περιοχή του παγκρέατος. Αν και αρχικά το προαναφερόμενο είχε απομονωθεί στον υποθάλαμο, ωστόσο οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι η σύνθεσή του μπορεί να λάβει χώρα και σε άλλους ιστούς, όπως είναι, για παράδειγμα, στο πάγκρεας και το έντερο. Οι σωματοστατίνη παρουσιάζεται με δύο μορφές: σωματοστατίνη -14 και σωματοστατίνη -28. Τα προαναφερόμενα πεπτίδια λειτουργούν ανασταλτικά τόσο στη διαδικασία της ενδοκρινούς όσο και της εξωκρινούς έκκρισης του παγκρέατος, επιδρούν στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως και της χοληδόχου κύστης, και επηρεάζουν τόσο τον αγγειακό τόνο όσο

και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Κατά τη διάρκεια του γεύματος, η σωματοστατίνη εκκρίνεται από τα κύτταρα δ των νησίδων που υπάρχουν στο πάγκρεας. Το λίπος αποτελεί τη βασική κινητήρια δύναμη εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά και για τη μείωση του pH στην περιοχή του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου. Επίσης η ακετυλοχολίνη λειτουργεί ως ανασταλτικός παράγοντας για την έκκριση της σωματοστατίνης. Εκτός των τεσσάρων προαναφερόμενων πεπτιδίων, εντός του παγκρέατος εκκρίνονται και άλλα πεπτιδία τα οποία παράγουν τα κύτταρα των νησίδων, όπως, για παράδειγμα, η αμυλίνη, η σεροτονίνη, η παγκρεατοστατίνη και νευροπεπτίδια όπως το VIP.<sup>7</sup>

### *Εξωκρινής λειτουργία*

Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος παράγει και εκκρίνει το παγκρεατικό υγρό προς τον αυλό του δωδεκαδακτύλου. Το υγρό του παγκρέατος χαρακτηρίζεται από πλήθος διττανθρακικών ιόντων, περιέχοντας, ανάλογα με το πλαίσιο των υποκειμενικών συνθηκών, διαφορετικές κάθε φορά ποσότητες και αναλογίες από τα πεπτικά ένζυμα, τα οποία συμβάλλουν σημαντικά στην πέψη των πρωτεϊνών, των λιπών και των υδατανθράκων.

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, κατά τη διάρκεια μιας μέρας, το πάγκρεας μπορεί να παράγει από 500-800 ml υγρού. Η σύσταση του παγκρεατικού υγρού αποτελείται από ηλεκτρολύτες, νερό, διττανθρακικά ιόντα και ένζυμα, ενώ ο ρυθμός της έκκρισης του παγκρεατικού υγρού κυμαίνεται μεταξύ 0,2-0,5 ml/min. Η πίεση του παγκρεατικού υγρού που εκκρίνει ο παγκρεατικός πόρος σε φυσιολογικά επίπεδα εκτιμάται περίπου στα 14 εκατοστά στήλης ύδατος, φτάνοντας έως τα 22 εκατοστά. Καθ' όλη τη διάρκεια της παγκρεατικής έκκρισης, το pH του υγρού του παγκρέατος κυμαίνεται μεταξύ 7,5 και 8,5. Η εξωκρινής παγκρεατική έκκριση διακρίνεται από ένα σύνολο χαρακτηριστικών που είναι τα πεπτικά ένζυμα, τα οποία εκκρίνουν τα πυραμοειδή κύτταρα που υπάρχουν στις αδενοκυψέλες, και το νερό με τους ηλεκτρολύτες, που εκκρίνουν τα κύτταρα των κυψελών από τους μικρούς εκφορητικούς πόρους των αδενοκυψελών.

Ούτε η πυκνότητα ούτε η σύσταση του υγρού του παγκρέατος διακρίνονται από σταθερότητα, αλλά η μεταβολή τους εξαρτάται από τις επιδράσεις που επιφέρουν τα ορμονικά και νευρικά ερεθίσματα. Τα κατιόντα Na<sup>+</sup> και K<sup>+</sup> βρίσκονται σε σταθερή

αναλογία, όπως και σε ίδιες τιμές με αυτές που έχει το πλάσμα στο σύνολο των φάσεων της έκκρισης του υγρού του παγκρέατος. Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις που παρουσιάζουν τα ανιόντα Cl<sup>-</sup> και HCO<sup>-</sup> εμφανίζουν μεταβολές, αναλόγως του ρυθμού της παγκρεατικής έκκρισης. Εάν υπάρχει αύξηση της έκκρισης του παγκρεατικού υγρού, τότε αυτό είναι πλούσιο σε διττανθρακικά, τα οποία όμως έχουν μειωμένη συγκέντρωση Cl<sup>-</sup>. Όταν ο ρυθμός της έκκρισης παρουσιάζει μείωση, τότε παρατηρείται αντιστροφή της παραγωγής των προαναφερόμενων ανιόντων, ωστόσο δεν μεταβάλλεται το συνολικό άθροισμά τους, το οποίο βρίσκεται μεταξύ των 150-175 mEq/lit.

Από το πάγκρεας παράγονται και εκκρίνονται περίπου 20 πεπτικά ένζυμα και συνένζυμα, εκ των οποίων άλλα είναι ενεργά και άλλα ανενεργά. Αναλόγως της δράσης τους, τα προαναφερόμενα διακρίνονται σε αμυλολυτικά, σε πρωτεολυτικά και σε λιπολυτικά. Τα πρωτεολυτικά βρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό σε μεγαλύτερη αναλογία. Η παραγωγή των ενζύμων γίνεται εκ των κυττάρων των λοβίων, και η συλλογή τους γίνεται εντός του πρωτοπλάσματος με τη μορφή ζυμογόνων κοκκίων. Η έκκρισή τους λαμβάνει χώρα μετά από το γεύμα, μέσω της εξωκύττωσης και υπό την επίδραση της χολοκυστοκίνης και της ακετυλοχολίνης. Τα ενεργοποιημένα ένζυμα μετά από την εξωκύττωση επιδρούν στην ουσία-στόχο και προκαλούν την υδρόλυσή της. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται τα αμυλολυτικά και κάποια εκ των λιπολυτικών ενζύμων.

Η έκκριση των πρωτεολυτικών ενζύμων γίνεται σε ανενεργή μορφή, και η ενεργοποίησή τους λαμβάνει χώρα στο δωδεκαδάκτυλο. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται το θρυψινογόνο I και II, η προελαστάση, το χυμοθρυψιογόνο I και II και οι προκαρβοξυπεπτιδάσες A και B. Αυτά τα προένζυμα ενεργοποιούνται από την εντεροκινάση, ενώ με την ενεργοποίησή τους γίνεται η μετατροπή τους σε ενεργά ένζυμα, δηλαδή τη θρυψίνη I και II, την ελαστάση, τη χυμοθρυψίνη I και II και την καρβοξυπεπτιδάση A και B.

Όταν ενεργοποιείται η θρυψίνη, μπορεί να ενεργοποιήσει τα υπόλοιπα πρωτεολυτικά προένζυμα, δρώντας καταλυτικά, ώστε να μετατραπεί η προφωσφολιπάση A, σε φωσφολιπάση A. Η ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A εντός των παγκρεατικών πόρων ευθύνεται για την πρόκληση της οξείας παγκρεατίδας.<sup>8,9</sup>

Τα παγκρεατικά ένζυμα εκκρίνονται αρχικά σε ανενεργή μορφή για να εμποδίσουν την πέψη του παγκρέατος και άλλων ιστών πριν φτάσουν στο λεπτό έντερο.

Η ενεργοποίηση αυτών των ενζύμων λαμβάνει χώρα στον αυλό του λεπτού εντέρου. Τα κυριότερα παγκρεατικά ένζυμα περιλαμβάνουν την αμυλάση, τη λιπάση και διάφορες πρωτεάσες, όπως το θρυψινογόνο, το χυμοθρυψινογόνο και η προκαρβοξυπεπτιδάση.

Η διαδικασία ενεργοποίησης περιλαμβάνει διάφορα στάδια:

### **Έκκριση**

Το πάγκρεας εκκρίνει παγκρεατικό χυμό στον παγκρεατικό πόρο, ο οποίος συγχωνεύεται με τον κοινό χοληδόχο πόρο. Ο κοινός χοληδόχος πόρος παραδίδει τον παγκρεατικό χυμό στο δωδεκαδάκτυλο, το πρώτο τμήμα του λεπτού εντέρου.

### **Εντεροκινάση και ενεργοποίηση του θρυψινογόνου**

Μόλις φτάσει στο δωδεκαδάκτυλο, το ένζυμο εντεροκινάση, το οποίο παράγεται από τον βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου, ενεργοποιεί το θρυψινογόνο. Το θρυψινογόνο μετατρέπεται στην ενεργό μορφή του, τη θρυψίνη, με τη διάσπαση ενός πεπτιδικού δεσμού.

### **Αυτοκαταλυτική ενεργοποίηση άλλων ενζύμων**

Η ενεργή θρυψίνη ενεργοποιεί στη συνέχεια άλλα παγκρεατικά ζυμογόνα με αυτοκαταλυτικό τρόπο. Αυτό περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του χυμοθρυψινογόνου σε χυμοθρυψίνη και της προκαρβοξυπεπτιδάσης σε καρβοξυπεπτιδάση. Η θρυψίνη είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ενεργοποίηση αυτών των άλλων ενζύμων.

### **Τελική ενζυμική ενεργοποίηση**

Οι ενεργοποιημένες μορφές της αμυλάσης, της λιπάσης, της χυμοθρυψίνης και της καρβοξυπεπτιδάσης μπορούν στη συνέχεια να λειτουργήσουν στην πέψη των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών στο λεπτό έντερο.

Η ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων στο λεπτό έντερο είναι ένα κρίσιμο βήμα στη διαδικασία της πέψης. Αυτή η ρυθμιζόμενη ενεργοποίηση διασφαλίζει ότι η ενζυμική πέψη λαμβάνει χώρα στο κατάλληλο σημείο και χρόνο, αποτρέποντας την πρόωρη πέψη των παγκρεατικών ιστών και επιτρέποντας την αποτελεσματική διάσπαση των θρεπτικών συστατικών στον εντερικό αυλό. Η συντονισμένη δράση αυτών των ενζύμων είναι απαραίτητη για τη σωστή απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών στο πεπτικό σύστημα.<sup>10</sup>

### *Ο ρόλος της χολής στην παγκρεατική ενζυμική λειτουργία*

Ενώ η χολή δεν ενεργοποιεί άμεσα τα παγκρεατικά ένζυμα, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην πεπτική διαδικασία, βοηθώντας την ενεργοποίηση ορισμένων παγκρεατικών ενζύμων. Η χολή παράγεται από το ήπαρ και αποθηκεύεται στη χοληδόχο κύστη πριν απελευθερωθεί στο λεπτό έντερο. Τα κύρια συστατικά της περιλαμβάνουν χολικά άλατα, χολικές χρωστικές ουσίες, χοληστερόλη και φωσφολιπίδια.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ της χολής και των παγκρεατικών ενζύμων λαμβάνει χώρα στο δωδεκαδάκτυλο, το πρώτο τμήμα του λεπτού εντέρου. Ακολουθεί ο τρόπος με τον οποίο η χολή συμβάλλει στην ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων:

### **Γαλακτωματοποίηση του λίπους**

Τα χολικά άλατα της χολής βοηθούν στη γαλακτωματοποίηση του λίπους, διασπώντας το σε μικρότερα σταγονίδια. Η διαδικασία αυτή αυξάνει την επιφάνεια του λίπους, διευκολύνοντας τη δράση της παγκρεατικής λιπάσης. Η παγκρεατική λιπάση είναι το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων (λιπών) σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη.

### **Βέλτιστο περιβάλλον για τη δραστηριότητα του ενζύμου**

Τα χολικά άλατα δημιουργούν επίσης ένα βέλτιστο περιβάλλον pH για τη δράση των παγκρεατικών ενζύμων. Η εξουδετέρωση του όξινου χυμού από το στομάχι με τη χολή βοηθά στη διατήρηση ενός ελαφρώς αλκαλικού pH στο δωδεκαδάκτυλο, το οποίο είναι ευνοϊκό για τη δράση των ενζύμων.

### **Διέγερση της έκκρισης ενζύμων**

Η παρουσία της χολής στο δωδεκαδάκτυλο διεγείρει την απελευθέρωση παγκρεατικών ενζύμων. Τα χολικά άλατα δρουν ως μόρια σηματοδότησης, ενεργοποιώντας την έκκριση παγκρεατικού χυμού από το πάγκρεας.

### **Ενεργοποίηση της κολιπάσης**

Η κολιπάση είναι ένα συνένζυμο που βοηθά την παγκρεατική λιπάση να λειτουργεί αποτελεσματικά. Τα χολικά άλατα βοηθούν στην ενεργοποίηση της κολιπάσης, η οποία στη συνέχεια ενισχύει τη δραστηριότητα της παγκρεατικής λιπάσης. Ενώ η χολή δεν εμπλέκεται άμεσα στην ενεργοποίηση παγκρεατικών ενζύμων όπως το θρυψινογόνο, το χυμοθρυψινογόνο ή η προκαρβοξυπεπτιδάση, οι δράσεις της στη



γαλακτωματοποίηση του λίπους, στη δημιουργία ενός βέλτιστου περιβάλλοντος και στη διέγερση της έκκρισης ενζύμων συμβάλλουν στη συνολική αποτελεσματικότητα της πεπτικής διαδικασίας στο λεπτό έντερο. Οι συνδυασμένες δράσεις της χολής και των παγκρεατικών ενζύμων είναι ζωτικής σημασίας για την πέψη και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, ιδίως των λιπών, στον γαστρεντερικό σωλήνα.<sup>11</sup>

### 2.3 Νεοπλάσματα του παγκρέατος

#### *Νεοπλάσματα του ενδοκρινούς παγκρέατος*

Τα νεοπλάσματα του ενδοκρινικού παγκρέατος είναι σχετικά σπάνια, αλλά εμφανίζονται με αξιοσημείωτη συχνότητα (πέντε περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού), ώστε οι περισσότεροι χειρουργοί να τα συναντούν στην επαγγελματική τους διαδρομή.<sup>12</sup> Τα κύτταρα του ενδοκρινικού παγκρέατος, ή νησιδιακά κύτταρα, προέρχονται από τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας, που αναφέρονται επίσης ως πρόδρομα κύτταρα των αμινών, κύτταρα πρόσληψης και αποκαρβοξυλίωσης. Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN) συμβαίνουν όταν τα κύτταρα αυτά προκαλούν όγκους σε πολλαπλές περιοχές.<sup>13</sup> Το σύνδρομο MEN1 περιλαμβάνει όγκους της υπόφυσης, υπερπλασία των παραθυρεοειδών και νεοπλάσματα του παγκρέατος. Ορισμένα παγκρεατικά ενδοκρινικά νεοπλάσματα είναι λειτουργικά, εκκρίνουν πεπτιδικά προϊόντα που παράγουν ενδιαφέρουσες κλινικές παρουσιάσεις. Νεοπλάσματα του ενδοκρινικού παγκρέατος, που δεν σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ορμονών και αναγνωρίσιμο κλινικό σύνδρομο, θεωρούνται μη λειτουργικά. Ειδικές ανοσοϊστοχημικές χρώσεις επιτρέπουν στους παθολόγους να επιβεβαιώσουν τα πεπτιδικά προϊόντα που παράγονται εντός των κυττάρων ενός ενδοκρινικού όγκου του παγκρέατος. Ωστόσο, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά αυτών των νεοπλασιών δεν προβλέπουν την κλινική τους συμπεριφορά, και η κακοήθεια καθορίζεται συνήθως από την παρουσία τοπικής διείσδυσης και λεμφαδένων ή ηπατικών μεταστάσεων.<sup>14</sup> Δυστυχώς, οι περισσότεροι παγκρεατικοί ενδοκρινείς όγκοι είναι κακοήθεις, αλλά η πορεία της νόσου είναι πολύ πιο ευνοϊκή απ' ό,τι παρατηρείται στον εξωκρινή καρκίνο του παγκρέατος. Το κλειδί για τη διάγνωση αυτών των σπάνιων όγκων είναι η αναγνώριση του κλασικού κλινικού συνδρόμου. Η επιβεβαίωση επιτυγχάνεται με τη μέτρηση των επιπέδων της

κατάλληλης ορμόνης στον ορό. Ο εντοπισμός του όγκου μπορεί να είναι μια πρόκληση, αλλά μόλις επιτευχθεί, η χειρουργική επέμβαση είναι θεραπευτική όταν είναι εφικτή και δεν υπάρχει μεταστατική νόσος. Οι στόχοι της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να είναι θεραπευτικοί με πλήρη εκτομή, που συχνά επιτυγχάνεται με τα ινσουλινώματα, έως και ανακουφιστικοί με τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Όπως και με τους εξωκρινείς όγκους του παγκρέατος, η αρχική διαγνωστική απεικονιστική εξέταση εκλογής για τους ενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος είναι η αξονική τομογραφία πολλαπλών τομέων με τέσσερις φάσεις σκιαγραφικού και λεπτές τομές μέσω του παγκρέατος και του ήπατος. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος συχνά ενισχύονται με σκιαγραφικό.<sup>15</sup> Το ενδοσκοπικό υπέρηχο (EUS) μπορεί επίσης να είναι πολύτιμο στον εντοπισμό και τη σταδιοποίηση αυτών των όγκων, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν δραματικά συμπτώματα παρά το μικρό τους μέγεθος (<1 cm).<sup>16</sup> Σε αντίθεση με τους παγκρεατικούς εξωκρινείς όγκους, πολλοί από τους ενδοκρινείς όγκους εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTRs) που τους επιτρέπουν να ανιχνεύονται με ένα ραδιοσημασμένο φάρμακο, την οκτρεοτίδη, ένα ραδιενεργό ανάλογο της σωματοστατίνης που χορηγείται ενδοφλεβίως, ακολουθούμενο από ολόσωμη σάρωση. Η επιτυχία αυτής της μεθόδου στον εντοπισμό όγκων και την ανίχνευση μεταστάσεων έχει μειώσει τη χρήση παλαιότερων τεχνικών, όπως η αγγειογραφία και η επιλεκτική φλεβική δειγματοληψία.<sup>17</sup>

#### *Ινσουλίνωμα*

Τα ινσουλινώματα είναι τα πιο κοινά λειτουργικά ενδοκρινικά παγκρεατικά νεοπλάσματα και παρουσιάζουν ένα τυπικό κλινικό σύνδρομο, γνωστό ως τριάδα του Whipple. Η τριάδα αποτελείται από συμπτωματική υπογλυκαιμία νηστείας, τεκμηριωμένο επίπεδο γλυκόζης ορού <50 mg/dl και ανακούφιση των συμπτωμάτων με τη χορήγηση γλυκόζης.<sup>18</sup>

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ένα βαθύ συγκοπτικό επεισόδιο ή λιγότερο σοβαρά συμπτώματα που αποφεύγονται με τη συχνή κατανάλωση τροφής. Συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών, τρέμουλο, εφίδρωση, σύγχυση ή λιποθυμία και επιληπτικές κρίσεις, ενώ τα μέλη της οικογένειας μπορεί να αναφέρουν ότι ο ασθενής έχει υποστεί αλλαγή προσωπικότητας. Οι εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας θα αποκαλύψουν χαμηλό σάκχαρο στο αίμα, την αιτία όλων αυτών των συμπτωμάτων.

Τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό είναι αυξημένα. Τα επίπεδα του C-πεπτιδίου θα πρέπει επίσης να είναι αυξημένα και να αποκλείουν την ασυνήθιστη περίπτωση κρυφής χορήγησης ινσουλίνης ή την από του στόματος χορήγηση υπογλυκαιμικών παραγόντων, διότι η περίσσεια ενδογενούς ινσουλίνης οδηγεί σε περίσσεια C-πεπτιδίου. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με μια ελεγχόμενη νηστεία, κατά την οποία λαμβάνεται δείγμα αίματος κάθε 4 έως 6 ώρες για τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης, μέχρι ο ασθενής να γίνει συμπτωματικός. Ωστόσο αυτό μπορεί να είναι επικίνδυνο και πρέπει να γίνεται με στενή παρακολούθηση. Τα ινσουλινώματα εντοπίζονται συνήθως με αξονική τομογραφία και EUS. Η τεχνική πρόοδος στο ενδοσκοπικό υπέρηχο έχει οδηγήσει στον προεγχειρητικό εντοπισμό >90% των ινσουλινωμάτων. Η σπλαχνική αγγειογραφία με φλεβική δειγματοληψία σπάνια απαιτείται για τον ακριβή εντοπισμό του όγκου. Τα ινσουλινώματα κατανέμονται ομοιόμορφα σε όλη την κεφαλή, το σώμα και στην ουρά του παγκρέατος.<sup>19</sup>

Σε αντίθεση με τους περισσότερους ενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος, η πλειονότητα (90%) των ινσουλινωμάτων είναι καλοήγη και μονήρη, και μόνο το 10% είναι κακοήγη. Συνήθως θεραπεύονται με απλή εκτομή. Ωστόσο, οι όγκοι που βρίσκονται κοντά στον κύριο παγκρεατικό πόρο και οι μεγάλοι όγκοι (>2 cm) μπορεί να απαιτούν περιφερική παγκρεατεκτομή ή παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Το διεγχειρητικό υπέρηχο είναι χρήσιμο για τον προσδιορισμό της σχέσης του όγκου με τον κύριο παγκρεατικό πόρο και καθοδηγεί τη λήψη διεγχειρητικών αποφάσεων. Περίπου το 90% των ινσουλινωμάτων είναι σποραδικά και το 10% σχετίζονται με το σύνδρομο MEN1. Τα ινσουλινώματα που σχετίζονται με το σύνδρομο MEN1 είναι πιο πιθανό να είναι πολυεστιακά και έχουν υψηλότερο ποσοστό υποτροπής<sup>20</sup>.

#### *Γαστρίνωμα (Σύνδρομο Zollinger-Ellison)*

Η πλειονότητα των ασθενών με σύνδρομο Zollinger-Ellison πάσχει από γαστρίνωμα του παγκρέατος ή του δωδεκαδακτύλου. Τα γαστρινώματα είναι σχετικά συχνά λειτουργικοί ενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 20% των περιπτώσεων, δεύτεροι σε συχνότητα μετά τα ινσουλινώματα. Περίπου το 0,1% των ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος έχουν ενδείξεις συνδρόμου Zollinger-Ellison. Η αναφερόμενη επίπτωση των γαστρινωμάτων είναι μεταξύ 0,5 και 4 ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως. Το σύνδρομο Zollinger-Ellison είναι συχνότερο στους άνδρες

απ' ό,τι στις γυναίκες, με αναλογία 3:2. Η μέση ηλικία εμφάνισης του συμπτώματος είναι 38 έτη, με εύρος 7-83 έτη σε ορισμένες σειρές. Η αιτιολογία και παθογένεια των σποραδικών γαστρινωμάτων είναι άγνωστες. Περίπου το 20% των γαστρινωμάτων αποτελούν μέρος του MEN-1. Δεν είναι γνωστοί άλλοι παράγοντες κινδύνου. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, το 50-60% των όγκων είναι κακοήθεις. Έχει παρατηρηθεί σημαντική διακύμανση στην κατανομή των παγκρεατικών σε σχέση με τα μη παγκρεατικά γαστρινώματα. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν παγκρεατική εντόπιση σε ποσοστό 24%, με πτώση στο 14% σε σποραδικές περιπτώσεις, ενώ δωδεκαδακτυλική εντόπιση βρέθηκε στο 49% των περιπτώσεων. Τα παγκρεατικά γαστρινώματα εμφανίζονται συχνότερα στην κεφαλή του αδένου. Περισσότερο από το 90% των δωδεκαδακτυλικών γαστρινωμάτων εντοπίζονται στο πρώτο και δεύτερο τμήμα του δωδεκαδακτύλου και περιορίζονται στον υποβλεννογόνο χιτώνα στο 54% των ασθενών.<sup>21</sup>

Στο 70% έως 90% των ασθενών, το πρωτοπαθές γαστρίνωμα ανευρίσκεται στο τρίγωνο του Passaro, μια τριγωνική περιοχή που ορίζεται από τη συμβολή του κυστικού και του κοινού χοληδόχου πόρου, το δεύτερο και τρίτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου, καθώς και τον αυχένα και το σώμα του παγκρέατος<sup>22</sup>.

#### **Κλινικά σημεία και συμπτώματα**

Πάνω από το 90% των ασθενών με γαστρινώματα έχουν πεπτικό έλκος. Η διάρροια είναι ένα άλλο συχνό σύμπτωμα που προκαλείται από τον μεγάλο όγκο έκκρισης γαστρικού οξέος. Το χαμηλό pH αδρανοποιεί τα παγκρεατικά ένζυμα, οδηγώντας σε δυσαπορρόφηση και στεατόρροια. Ο κοιλιακός πόνος είτε από πεπτικό έλκος είτε από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση παραμένει το πιο συχνό σύμπτωμα, που εμφανίζεται σε περισσότερο από το 75% των ασθενών.<sup>23</sup>

#### **Διαγνωστική διαδικασία**

Εάν ο ασθενής παρουσιάσει γαστρικό pH κάτω από 2,5 και συγκέντρωση γαστρίνης ορού άνω των 1000 pg/mL (με φυσιολογική τιμή τα 100 pg/mL), τότε η διάγνωση Zollinger-Ellison επιβεβαιώνεται και στην πραγματικότητα δεν απαιτούνται άλλες διαγνωστικές μελέτες. Δυστυχώς, η πλειονότητα (40-50%) των ασθενών παρουσιάζει συγκεντρώσεις γαστρίνης ορού μεταξύ 100 και 500 pg/mL, και σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να διενεργείται μια δοκιμασία σεκρετίνης, εκτός από τον προσδιορισμό της βασικής παραγωγής οξέος (BAO) και της παραγωγής οξέος διεγερμένης από πενταγαστρίνη (MAO). Η δοκιμασία σεκρετίνης θεωρείται θετική όταν η



αύξηση της γαστρίνης ορού σε σχέση με την τιμή προ της θεραπείας είναι πάνω από 200 pg/ml.<sup>23</sup>

### **Πρόγνωση και προγνωστικοί παράγοντες**

Γενικά, η εξέλιξη των γαστρινωμάτων είναι σχετικά αργή με συνδυασμένο 5ετές ποσοστό επιβίωσης 65% και ποσοστό επιβίωσης 10 ετών 51%. Ακόμη και με μεταστατική νόσο, τα 10ετή ποσοστά επιβίωσης είναι 46% για λεμφαδενικές μεταστάσεις και 40% με ηπατικές μεταστάσεις. Οι ασθενείς με πλήρη εκτομή του όγκου έχουν εξαιρετικά ποσοστά επιβίωσης στα 5- και 10- έτη (90-100%). Οι ασθενείς με όγκους στο πάγκρεας έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους με πρωτοπαθείς όγκους στο δωδεκαδάκτυλο. Δεν υπάρχει καθιερωμένος δείκτης για την πρόβλεψη της βιολογικής συμπεριφοράς του γαστρινώματος. Ωστόσο, ορισμένοι έχουν διαπιστώσει ότι η ενίσχυση του HER2/neu και η υπερέκφραση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) και του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων σχετίζονται με επιθετική ανάπτυξη<sup>24</sup>.

### *Βίπωμα (VIP)*

Το 1958, οι Verner και Morrison περιέγραψαν για πρώτη φορά το σύνδρομο που σχετίζεται με το παγκρεατικό νεόπλασμα που εκκρίνει το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP). Το κλασικό κλινικό σύνδρομο, που σχετίζεται με αυτό το παγκρεατικό ενδοκρινικό νεόπλασμα, συνίσταται σε σοβαρή διαλείπουσα υδαρή διάρροια που οδηγεί σε αφυδάτωση και αδυναμία από τις απώλειες υγρών και ηλεκτρολυτών. Μεγάλες ποσότητες καλίου χάνονται στα κόπρανα. Το σύνδρομο του όγκου που εκκρίνει εντερικό πεπτίδιο (VIPωμα) ονομάζεται σύνδρομο διάρροιας/υποκαλαιμίας/αχλωρυδρίας ή σύνδρομο Verner-Morrison.<sup>25</sup> Η μαζική διάρροια (5 L/d) και ο επεισοδιακός χαρακτήρας της, που σχετίζεται με διαταραχές των ηλεκτρολυτών, θα πρέπει να εγείρει υποψίες για τη διάγνωση. Τα επίπεδα VIP στον ορό πρέπει να μετρώνται σε πολλαπλές φάσεις, επειδή η υπερβολική έκκριση VIP είναι επεισοδιακή και οι μεμονωμένες μετρήσεις μπορεί να είναι φυσιολογικές και παραπλανητικές. Η σάρωση με CTA εντοπίζει τα περισσότερα VIPώματα, αν και, όπως συμβαίνει με όλους τους όγκους των νησιδιακών κυττάρων, το EUS είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος απεικόνισης.<sup>26</sup> Η ισορροπία ηλεκτρολυτών και υγρών είναι μερικές φορές δύσκολο να διορθωθεί προεγχειρητικά και πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά. Τα ανάλογα σωματοστατίνης είναι χρήσιμα στον έλεγχο

της διάρροιας και βοηθούν στην αντικατάσταση των υγρών και ηλεκτρολυτών. Τα VIPώματα εντοπίζονται συχνότερα στο περιφερικό πάγκρεας και τα περισσότερα εξαπλώνονται εκτός του παγκρέατος.<sup>27</sup>

### *Γλυκαγονώμα*

Τα γλυκαγονώματα αντιπροσωπεύουν περίπου το 5% του συνόλου των κλινικά σημαντικών ενδοκρινών παγκρεατικών όγκων και το 8-13% των λειτουργικών όγκων. Η εκτιμώμενη επίπτωση του συνδρόμου του γλυκαγονώματος είναι 1 ανά 20 εκατομμύρια πληθυσμού ετησίως. Οι ασθενείς παρουσιάζονται συχνότερα μεταξύ των ηλικιών 40 και 70 ετών (εύρος 19-72 ετών), ενώ οι γυναίκες επηρεάζονται ελαφρώς συχνότερα. Τα γλυκαγονώματα αποτελούν περιστασιακά μέρος του MEN-1. Τα γλυκαγονώματα συνήθως εμφανίζονται στην ουρά του παγκρέατος. Τα εξωπαγκρεατικά γλυκαγονώματα είναι εξαιρετικά σπάνια<sup>28</sup>.

### **Κλινικά σημεία, συμπτώματα και διάγνωση**

Το σύνδρομο του γλυκαγονώματος αντανakλά την καταβολική δράση των υπερβολικά αυξημένων επιπέδων γλυκαγόνης. Το συνηθέστερο χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου είναι το νεκρωτικό μεταναστευτικό ερύθημα που απαντάται στο 70% περίπου του συνόλου των ασθενών. Το εξάνθημα αρχίζει συνήθως στη βουβωνική χώρα και το περίνεο και μεταναστεύει στα άκρα. Το σύνδρομο επίσης περιλαμβάνει ήπια δυσανεξία στη γλυκόζη, νορμοχρωματική νορμοκυτταρική αναιμία, απώλεια βάρους, κατάθλιψη, διάρροια και τάση εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Το δερματικό εξάνθημα μπορεί να σχετίζεται με γωνιώδη στοματίτιδα, χειλίτιδα, ατροφική γλωσσίτιδα, αλωπεκία, ονυχόλυση, αιδοιοκολπίτιδα και ουρηθρίτιδα. Η αιτία του εξανθήματος είναι ακόμη άγνωστη, αλλά η άμεση επίδραση της γλυκαγόνης στο δέρμα σε συνδυασμό με την απελευθέρωση προσταγλανδινών, την ανεπάρκεια των αμινοξέων, ελεύθερων λιπαρών οξέων ή ψευδαργύρου έχουν προταθεί ως υποκείμενοι μηχανισμοί. Σημαντική απώλεια βάρους παρατηρείται στο 65% περίπου του συνόλου των ασθενών και σακχαρώδης διαβήτης παρατηρείται σε περίπου στο 50% όλων των περιπτώσεων. Η νορμοχρωμική και νορμοκυτταρική αναιμία εμφανίζεται σε περίπου ένα τρίτο των ασθενών και πιθανώς οφείλεται σε άμεση καταστολή του μυελού των οστών από τη γλυκαγόνη ή στην έλλειψη αμινοξέων. Η τάση για φλεβική θρόμβωση είναι αυξημένη, εμφανίζεται σε περίπου 10-15% όλων των

ασθενών και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Η διάγνωση του γλυκαγονώματος γίνεται με βάση την αυξημένη συγκέντρωση γλυκαγόνης πλάσματος νηστείας σε συνδυασμό με αποδεδειγμένο όγκο και χαρακτηριστικά κλινικά χαρακτηριστικά. Η συγκέντρωση γλυκαγόνης πλάσματος νηστείας είναι συνήθως αυξημένη κατά 10 έως 20 φορές, αλλά σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι μόνο οριακά αυξημένη. Περίπου το ένα πέμπτο των γλυκαγονωμάτων των ασθενών έχουν επίσης αυξημένα επίπεδα γαστρίνης νηστείας.<sup>29</sup>

### **Πρόγνωση και προγνωστικοί παράγοντες**

Περίπου το 60-70% των γλυκαγονωμάτων είναι ήδη μεταστατικά κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Ακόμη και τα μικρά γλυκαγονώματα θεωρούνται όγκοι αβέβαιης συμπεριφοράς – τείνουν να αναπτύσσονται αργά και οι ασθενείς μπορεί να επιβιώσουν για πολλά χρόνια. Ενίοτε, σε πολυορμονικούς όγκους, το σύνδρομο του γλυκαγονώματος μπορεί να σχετίζεται με ή να ακολουθείται από άλλο σύνδρομο, όπως το σύνδρομο υπογλυκαιμίας ή το σύνδρομο Zollinger-Ellison.<sup>30</sup>

### *Σωματοστατίνωμα*

Τα σωματοστατινώματα είναι σπάνιοι όγκοι είτε του παγκρέατος είτε του ανώτερου λεπτού εντέρου, κυρίως του δωδεκαδακτύλου. Η σωματοστατίνη ασκεί γενική ανασταλτική επίδραση στην εξωκρινή και ενδοκρινή έκκριση και στην κινητικότητα του εντέρου, με αποτέλεσμα το λεγόμενο «ανασταλτικό σύνδρομο». Επειδή η σωματοστατίνη αναστέλλει τις παγκρεατικές και χολικές εκκρίσεις, οι ασθενείς με σωματοστατίνωμα παρουσιάζουν χολόλιθους λόγω στάσης της χολής, διαβήτη λόγω αναστολής της έκκρισης ινσουλίνης και στεατόρροια λόγω αναστολής της εξωκρινής έκκρισης του παγκρέατος και της έκκρισης της χολής. Τα περισσότερα σωματοστατινώματα ξεκινούν από το εγγύς πάγκρεας ή την παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αύλακα, με την αμπούλα και την περιληκυθική περιοχή ως την πιο συχνή θέση (60%). Οι συχνότερες κλινικές παρουσιάσεις είναι κοιλιακό άλγος (25%), ίκτερος (25%) και χολολιθίαση (19%). Αυτός ο σπάνιος τύπος ενδοκρινικού όγκου του παγκρέατος διαγιγνώσκεται με την επιβεβαίωση αυξημένων επιπέδων σωματοστατίνης στον ορό, τα οποία είναι συνήθως >10 ng/mL. Αν και οι περισσότερες αναφερόμενες περιπτώσεις σωματοστατινώματος αφορούν μεταστατική νόσο, η προσπάθεια πλήρους εκτομής του όγκου και η σύγχρονη χολοκυστεκτομή είναι η κατάλληλη θεραπεία όταν αυτό είναι εφικτό.<sup>31</sup>

### *Μη λειτουργικοί ενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος*

Αν και ορισμένα παγκρεατικά ενδοκρινή νεοπλασμάτα εκκρίνουν μία ή περισσότερες ορμόνες και συνδέονται με ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά κλινικά σύνδρομα, τα περισσότερα δεν σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ορμονών στον ορό που προκαλούν συμπτώματα. Η πλειονότητα των παγκρεατικών ενδοκρινικών όγκων (PET), που ονομάζονται επίσης παγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι (PNET), είναι κακοήθεις, επειδή έχουν τη δυνατότητα για ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και μετάσταση. Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες, όπως η συναπτοφυσίνη, η χρωμογρανίνη Α (CgA) και η ειδική για τον νευρώνα ενολάση, μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση, αλλά η ιστολογική διάγνωση δεν αποτελεί πάντοτε αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου. Η CgA χρησιμοποιείται από ορισμένους ως δείκτης ορού για την παρακολούθηση των ασθενών για υποτροπή της νόσου ή την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν παρόμοια εικόνα με τους ασθενείς με παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα, με αόριστο πόνο ή απώλεια βάρους, αλλά τα PNET ανακαλύπτονται όλο και περισσότερο τυχαία όταν η απεικόνιση πραγματοποιείται για άλλον λόγο.<sup>32</sup> Ο όγκος συχνά ενισχύεται με αρτηριακό σκιαγραφικό στην αξονική απεικόνιση. Μερικές φορές παρουσιάζονται ως κυστικά λόγω κεντρικής νέκρωσης. Η αξονική με οκτρεοτίδιο (υποδοχέας σωματοστατίνης) μπορεί να είναι χρήσιμο εργαλείο για τη σταδιοποίηση της νόσου. Η χειρουργική εκτομή συνιστάται πάντα σε κατάλληλους ασθενείς, ελλείψει μεταστατικής νόσου. Επικουρική θεραπεία μετά από εκτομή δεν χορηγείται σε περίπτωση απουσίας ακτινογραφικά αποδεδειγμένης μεταστατικής νόσου, ακόμη και αν τα επίπεδα CgA παραμένουν αυξημένα. Αν και οι όγκοι αυτοί έχουν αργό πρότυπο ανάπτυξης σε σύγκριση με το αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου, πολλοί ασθενείς με PNETs θα πεθάνουν από τη νόσο τους ακόμη και μετά από μια φαινομενικά πλήρη εκτομή. Η ατελής εκτομή (debulking) για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό PNET του παγκρέατος είναι αμφιλεγόμενη λόγω της ευνοϊκής διάρκειας επιβίωσης των ασθενών χωρίς χειρουργική επέμβαση.<sup>33</sup> Πρόσφατα, μοριακή ανάλυση έδειξε ότι τα PNET παρουσιάζουν ενεργοποίηση του θηλαστικού στόχου της ραπαμυκίνης (mTOR) και του μονοπατιού του VEGF. Αντινεοπλασματική δραστηριότητα έχει καταδειχθεί σε πρόσφατες κλινικές δοκιμές με το Everolimus, έναν αναστολέα του mTOR σε συνδυασμό με τεμοζολομίδη και sunitinib. Επιπλέον, ορισμένα κέντρα συνδυάζουν την εκτομή με διααρτηριακό χημειοεμβολισμό (TACE) των μεταστατικών νόσου στο ήπαρ.<sup>34</sup>

## Νεοπλάσματα του εξωκρινούς παγκρέατος

### Καρκίνος του παγκρέατος

#### Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου

Εκτιμάται ότι το 2012, 43.920 Αμερικανοί διαγνώστηκαν με καρκίνο του παγκρέατος και 37.390 πέθαναν από αυτήν την ασθένεια. Παγκοσμίως, πάνω από 265.000 άνθρωποι προσβάλλονται από αυτήν την ασθένεια ετησίως, εκ των οποίων το 74% πεθαίνουν εντός του πρώτου έτους μετά τη διάγνωση.<sup>35</sup> Συνολικά, ο παγκρεατικός καρκίνος έχει τη χειρότερη πρόγνωση από όλες τις κακοήθειες, με 5ετή ποσοστό επιβίωσης μόλις 6%. Ο καρκίνος του παγκρέατος συνεχίζει να αυξάνεται, γεγονός που ίσως σχετίζεται με την αυξημένη επίπτωση παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης, και, ως εκ τούτου, προβλέπεται ότι ο καρκίνος του παγκρέατος θα γίνει η κυριότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες έως το 2050.<sup>36</sup>

Η ασθένεια αυτή είναι εξαιρετικά δύσκολο να αντιμετωπιστεί, και η ακριβής αιτία της είναι άγνωστη. Ωστόσο, επιδημιολογικές μελέτες που συνδέουν διάφορους περιβαλλοντικούς και ιδιοπαθείς παράγοντες παρέχουν κάποιες ενδείξεις. Πρόσφατες ανακαλύψεις με τη χρήση σύγχρονων μοριακών βιολογικών τεχνικών έχουν επίσης βελτιώσει την κατανόησή μας για τα αίτια του καρκίνου του παγκρέατος. Η αιτιολογία του καρκίνου του παγκρέατος πιθανώς περιλαμβάνει μια σύνθετη αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων<sup>37</sup>.

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι συχνότερος στους ηλικιωμένους, με τους περισσότερους ασθενείς να είναι >60 ετών. Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι συχνότερος στους Αφροαμερικανούς και ελαφρώς συχνότερος στους άνδρες απ' ό,τι στους γυναίκες. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος είναι δύο έως τρεις φορές υψηλότερος εάν ένας γονέας ή αδελφός είχε την ασθένεια.<sup>38</sup> Ένας άλλος κίνδυνος που συνδέεται σταθερά με τον καρκίνο του παγκρέατος είναι το κάπνισμα. Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου τουλάχιστον κατά δύο φορές, εξαιτίας των καρκινογόνων ουσιών που περιέχονται στον καπνό.<sup>39</sup> Η κατανάλωση καφέ και αλκοόλ έχουν διερευνηθεί ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου, αλλά τα δεδομένα είναι αντιφατικά. Όπως αναφέρεται σε άλλους γαστρεντερικούς καρκίνους, οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή σε φυτικές ίνες,

φρούτα και λαχανικά πιστεύεται ότι συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος. Ο διαβήτης είναι γνωστό ότι σχετίζεται με παγκρεατικό καρκίνο εδώ και πολλά χρόνια. Στην πραγματικότητα, η δυσανεξία στη γλυκόζη είναι παρούσα στο 80% των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, και περίπου 50% έχουν φανερό διαβήτη, πολύ μεγαλύτερη συχνότητα απ' ό,τι θα αναμένεται να συμβεί τυχαία. Προϋπάρχων διαβήτης τύπου 2 αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παγκρέατος περίπου δύο φορές. Η νέα εμφάνιση διαβήτη μπορεί επίσης να αποτελεί πρώιμη εκδήλωση του κατά τα άλλα κρυφού καρκίνου του παγκρέατος. Έτσι, η νέα εμφάνιση διαβήτη, ή μια ξαφνική αύξηση της απαίτησης ινσουλίνης σε έναν ηλικιωμένο ασθενή με προϋπάρχοντα διαβήτη, θα πρέπει να προκαλεί ανησυχία για την παρουσία καρκίνου του παγκρέατος.<sup>40</sup> Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει το γεγονός ότι ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα, ιδίως οικογενειακή παγκρεατίτιδα, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παγκρέατος. Μεγάλες, αναδρομικές μελέτες κοόρτης ασθενών με παγκρεατίτιδα έχουν αποκαλύψει έως και 20πλάσια αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του παγκρέατος. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από τον τύπο της παγκρεατίτιδας, εύρημα που συνάδει με το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει μικρή επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στον κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην καρκινογένεση σε ασθενείς με προϋπάρχουσα παγκρεατίτιδα είναι άγνωστοι. Ωστόσο, το μεταλλαγμένο ογκογονίδιο K-ras, το οποίο είναι παρόν στις περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του παγκρέατος, έχει ανιχνευθεί στο πορογενές επιθήλιο ορισμένων ασθενών με χρόνια παγκρεατίτιδα.<sup>41</sup>

#### Γενετική του παγκρεατικού καρκίνου

Η καρκινογένεση του παγκρέατος πιθανώς περιλαμβάνει πολλαπλές μεταλλάξεις που κληρονομούνται αλλά και αποκτώνται κατά τη διάρκεια της γήρανσης. Το ογκογονίδιο K-ras θεωρείται ότι είναι το πιο συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο στον παγκρεατικό καρκίνο, με περίπου το 90% των όγκων να έχουν μια μετάλλαξη.<sup>42</sup> Αυτή η επικρατούσα μετάλλαξη είναι παρούσα στις πρόδρομες βλάβες και θεωρείται ότι εμφανίζεται νωρίς και είναι απαραίτητη για την παγκρεατική ανάπτυξη του καρκίνου του παγκρέατος. Οι μεταλλάξεις K-ras μπορούν να ανιχνευθούν σε DNA από ορό, κόπρανα, παγκρεατικό υγρό και αναρροφήσεις ιστών από ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, γεγονός που



υποδηλώνει ότι η παρουσία αυτής της μετάλλαξης μπορεί να αποτελέσει τη βάση για διαγνωστικές εξετάσεις σε επιλεγμένα άτομα.<sup>43</sup>

Το ογκογονίδιο HER-2/neu, ομόλογο με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFr), υπερεκφράζεται στους καρκίνους του παγκρέατος. Αυτός ο υποδοχέας εμπλέκεται στα μονοπάτια μεταγωγής που οδηγούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.<sup>44</sup> Πολλαπλά ογκοκατασταλτικά γονίδια διαγράφονται και/ή μεταλλάσσονται στον παγκρεατικό καρκίνο, συμπεριλαμβανομένων των p53, p16 και DPC4 (Smad 4) και σε μια μειοψηφία των περιπτώσεων το BRCA2.<sup>45</sup>

Οι περισσότεροι παγκρεατικοί καρκίνοι εκφράζουν τρεις ή περισσότερες από τις παραπάνω μεταλλάξεις. Με την ολοκλήρωση του προγράμματος του ανθρώπινου γονιδιώματος, η σύγκριση του φυσιολογικού γονιδιώματος και των αποτελεσμάτων των DNA αλληλουχιών του παγκρεατικού και άλλων καρκίνων είναι πολύ ενδιαφέρον ερευνητικό πεδίο.<sup>46</sup>

Εκτιμάται ότι έως και το 10% των καρκίνων του παγκρέατος εμφανίζονται ως αποτέλεσμα κληρονομικής γενετικής προδιάθεσης. Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παγκρέατος σε συγγενή πρώτου βαθμού αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος κατά περίπου δύο φορές.<sup>47</sup> Σπάνια οικογενή σύνδρομα καρκίνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατικών καρκίνων περιλαμβάνουν το BRCA2, το οικογενές άτυπο πολλαπλό κρεατοειδές μελάνωμα, η κληρονομική παγκρεατίτιδα, η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP), ο κληρονομικός μη πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου, το σύνδρομο Peutz-Jeghers και η αταξία-τηλαγγειεκτασία (σύνδρομο Louis-Bar).<sup>48</sup>

Εκτός από τις μεταλλάξεις σε ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια, οι καρκίνοι του παγκρέατος είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν εκτροπές και στην έκφραση των αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους. Αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα, τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών, τον μετασηματιστικό αυξητικό παράγοντα Βήτα, τον ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα, τον ηπατοκυτταρικό αυξητικό παράγοντα και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα.<sup>49</sup>

Το γεγονός ότι πολλές γαστρεντερικές ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη του φυσιολογικού εξωκρινούς παγκρέατος υποδηλώνει ότι αυτά τα πεπτίδια θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ανάπτυξη του παγκρεατικού

καρκίνου, και ορισμένες μελέτες σε κυτταροκαλλιέργειες και πειραματόζωα έχουν υποστηρίξει αυτή την υπόθεση.<sup>50</sup> Νεότερα φάρμακα, όπως η ερλοτινίμη (Tarceva) και το cetuximab (Erbix), αναστολείς του EGFr, και όπως το bevacizumab (Avastin), ένας αναστολέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, και άλλα φάρμακα που αποσκοπούν στη χειραγώγηση των αυξητικών παραγόντων, των υποδοχέων τους και των δευτερογενών αγγειοφόρων αποτελούν αντικείμενο συνεχιζόμενης κλινικής έρευνας. Ωστόσο, ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων με τη συνήθη χημειοθεραπεία σε πρόσφατες δοκιμές έχει οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης σε καρκίνο του παγκρέατος.<sup>51</sup>

### *Ιστολογία – Παθολογία*

Ο καρκίνος του παγκρέατος πιθανότατα προκύπτει μέσω μιας σταδιακής εξέλιξης κυτταρικών αλλαγών, όπως ακριβώς ο καρκίνος του παχέος εντέρου εξελίσσεται κατά στάδια από τον υπερπλαστικό πολύποδα στον διηθητικό καρκίνο.<sup>52</sup> Η συστηματική ιστολογική αξιολόγηση των περιοχών που περιβάλλουν τον καρκίνο του παγκρέατος έχουν αποκαλύψει την παρουσία πρόδρομων αλλοιώσεων που έχουν ονομαστεί παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία. Τρία στάδια παγκρεατικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας έχουν οριστεί. Οι αλλοιώσεις αυτές παρουσιάζουν τις ίδιες μεταλλάξεις στα ογκογονίδια και την απώλεια ογκοκατασταλτικών γονιδίων που απαντώνται σε διηθητικούς καρκίνους, με τη συχνότητα αυτών των ανωμαλιών να αυξάνεται με την προοδευτική κυτταρική ατυπία και την αρχιτεκτονική αποδιοργάνωση των κυττάρων.<sup>53</sup> Η ικανότητα ανίχνευσης αυτών των πρόδρομων αλλοιώσεων στους ανθρώπους σε ένα στάδιο όπου ο καρκίνος μπορεί ακόμη να προληφθεί ή να θεραπευτεί αποτελεί τον σημαντικότερο στόχο της τρέχουσας έρευνας για τον καρκίνο του παγκρέατος.<sup>54</sup>

Περίπου τα δύο τρίτα των παγκρεατικών αδενοκαρκινωμάτων προκύπτουν εντός της κεφαλής ή της αγκιστροειδούς απόφυσης του παγκρέατος, το 15% βρίσκονται στο σώμα και το 10% στην ουρά, ενώ οι υπόλοιποι όγκοι παρουσιάζουν διάχυτη προσβολή του αδένου. Οι όγκοι στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος είναι γενικά μεγαλύτεροι κατά τη στιγμή της διάγνωσης και, ως εκ τούτου, σπανιότερα χειρουργήσιμοι.

## Τα νεοπλάσματα της περιληκτικής χώρας του παγκρέατος

Οι όγκοι στην κεφαλή του παγκρέατος συνήθως διαγιγνώσκονται νωρίτερα, επειδή προκαλούν αποφρακτικό ίκτερο.<sup>55</sup> Τα καρκινώματα του φύματος του Vater, τα περιφερικά χολαγγειοκαρκινώματα του κατώτερου χοληδόχου πόρου και τα δωδεκαδακτυλικά αδενοκαρκινώματα παρουσιάζονται με παρόμοιο τρόπο με τον καρκίνο της κεφαλής του παγκρέατος, αλλά έχουν ελαφρώς καλύτερη πρόγνωση, πιθανώς επειδή η πρώιμη απόφραξη του χοληδόχου πόρου και ο ίκτερος οδηγούν στη διάγνωση. Εκτός από το αδενοκαρκίνωμα του πόρου, το οποίο αποτελεί περίπου το 75% των μη ενδοκρινών καρκίνων του παγκρέατος, υπάρχει μια ποικιλία λιγότερο συχνών τύπων καρκίνου του παγκρέατος. Το αδενοσκληρωτικό καρκίνωμα είναι μια παραλλαγή που έχει αδενική και πλακώδη διαφοροποίηση. Η βιολογική συμπεριφορά αυτής της βλάβης δεν είναι, δυστυχώς, καλύτερη από το τυπικό αδενοκαρκίνωμα του πόρου.<sup>56</sup> Το καρκίνωμα των κυψελωειδών κυττάρων είναι ένας ασυνήθιστος τύπος καρκίνου του παγκρέατος που συνήθως παρουσιάζεται ως μεγάλος όγκος, συχνά με διάμετρο 10 εκατοστά ή περισσότερο, αλλά η πρόγνωση των ασθενών με αυτούς τους όγκους μπορεί να είναι καλύτερη από αδενοκαρκίνωμα του πόρου.<sup>57</sup>

## Αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου

Με βάση την ιστογένεσή τους, οι όγκοι του παγκρέατος ταξινομούνται σε επιθηλιακούς ή μη επιθηλιακούς. Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου (PDAC), ένα επιθηλιακό νεόπλασμα, είναι ο συχνότερος κακοήθης όγκος του παγκρέατος και αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 85% όλων των κακοηθειών του παγκρέατος.<sup>58</sup> Το PDAC είναι εξαιρετικά ανθεκτικό στις τρέχουσες θεραπείες, προσφέροντας στους ασθενείς 5ετή συνολική επιβίωση μόνο 7,2%.<sup>59</sup> Αυτό καθιστά τον PDAC τον πιο θανατηφόρο από όλους τους όγκους της κοιλιάς των ενηλίκων. Λόγω της απότομα αυξανόμενης επίπτωσής του, ο PDAC αναμένεται να αναδειχθεί ως η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες έως το 2030, ξεπερνώντας ακόμη και τον καρκίνο του μαστού.<sup>60, 61</sup> Σε κάποιο βαθμό, όλοι οι πορογενείς όγκοι του παγκρέατος είναι βλεννώδεις, διότι η παραγωγή βλεννίνης αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της διαφοροποίησης των πόρων στους όγκους του παγκρέατος.<sup>62</sup> Διακεκριμένοι τύποι όγκων προκύπτουν από το δέντρο των πόρων, παρουσιάζοντας διάφορους βαθμούς παραγωγής βλεννίνης, και η κατανομή της ενδοκυτταρικής και εξωκυτταρικής συσσώρευσης βλεννίνης ποικίλλει σημαντικά.

Για παράδειγμα, η εξωκυτταρική συσσώρευση βλεννίνης απαντάται στο κολλοειδές καρκίνωμα, αλλά δεν απαντάται στο συμβατικό PDAC, αν και ένας ορισμένος βαθμός ενδοκυτταρικής βλεννίνης είναι παρών στους περισσότερους όγκους PDAC.<sup>63</sup> Από την άλλη πλευρά, το βλεννώδες μη κυστικό αδενοκαρκίνωμα (που αναφέρεται επίσης ως κολλοειδές καρκίνωμα), μια ιστολογική παραλλαγή του PDAC, ορίζεται από τη συσσώρευση εξωκυτταρικής βλεννώδους ουσίας, που περιέχει επιπλέοντα καρκινικά κύτταρα. Σπάνιες ιστολογικές παραλλαγές του PDAC αναγνωρίζονται στη βιβλιογραφία,<sup>64</sup> ορισμένες με ανώτερη συνολική επιβίωση, όπως το κολλοειδές καρκίνωμα και το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα με γιγαντοκύτταρα που μοιάζουν με οστεοκλάστες (UCOGC). Ωστόσο, το αδενοσκληρωτικό καρκίνωμα (ASqC) και το καρκίνωμα από κύτταρα δακτυλίου του σινέτ (SRCC) συνδέονται με ακόμη χειρότερη πρόγνωση. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), άλλες σχετικά σπάνιες ιστοπαθολογικές παραλλαγές του PDAC περιλαμβάνουν το ηπατοειδές καρκίνωμα (HC), το μυελώδες καρκίνωμα του παγκρέατος (MCP) και το UC<sup>65</sup>.

Το PDAC είναι η πιο συχνή κακοήθεια του παγκρέατος, αντιπροσωπεύοντας περισσότερο από το 85% των όγκων του παγκρέατος. Είναι συνήθως νόσος των ηλικιωμένων ασθενών, με μέση ηλικία κατά την εμφάνιση 68 ετών και αναλογία ανδρών προς γυναίκες 1,6:1. Μετά τον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος του πεπτικού συστήματος στις Ηνωμένες Πολιτείες, και η επίπτωση αυξάνεται απότομα. Η ανάπτυξη του καρκίνου του παγκρέατος συνδέεται στενά με το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό, την παχυσαρκία, τον μακροχρόνιο διαβήτη και τη χρόνια παγκρεατίτιδα. Τα πρώιμα στάδια του PDAC είναι κλινικά σιωπηλά. Ο κοιλιακός πόνος είναι το πιο συχνότερα αναφερόμενο κλινικό σύμπτωμα, ακόμη και όταν ο όγκος είναι μικρός (<2 cm). Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, τον κνησμό και τον ίκτερο, τα οποία είναι συνήθως παρόντα όταν ο όγκος εισβάλλει παρακείμενους ιστούς ή σπέρνει απομακρυσμένες οργανικές μεταστάσεις.

Μια υπερπηκτική κατάσταση συχνά συνοδεύει PDAC, οδηγώντας σε υψηλή συχνότητα τόσο φλεβικής όσο και αρτηριακής θρομβοεμβολής. Η πλειονότητα των ασθενών διαγιγνώσκεται όταν ο καρκίνος τους βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο (T3 ή T4, σε περίπου στο 80% των ασθενών) και, ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς δεν πληρούν τις προϋποθέσεις για πλήρη χειρουργική εκτομή, η οποία προσφέρει τη μόνη πιθανότητα για μια θεραπείας. Οι όγκοι T3 επεκτείνονται πέρα από το πάγκρεας, αλλά δεν περιλαμβάνουν προσβολή του κοιλιακού άξονα ή της άνω μεσεντέριου αρτηρίας.

Οι όγκοι T4 επηρεάζουν τον κοιλιακό άξονα ή την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Σε ασθενείς που έχουν οριακά εκριζώσιμο PDAC (περίπου 50% των ασθενών) με υψηλό κίνδυνο θετικών ορίων εκτομής, η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία συνιστώνται. Η 5ετής επιβίωση αυτής της χειρουργικής ομάδας ασθενών είναι 15%-25%.<sup>66, 67</sup>

Περίπου το 60%-70% των PDACs εντοπίζονται στην κεφαλή του παγκρέατος, ενώ τα υπόλοιπα στο σώμα και την ουρά. Η PDAC είναι γενικά μια μονήρης βλάβη. Κατά την παθολογοανατομική εξέταση, οι PDAC είναι συμπαγείς πολυοζώδεις και σκληρυντικοί όγκοι με δυσδιάκριτα όρια και λευκωπή επιφάνεια κοπής.<sup>68</sup> Η παθογένεια του PDAC ακολουθεί σειρά σταδιακών μεταλλάξεων από τον φυσιολογικό παγκρεατικό ιστό που σχηματίζει αρχικά μια πρόδρομη βλάβη και μεταλλάσσεται σε διηθητική κακοήθεια.<sup>69</sup> Οι πιο συνήθεις νεοπλασματικές πρόδρομες βλάβες του PDAC είναι τα παγκρεατικά ενδοεπιθηλιακά νεοπλάσματα, τα οποία είναι μικροσκοπικοί όγκοι (<5 mm) που δεν είναι άμεσα ορατοί στην απεικόνιση του παγκρέατος.<sup>43</sup> Μια δεσμοπλαστική αντίδραση του στρώματος σχετίζεται με αυτούς τους όγκους και τα αποφρακτικά χαρακτηριστικά του όγκου. Το μπλε διάλυμα αλσιανίου χρωματίζει τις όξινες βλεννογόνες (τύπου σιαλό και θειούχες) που παράγονται από το PDAC. Στην ανοσοϊστοχημική ανάλυση, η πρωτεΐνη SMAD4 χάνεται σε περίπου 55% των PDAC, και το p53 είτε υπερεκφράζεται είτε απουσιάζει εντελώς στις περισσότερες περιπτώσεις. Λιγότερο συχνά, το PDAC μπορεί να εξελιχθεί από ενδοαυλική θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMNs) και βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα.<sup>70</sup> Κατά την ιστοπαθολογική αξιολόγηση, οι περισσότεροι όγκοι είναι καλά διαφοροποιημένοι έως μέτρια διαφοροποιημένοι με διηθητικές αδενικές και αγωγόμορφες δομές. Τα τυπικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά των συμβατικών PDAC περιλαμβάνουν μία δυσδιάκριτη, φτωχά ενισχυόμενη εστιακή μάζα που αποφράσσει τις κοντινές παγκρεατικές και χοληφόρους πόρους, αντανακλώντας την υποκείμενη ανωμαλία. Ο όγκος είναι τυπικά υποτονικός σε T1-σταθμισμένη μαγνητική τομογραφία, παρουσιάζει μεταβλητή ένταση σήματος σε T2-weighted MRI και είναι περιορισμένος σε MRI σταθμισμένης διάχυσης.<sup>71</sup> Η υψηλής ποιότητας απεικόνιση είναι ζωτικής σημασίας για την ανίχνευση και τη σταδιοποίηση του PDAC. Η πολυφασική πολυτομική αξονική τομογραφία λεπτής τομής πολλαπλών τομών είναι η μέθοδος εκλογής για την αρχική αξιολόγηση. Το ειδικό παγκρεατικό πρωτόκολλο περιλαμβάνει μια παγκρεατική (δηλαδή καθυστερημένη αρτηριακή) φάση για τη βέλτιστη αξιολόγηση του παγκρεατικού παρεγχύματος και των αρτηριακών δομών και μια πυλαία φλεβική φάση για τη βέλτιστη αξιολόγηση των φλεβικών δομών και του ήπατος. Η ευκρίνεια

του όγκου είναι καλύτερη στην παγκρεατική φάση, επειδή ο βαθμός εξασθένησης του συνήθως υπόπυκνου όγκου και του υγιούς παγκρεατικού ιστού είναι μεγαλύτερος.<sup>72</sup> Νεότερες τεχνικές έχουν εισαχθεί για την αύξηση της ευκρίνειας του όγκου, όπως η αξονική τομογραφία διπλής ενέργειας με απόκτηση χαμηλής ενέργειας στα 80 kVp, αντί των συχνά εφαρμοζόμενων 120 kVp. kVp.<sup>73</sup> Ο συμβατικός PDAC είναι υπόπυκνος σε σχέση με το φυσιολογικό παγκρεατικό παρέγχυμα, λόγω της υποαγγείωσης του αναμειγμένου δεσμοπλαστικού στρώματος και της μειωμένης αγγείωσης του καρκινικού ιστού. Το 10% των PDACs είναι ισόπυκνοι και παραμένουν η κύρια πρόκληση στην ανίχνευση των PDAC, περιορίζοντας ακόμη περισσότερο τη διαγνωστική ακρίβεια της αξονικής τομογραφίας. Οι ισόπυκνοι PDAC πιστεύεται ότι έχουν λιγότερο δεσμοπλαστικό στρώμα. Επειδή αυτοί οι όγκοι συνδέονται με καλύτερη πρόγνωση, η ανίχνευσή τους είναι ύψιστης σημασίας. Έμμεσες ενδείξεις του PDAC, όπως η διαστολή του παγκρεατικού πόρου προς τα πάνω και η διάταση του κοινού χοληδόχου πόρου, μπορεί επίσης να σχετίζονται με παγκρεατίτιδα, τμηματική ατροφία και ανωμαλίες του παγκρεατικού περιγράμματος. Λόγω της καλύτερης ανάλυσης, η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμη σε αυτές τις περιπτώσεις, με ευαισθησία έως και 79% για την ανίχνευση ισόπυκνων όγκων στην αξονική τομογραφία.<sup>74</sup> Λόγω των επικαλυπτόμενων απεικονιστικών χαρακτηριστικών, η διαφοροποίηση του PDAC από άλλες εστιακές βλάβες που σχηματίζουν μάζα στο πάγκρεας μπορεί να είναι δύσκολη και οδηγεί σε ψευδώς θετικά ποσοστά στο 2%-35% των ασθενείς, προκαλώντας περιττές χειρουργικές επεμβάσεις και κινδύνους για τους ασθενείς.<sup>75</sup> Ένα ευρύ φάσμα μη νεοπλασματικών και νεοπλασματικών ανωμαλιών μπορεί να μιμηθεί την PDAC, συμπεριλαμβανομένης της εστιακής οξείας και χρόνιας παγκρεατίτιδας, της αυλάκωσης ή παραδωδεκαδακτυλικής παγκρεατίτιδας, της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας, φλεγμονωδών ψευδοόγκων, του καρκινώματος παγκρεατικών ακανθοκυττάρων, παγκρεατικο-ενδοκρινών όγκων και πρωτοπαθούς παγκρεατικού λεμφώματος. Μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση με αξιολόγηση των κλινικών εκδηλώσεων, των εργαστηριακών δεδομένων και της ανώτερης ανάλυσης αντίθεσης της μαγνητικής τομογραφίας με ποικίλες ακολουθίες μπορεί να διευκολύνει τη σωστή διάγνωση της PDAC.

#### **Περιφερικό χολαγγειοκαρκίνωμα του χοληδόχου πόρου**

Το χολαγγειοκαρκίνωμα (CC), που περιλαμβάνει τον άπω κοινό χοληδόχο πόρο (άπω χολαγγειοκαρκίνωμα [DCC]), είναι ένα περιμελικό νεόπλασμα λιγότερο συχνό από το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (PDAC), αλλά συχνά δύσκολο να διακριθεί από αυτό.



Αν και η πρόγνωση και το ποσοστό ίασης του DCC είναι καλύτερα σε σχέση με εκείνο του PDAC, παραμένει εξαιρετικά θανατηφόρα νόσος. Αν και η διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση του DCC δεν διαφέρει από την PDAC, η παθοφυσιολογία είναι, σε πολλές περιπτώσεις, σαφώς διαφορετική. Ορισμένοι πληθυσμοί ασθενών απαιτούν στενή παρακολούθηση για την ανάπτυξη DCC και, σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι απαραίτητη η προληπτική χειρουργική εκρίζωση ενός νοσούντος χοληφόρου δέντρου πριν από την ανάπτυξη ειλικρινούς καρκινώματος. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν διευκρινίσει ανώμαλους μοριακούς και φλεγμονώδεις μεσολαβητές που μπορεί να προδιαθέτουν για την ανάπτυξη DCC και προσφέρουν τη δυνατότητα για πιο στοχευμένη προσέγγιση αυτής της δύσκολης νόσου. Τα τρέχοντα νεο/επιβοηθητικά σχήματα διαχείρισης είναι υποβέλτιστα και σε πολλές περιπτώσεις προέρχονται από εκείνα του ενδοηπατικού και του λοφώδους CC, του PDAC και άλλων περιληκτικών νεοπλασιών.

Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η ακριβής επίπτωση της DCC, επειδή οι μελέτες συχνά περιλαμβάνουν ενδοηπατικό, εξωηπατικό και απομακρυσμένο CC, καθώς και καρκίνωμα της χοληδόχου κύστης. Ωστόσο, οι τάσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε άλλες χώρες δείχνουν ότι η επίπτωση του εξωηπατικού CC (κεντρικό και απομακρυσμένο) είναι σταθερή ή σε ορισμένες περιπτώσεις μειώνεται. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με το ενδοηπατικό CC, η επίπτωση του οποίου αυξάνεται παγκοσμίως. Αυτές οι επιδημιολογικές τάσεις υποδηλώνουν μια βιολογική διαφορά σε σχέση με την ανατομική θέση αυτών των όγκων.<sup>76</sup> Αν και δεν έχουν υπάρξει επιδημιολογικές μελέτες που να αναλύουν ειδικά τη συχνότητα εμφάνισης της απομακρυσμένης νόσου, αυτό είναι σημαντικό για το μέλλον, διότι το DCC είναι, από πολλές απόψεις, μια πολύ διαφορετική διαταραχή από το κεντρικό CC και το καρκίνωμα της χοληδόχου κύστης. Το CC, ανεξάρτητα από την ανατομική θέση, είναι πιο συχνό στην Ασία από ό,τι στις δυτικές χώρες.

Περίπου το 80% του συνόλου των ασθενών που διαγιγνώσκονται με CC σε οποιαδήποτε ανατομική θέση δεν έχουν κανέναν αναγνωρίσιμο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου. Αντίθετα, υπάρχουν καλά περιγραφείσες καταστάσεις που οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή της χολής και έχουν σαφή συσχέτιση με την ανάπτυξη CC. Πρόσφατες εργασίες έχουν επιταχύνει τη γνώση των μοριακών μονοπατιών και των γενετικών ανωμαλιών που μπορεί να συμβάλλουν προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης της χολαγγειοκαρκινογένεσης. Για τους σκοπούς της παρούσας συζήτησης, παρουσιάζεται μόνο η παθοφυσιολογία που συναντάται συχνότερα ειδικά για το DCC.

Παρόλο που αναλύσεις με βάση τον πληθυσμό έχουν διαπιστώσει ότι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ εμφανίζονται συχνά μεταξύ των ασθενών με CC, δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν σαφώς αυτούς τους παράγοντες με την ανάπτυξη της νόσου. Είναι ενδιαφέρον ότι μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνει ότι ο διαβήτης μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης CC, συμπεριλαμβανομένου του εξωηπατικού CC.

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) είναι μια αυτοάνοση νόσος που μπορεί να επηρεάσει ολόκληρο το χολικό δέντρο. Η PSC ενέχει κατά τη διάρκεια της ζωής της κίνδυνο για την ανάπτυξη CC από 9% έως 31%, ή αύξηση κατά 1.500 φορές σε σχέση με εκείνον του γενικού πληθυσμού. Επιπλέον, ο κίνδυνος CC που σχετίζεται με την PSC αυξάνεται σε άτομα με ταυτόχρονη ελκώδη κολίτιδα,<sup>6</sup> απομονώνεται στο εξωηπατικό χοληφόρο δέντρο στο 10% έως 20% των ασθενών, συχνά παρουσιάζεται ως μεμονωμένη υψηλού βαθμού στένωση και έχει αποδειχθεί κατά την παθολογοανατομική εξέταση δειγμάτων Whipple που διενεργήθηκαν για υποψία κακοήθους νόσου.<sup>77</sup> Επιπλέον, η ανάπτυξη CC στον υπολειπόμενο εγγενή χοληδόχο πόρο έχει περιγραφεί μετά από ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος για PSC.<sup>78</sup> Επί του παρόντος, δεν υπάρχει ενιαία εξέταση που να αναγνωρίζει CC στο πλαίσιο PSC. Επομένως, ένα επιθετικό πρόγραμμα επιτήρησης για τα άτομα αυτά είναι υποχρεωτικό. Τα ευρήματα που μπορεί να υποδηλώνουν την ανάπτυξη CC σε έναν ασθενή με PSC περιλαμβάνουν αύξηση του υδατανθρακικού αντιγόνου (CA 19-9) ή/και του καρκινοεμβρυονικού αντιγόνου (CEA), εμφάνιση κυρίαρχης στένωσης, κλινική και βιοχημική επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, απώλεια βάρους, ίκτερο και παρουσία δυσπλασίας του χοληδόχου πόρου στην κυτταρολογική εξέταση με βούρτσα. Διαγνωστικά, η ενδοσκοπική οπισθοδρομική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) σε συνδυασμό με ενδοσκοπικό ενδοαυλικό υπερηχογράφημα και χολαγγειοσκοπική βιοψία έχει αποδειχθεί πιο ακριβής για την καθιέρωση της διάγνωσης της CC στο πλαίσιο της PSC.<sup>79</sup> Η εκτομή της CC για κυρίαρχη στένωση, που προκύπτει από μη υποψιασμένη PSC, ελλείψει άλλων αντικειμενικών κριτηρίων για τη διάγνωση, παραμένει εξαίρεση.<sup>80</sup>

Οι κύστεις χοληδόχου κύστης είναι συγγενείς κυστικές διαστολές του ενδοηπατικού ή/και εξωηπατικού χοληφόρου δέντρου. Αν και η διαταραχή αυτή αναγνωρίζεται συχνότερα στη βρεφική ηλικία, η νόσος μπορεί να μην αναγνωριστεί μέχρι την ενηλικίωση. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν συμπτώματα που σχετίζονται με τη συνοδό χοληδοχολιθίαση, όπως ναυτία, έμετο και επιγαστρικό πόνο.

Οι αυξημένες εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας και ο ίκτερος δεν είναι ασυνήθιστες. Η παθοφυσιολογία των εξωηπατικών κύστεων πιστεύεται ότι προκύπτει από μια ανώμαλη διασταύρωση του παγκρέατος και των χοληφόρων πόρων, που καταλήγει σε ένα μακρύ κοινό κανάλι και επιτρέπει την παλινδρόμηση των παγκρεατικών ενζύμων στο χοληφόρο δέντρο που επιφέρει τον κυστικό εκφυλισμό από χρόνια φλεγμονή. Ο τύπος I (μονήρης εξωηπατικός) και ο τύπος IV (εξωηπατικός και ενδοηπατική διάταση που περιλαμβάνει τη συμβολή των χοληφόρων πόρων) κύστεων έχουν τον υψηλότερο ζώης κίνδυνο CC, με επίπτωση έως και 30%.<sup>81</sup> Όταν ανακαλύπτονται, οι χοληδοχολικές κύστεις τύπου I και IV, ακόμη και αν είναι ασυμπτωματικές, πρέπει να αφαιρούνται ως μέτρο προφύλαξης κατά του κακοήθους εκφυλισμού. Αυτό συνήθως περιλαμβάνει την εκτομή του εξωηπατικού χοληφόρου δέντρου μέχρι το επίπεδο της συμβολής των πόρων και ανακατασκευή με Roux-en-Y ηπατονησιδική αναστόμωση. Ακόμη και μετά την εκτομή, ο πληθυσμός αυτός παραμένει σε υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη CC σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ιδίως εάν το χολικό δέντρο που διατρέχει κίνδυνο δεν αφαιρείται στο σύνολό του.

Οι ασθενείς με DCC παρουσιάζουν συνήθως ανώδυνο ίκτερο και εμφανίζουν κνησμό, αργιλικού χρώματος κόπρανα και ούρα χρώματος τσαγιού, παρόμοια με τους ασθενείς με PDAC ή άλλες περιληκυθικές κακοήθειες. Αν και η απόφραξη των χοληφόρων σπάνια οδηγεί σε χολαγγειίτιδα, οι ασθενείς μπορεί να αρχίσουν να αισθάνονται δυσφορία στο δεξιό άνω τεταρτημόριο και αίσθημα φουσκώματος. Η εργαστηριακή αξιολόγηση αποκαλύπτει συχνότερα αυξημένη χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, γ-γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση και ενδεχόμενη αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών. Η διαγνωστική αξιολόγηση ενός ασθενούς με περιληκυθικό νεόπλασμα περιλαμβάνει γενικά έναν συνδυασμό ακτινογραφικών και ενδοσκοπικών μελετών, με στόχο τον προσδιορισμό της τοπικής έκτασης της νόσου, την αξιολόγηση για πιθανές μεταστάσεις και την ιστοική επιβεβαίωση εάν η διάγνωση είναι ασαφής. Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν ίκτερο, το διακοιλιακό υπερηχογράφημα αποτελεί συχνά την αρχική απεικονιστική μέθοδο και είναι πολύ ευαίσθητο για τον εντοπισμό της ενδοηπατικής και εξωηπατικής διάτασης των πόρων, της παρουσίας χοληδοχολικής κύστης, χολολιθίασης ή χολοχολιθίασης και πιθανών μαζικών αλλοιώσεων.<sup>82</sup> Οι ασθενείς με DCC (και άλλα περιληκυθικά νεοπλάσματα) έχουν συχνά το εύρημα μιας διογκωμένης χοληδόχου κύστης με διατεταμένους εξωηπατικούς και ενδοηπατικούς πόρους. Αντίθετα, το κεντρικό CC έχει διατεταμένους

ενδοηπατικούς πόρους με κανονικού μεγέθους κοινό χοληδόχο πόρο και ενδεχομένως συστολή της χοληδόχου κύστης. Μια μαζική βλάβη μπορεί να εντοπιστεί ή να μην εντοπιστεί στην υπολογιστική τομογραφία ή στη μαγνητική τομογραφία, αλλά και οι δύο μελέτες είναι χρήσιμες για την αναγνώριση μιας κύστης χοληδόχου κύστης. Η ενισχυμένη με σκιαγραφικό υλικό τριπλής φάσης υπολογιστική τομογραφία επιτρέπει την αξιολόγηση της κρίσιμης αγγειακής ανατομίας, των περιφερειακών λεμφαδένων και δυνητικά εντοπίζει απομακρυσμένες μεταστάσεις.<sup>34</sup> Το DCC μπορεί να οδηγήσει σε διαστολή της χοληδόχου κύστης μόνη της, αλλά όχι σπάνια οδηγεί στο κλασικό σημείο διπλού αγωγού που συναντάται με το PDA. Όταν τα απεικονιστικά ευρήματα υποδηλώνουν περιληκυθική μάζα ή στένωση του άπω χοληδόχου πόρου, η ενδοσκοπική αξιολόγηση είναι συνήθως το καταλληλότερο επόμενο βήμα εάν η διάγνωση είναι αβέβαιη, η βλάβη φαίνεται οριακά εκτομήσιμη, υποδηλώνεται μεταστατική νόσος ή υπάρχει βαθύς ίκτερος που απαιτεί προεγχειρητική χειρουργική αποσυμπύεση.<sup>83</sup> Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ERCP, ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) και/ή χολαγγειοσκόπηση. Η ERCP επιτρέπει την ακριβή απεικόνιση του χοληφόρου δέντρου και τη δειγματοληψία ιστού για πιθανή διάγνωση και την τοποθέτηση προεγχειρητικών ή παρηγορητικών ενδοχολικών στεντ. Όταν η διάγνωση ιστού είναι απαραίτητη για τον προγραμματισμό της θεραπείας, η διαμυελική βιοψία έχει αποδειχθεί ότι έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από τη δειγματοληψία χολής ή την κυτταρολογία με βούρτσα.<sup>84</sup> Το EUS με βιοψία αναρρόφησης με λεπτή βελόνα είναι μια άλλη μέθοδος χρήσιμη για την αξιολόγηση και την πιθανή διάγνωση κακοήθειας της χολής.<sup>85</sup> Το EUS όχι μόνο επιτρέπει τη βιοψία χολικών στενώσεων ή μαζών, αλλά και την αξιολόγηση των περιφερειακών λεμφαδένων και των αγγειακών δομών. Πρόσφατα, η περιπρωκτική χολαγγειοσκόπηση έχει εξελιχθεί ως μια τεχνική που επιτρέπει την άμεση απεικόνιση των χοληφόρων και την ακριβή στόχευση για βιοψίες.<sup>86</sup> Η συνδυασμένη ικανότητα απεικόνισης βλεννογονικών ανωμαλιών και η λήψη κατευθυνόμενων βιοψιών προσφέρει δυνητικά βελτιωμένη διαγνωστική απόδοση σε σχέση με την ERCP ή την EUS<sup>41</sup> και είναι πιο χρήσιμη σε άτομα με PSC. Βεβαίως, η ενδοσκοπική μέθοδος επιλογής καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την τεχνογνωσία του ιδρύματος και τη φύση των μεμονωμένων περιπτώσεων.

Οι καρκινικοί δείκτες CA 19-9 και CEA έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με χολικές κακοήθειες.<sup>87</sup> Αυτοί οι δείκτες έχουν οριακή ευαισθησία στη διάγνωση της CC και μπορεί συχνά να είναι αυξημένοι σε καλοήθεις φλεγμονώδεις ή σκληρυντικές



διεργασίες του χοληφόρου δέντρου. Για τους ασθενείς με PCC, θα πρέπει να πραγματοποιούνται σειριακές μετρήσεις του CA 19-9 και/ή του CEA συστατικό στοιχείο της επιτήρησης για πιθανή κακοήγη μετατροπή.<sup>88</sup> Μια άλλη χρήση αυτών των δεικτών είναι η παρακολούθηση της πιθανής υποτροπής ή της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση CC.

### **Καρκίνωμα του φύματος του Vater**

Οι καρκίνοι του φύματος του Vater είναι σπάνιοι: αποτελούν το 0,2% όλων των γαστρεντερικών καρκίνων και το 16% έως 28% όλων των PDAC.<sup>89</sup> Αυτοί οι όγκοι έχουν ελαφρά υπεροχή στους άνδρες, και οι ασθενείς τείνουν να βρίσκονται στην έβδομη δεκαετία της ζωής τους. Δεδομένα από το πρόγραμμα επιτήρησης, επιδημιολογίας και τελικών αποτελεσμάτων των Ηνωμένων Πολιτειών καταδεικνύουν συνολική επίπτωση 0,49 περιστατικών ανά 100.000 άτομα. Η επίπτωση των PDAC αυξάνεται σταθερά, ωστόσο, κατά τη διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων δεκαετιών.<sup>90</sup> Οι ασθενείς με αυτούς τους καρκίνους έχουν καλύτερη συνολική επιβίωση από ό,τι εκείνοι με καρκίνο του παγκρέατος ή του απομακρυσμένου χοληδόχου πόρου.

Η αμπούλα του Vater σχηματίζεται από την ένωση του παγκρεατικού πόρου με τον κοινό χοληδόχο πόρο. Ονομάστηκε από τον Γερμανό ανατόμο Abraham Vater και συχνά συγχέεται με τον σφιγκτήρα του Oddi. Ο σφιγκτήρας είναι μια ομάδα κυκλικών μυϊκών ινών που περιβάλλουν το υποβλεννογόνο τμήμα των πόρων εγγύς της δωδεκαδακτυλικής θηλής στο σημείο εισόδου της ίδιας της αμπούλας.<sup>91</sup> Ανατομικά, η αμπούλα είναι το ορόσημο μεταξύ του πρόσθιου και του οπίσθιου εντέρου. Η επιθηλιακή επένδυση της αμπούλας και των αμέσως γύρω ιστών είναι πολύπλοκη. Το περιβάλλον δωδεκαδάκτυλο αποτελείται από εντερικό (IT) επιθήλιο με βλεννογόνα κύτταρα, ενώ η ίδια η δωδεκαδακτυλική θηλή περιέχει κύτταρα κηλίδων σε ένα φλοιοειδές επιθήλιο. Τόσο ο απομακρυσμένος χοληδόχος πόρος όσο και ο παγκρεατικός πόρος έχουν κιονοειδή, βλεννοεκκριτικά κύτταρα.<sup>92</sup> Τα αδενοκαρκινώματα μπορούν να αναπτυχθούν από οποιαδήποτε από αυτές τις επιθηλιακές επενδύσεις. Η συμπεριφορά κάθε καρκίνου διαφέρει σημαντικά. Εννοιολογικά η διάκριση αυτών των 4 επιθηλίων φαίνεται απλή. Στην πράξη, οι περισσότεροι όγκοι της περιαιμελικής περιοχής αναπτύσσονται για να συμπεριλάβουν όχι μόνο την αμπούλα αλλά και το πάγκρεας, τον άπω χοληδόχο πόρο και το δωδεκαδάκτυλο. Αυτοί οι διαφορετικοί καρκίνοι μπορούν συχνά να

διακριθούν μεταξύ τους μόνο ιστολογικά στο τελικό δείγμα που έχει αφαιρεθεί από μια έμπειρη ομάδα παθολογοανατόμων.

Οι ασθενείς με καρκίνο του Vater παρουσιάζονται με τρόπο παρόμοιο με εκείνους με παγκρεατικό καρκίνο, τα αδενοκαρκινώματα της κεφαλής του παγκρέατος και τα χολαγγειοκαρκινώματα του άπω χοληδόχου πόρου. Το κύριο παράπονο των περισσότερων ασθενών είναι ο ίκτερος.

Τα περισσότερα καρκινώματα του φύματος είναι αδενοκαρκινώματα, αλλά η ιστολογία ποικίλλει με όγκους που περιλαμβάνουν υποτύπους, όπως θηλώδη, αδενοσκληρωτικά, βλεννώδη και αδενοκαρκινώματα. Πρόσφατες μελέτες συνέβαλαν στον προσδιορισμό δύο κύριων διακριτών ιστολογικών υποτύπων αδενοκαρκινώματος με βάση το επιθήλιο προέλευσής τους: το εντερικό και το παγκρεατοχολικό.<sup>93</sup> Η εντερική ιστολογία προέρχεται από το εντερικό επιθήλιο που βρίσκεται πάνω από την αμπούλα, ωστόσο η παγκρεατοχολική ιστολογία προέρχεται από το επιθήλιο του άπω κοινού χοληδόχου πόρου και του άπω παγκρεατικού πόρου.

Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι ιστολογικοί υποτύποι διαφέρουν επίσης ως προς τη βιολογική συμπεριφορά, γεγονός που έχει επιπτώσεις στην πρόγνωση και την έκβαση. Οι διαφορετικές εκβάσεις σχετίζονται πιθανώς με τα προερχόμενα επιθήλια. Ειδικότερα, τα αδενοκαρκινώματα του αμφικοιλιακού σωλήνα με παγκρεατο-χοληφόρο ιστολογία έχουν πολύ χειρότερη έκβαση από εκείνα με εντερική ιστολογία (διάμεση συνολική επιβίωση 16 έναντι 115,5 μηνών-  $p < 0,001$  αντίστοιχα). Όταν ελέγχεται για άλλους παράγοντες κινδύνου, στους ανεγχείρητους περιληκθικούς καρκίνους, η βιολογική συμπεριφορά φαίνεται να είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης για την έκβαση των ασθενών.<sup>94</sup>

### **Αδενοκαρκίνωμα του δωδεκαδακτύλου**

Παρόλο που η πλειονότητα των αδενοκαρκινωμάτων του λεπτού εντέρου αναπτύσσεται στο δωδεκαδάκτυλο, το δωδεκαδακτυλικό αδενοκαρκίνωμα (DA) εξακολουθεί να αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% όλων των γαστρεντερικών καρκίνων.<sup>95</sup> Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι, δεδομένης της σπανιότητας της νόσου, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων. Οι πρώτες μελέτες ομαδοποιούσαν το DA με άλλους περιληκθικούς όγκους όταν συζητούσαν τις επιλογές διαχείρισής τους. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, το DA έχει ευνοϊκότερη έκβαση. Για παράδειγμα, σε σύγκριση με ορισμένες άλλες κακοήθειες της ανατομικής

αυτής περιοχής, το DA είναι πιθανότερο να επιδέχεται θεραπευτική εκτομή και έχει ευνοϊκότερη μακροπρόθεσμη έκβαση.<sup>96</sup> Ως αποτέλεσμα, οι θεραπευτικές στρατηγικές τείνουν να ευνοούν την επιθετική χειρουργική εκτομή.

Οι κακοήθειες του λεπτού εντέρου είναι σχετικά σπάνιες, καθώς αποτελούν μόνο το 2% του συνόλου των καρκίνων του γαστρεντερικού συστήματος στις Ηνωμένες Πολιτείες.<sup>97</sup> Μεταξύ των όγκων του λεπτού εντέρου, οι περισσότερες κακοήθειες προέρχονται από τον ειλεό, ακολουθούμενες από το δωδεκαδάκτυλο και τέλος από τη νήστιδα. Ενώ οι περισσότεροι όγκοι του ειλεού είναι νευροενδοκρινικής προέλευσης, το αδενοκαρκίνωμα είναι ο πιο συχνός καρκίνος του δωδεκαδακτύλου.<sup>98</sup> Σε μια μεγάλη πληθυσμιακή ανάλυση διαπιστώθηκε ότι στο δωδεκαδάκτυλο εντοπίζεται το 55,7% των αδενοκαρκινωμάτων του λεπτού εντέρου.<sup>98</sup> Η πλειονότητα των DA προκύπτει στο δεύτερο τμήμα του δωδεκαδακτύλου, ακολουθούμενο από το D3/D4, ενώ οι καρκίνοι του πρώτου τμήματος του δωδεκαδακτύλου, ιδίως του βολβού του δωδεκαδακτύλου, είναι εξαιρετικά σπάνιοι.<sup>99</sup>

Οι αιτιολογικοί παράγοντες του αδενοκαρκινώματος του δωδεκαδακτύλου δεν έχουν προσδιοριστεί με σαφήνεια. Οι διατροφικοί παράγοντες, όπως η αυξημένη πρόσληψη ψωμιού, ζυμαρικών, ζάχαρης και κόκκινου κρέατος ή η μειωμένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου, όπως και για τον καρκίνο του παχέος εντέρου.<sup>100</sup> Η κατανάλωση αλκοόλ, καφέ και η χρήση καπνού φαίνεται επίσης να αποτελούν παράγοντες κινδύνου.<sup>101</sup> Ωστόσο, η ισχύς αυτών των συσχετίσεων είναι μικρή και η πλειονότητα των περιπτώσεων DA δεν συνδέεται με κανέναν γνωστό αιτιολογικό παράγοντα. Ωστόσο, τα δωδεκαδακτυλικά αδενώματα, όπως αυτά που εμφανίζονται στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP) και στο σύνδρομο Gardner, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης DA.<sup>102</sup> Ομοίως, οι ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό πολύποδα διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο.<sup>103</sup>

Δεδομένου ότι οι ασθενείς συνήθως δεν παρουσιάζονται μέχρι οι όγκοι να αναπτυχθούν σε επαρκές μέγεθος ώστε να προκαλέσουν συμπτώματα, η διάγνωση του DA είναι δύσκολη και συχνά καθυστερεί. Όταν εμφανίζονται συμπτώματα, είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο, κόπωση, αδυναμία και απώλεια βάρους. Η αναιμία, η γαστρεντερική απόφραξη και ο ίκτερος είναι συμπτώματα που σχετίζονται με την προχωρημένη νόσο. Ο κοιλιακός πόνος είναι το πιο συ-

χνό σύμπτωμα παρουσίασης, το οποίο σχετίζεται με το 56% των περιπτώσεων.<sup>105</sup> Ως αποτέλεσμα αυτών των καθυστερήσεων στη διάγνωση, πολλές περιπτώσεις DA δεν είναι εξαιρέσιμες κατά την παρουσίαση, λόγω τοπικής και απομακρυσμένης εισβολής. Λιγότερο συχνά, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε προγράμματα διαλογής μπορεί να διαπιστωθεί ότι έχουν πρώιμο DA ή ακόμη και αδένωμα με δυσπλασία πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων.<sup>106</sup>

Δεδομένου ότι τα πρώιμα συμπτώματα είναι συνήθως ασαφή, οι περισσότεροι ασθενείς υποβάλλονται αρχικά είτε σε οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση είτε σε απεικόνιση διατομής. Η ενδοσκόπηση είναι η προτιμώμενη διαγνωστική μέθοδος, καθώς επιτρέπει την ταυτόχρονη απεικόνιση και βιοψία. Η αξιολόγηση από έμπειρο ενδοσκόπο είναι κρίσιμη, καθώς απαιτείται εξέταση ολόκληρου του δωδεκαδακτύλου. Ενώ οι βλάβες στο τρίτο ή τέταρτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου μπορεί να είναι τεχνικά δύσκολο να απεικονιστούν ενδοσκοπικά, η χρήση πολύ μακρών ενδοσκοπίων οπτικών ινών μπορεί να είναι χρήσιμη.<sup>107</sup> Οι βλάβες στο άπω δωδεκαδάκτυλο μπορεί να διαφύγουν κατά την αρχική ενδοσκοπική αξιολόγηση, με αποτέλεσμα περαιτέρω διαγνωστικές καθυστερήσεις. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην εγγύτητα των σχετικών ανατομικών δομών, όπως το φύμα του Vater. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα μπορεί να διενεργείται ταυτόχρονα για την αξιολόγηση της τοπικής επέκτασης ή της λεμφαδενοπάθειας. Επιπλέον, μπορεί να διευκολύνει τη διάγνωση των ιστών, όταν οι προσπάθειες βιοψίας από τον αυλό δεν είναι επιτυχείς. Η σειρά ανώτερου γαστρεντερικού με σκιαγραφικό από το στόμα μπορεί να διευκολύνει τον ακριβή εντοπισμό, να αξιολογήσει την απόφραξη και να αποκλείσει άλλες αιτίες των συμπτωμάτων των ασθενών. Η αξονική τομογραφία με ενίσχυση αντίθεσης είναι σημαντική για την αξιολόγηση της συμμετοχής των γειτονικών δομών, τον καθορισμό της δυνατότητας εκτομής και τον προγραμματισμό της χειρουργικής επέμβασης. Σε περιπτώσεις χωρίς επιβεβαιωμένη διάγνωση, τα ευαίσθητα αλλά μη ειδικά ακτινογραφικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν κακοήθεια, περιλαμβάνουν εξωφυτική ή ενδοτοιχωματική μάζα, κεντρική νέκρωση και εξέγκωση.<sup>108</sup> Ενώ ο ρόλος του συμβατικού κοιλιακού υπερηχογραφήματος είναι περιορισμένος, ιδίως για όγκους μεγέθους < 2 cm, οι βλάβες εμφανίζονται ως υπόηχες μάζες με ακανόνιστα όρια.<sup>108</sup>

Το αδενοκαρκίνωμα του δωδεκαδακτύλου αποτελεί έναν επιθετικό καρκίνο, αλλά σε ασθενείς με εγχειρήσιμη νόσο, η μακροπρόθεσμη έκβαση είναι καλύτερη από

ό,τι σε άλλες κακοήθειες της κεφαλής του παγκρέατος. Σε μια αναδρομική μελέτη 122 ασθενών που υποβλήθηκαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή για αδενοκαρκίνωμα του δωδεκαδακτύλου σε διάστημα 22 ετών, η δεκαετής ολική επιβίωση ήταν 41%.<sup>109</sup> Σε μια προοπτική μελέτη πληθυσμού 150 ασθενών από έξι κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση θεραπευτικής πρόθεσης για αδενοκαρκίνωμα δωδεκαδακτύλου, από το 2000 έως το 2013, βρέθηκαν ποσοστά επιβίωσης 1, 3 και 5 ετών OS 83,9%, 66,7% και 51,2%, αντίστοιχα. Η διάμεση επιβίωση χωρίς νόσο ήταν 53 μήνες.<sup>110</sup> Μια πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη υπέδειξε χειρότερα αποτελέσματα με ποσοστά 5ετούς OS 65,9%, 50,4%, 31,4% και 11,9% για τα στάδια I, II, III και IV, αντίστοιχα.<sup>111</sup> Οι ασθενείς με μεταστατική ή ανεγχείρητη νόσο έχουν διάμεση επιβίωση που κυμαίνεται από 2-8 μήνες.<sup>112, 113, 114</sup>

### Σταδιοποίηση παγκρεατικού καρκίνου

Πρακτική άσκηση AJCC	Ομαδοποίηση σκηνής	Περιγραφή σκηνής
0	Tis	Ο καρκίνος περιορίζεται στα ανώτερα στρώματα των κυττάρων του παγκρεατικού πόρου και δεν έχει εισβάλει σε βαθύτερους ιστούς. Δεν έχει εξαπλωθεί έξω από το πάγκρεας. Αυτοί οι όγκοι αναφέρονται μερικές φορές ως καρκίνωμα <i>in situ</i> (Tis).
	N0	
	M0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
IA	T1	Ο καρκίνος περιορίζεται στο πάγκρεας και δεν είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά (0,8 ίντσες) σε διάμετρο (T1).
	N0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
	M0	
IB	T2	Ο καρκίνος περιορίζεται στο πάγκρεας και είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά (0,8 ίντσες), αλλά όχι περισσότερο από 4 εκατοστά (1,6 ίντσες) σε διάμετρο (T2).
	N0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
	M0	
IIA	T3	Ο καρκίνος περιορίζεται στο πάγκρεας και έχει διάμετρο μεγαλύτερο από 4 εκατοστά (1,6 ίντσες) (T3).
	N0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
	M0	
IIB	T1	Ο καρκίνος περιορίζεται στο πάγκρεας και δεν είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά (0,8 ίντσες) σε διάμετρο (T1) <b>ΚΑΙ</b> έχει εξαπλωθεί σε όχι περισσότερους από 3 κοντινούς λεμφαδένες (N1).
	N1	
	M0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες τοποθεσίες (M0).
	T2	Ο καρκίνος περιορίζεται στο πάγκρεας και είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά (0,8 ίντσες), αλλά όχι περισσότερο από 4 εκατοστά (1,6 ίντσες) κατά μήκος (T2), <b>ΚΑΙ</b> έχει εξαπλωθεί σε όχι περισσότερους από 3 κοντινούς λεμφαδένες (N1).
	N1	
	M0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες τοποθεσίες (M0).
	T3	Ο καρκίνος περιορίζεται στο πάγκρεας και έχει διάμετρο μεγαλύτερο από 4 εκατοστά (1,6 ίντσες) (T3) <b>ΚΑΙ</b> έχει εξαπλωθεί σε όχι περισσότερους από 3 κοντινούς λεμφαδένες (N1).
	N1	
	M0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες τοποθεσίες (M0).

III	T1	Ο καρκίνος περιορίζεται στο πάγκρεας και δεν είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά (0,8 ίντσες) σε πλάτος (T1) <b>ΚΑΙ</b> έχει εξαπλωθεί σε 4 ή περισσότερους κοντινούς λεμφαδένες (N2).
	N2	
	M0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες τοποθεσίες (M0).
	H	
III	T2	Ο καρκίνος περιορίζεται στο πάγκρεας και είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά (0,8 ίντσες), αλλά όχι περισσότερο από 4 εκατοστά (1,6 ίντσες) κατά μήκος (T2), <b>ΚΑΙ</b> έχει εξαπλωθεί σε 4 ή περισσότερους κοντινούς λεμφαδένες (N2).
	N2	
	M0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες τοποθεσίες (M0).
	H	
III	T3	Ο καρκίνος περιορίζεται στο πάγκρεας και είναι μεγαλύτερος από 4 εκατοστά (1,6 ίντσες) σε διάμετρο (T3) <b>ΚΑΙ</b> έχει εξαπλωθεί σε 4 ή περισσότερους κοντινούς λεμφαδένες (N2).
	N2	
	M0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες τοποθεσίες (M0).
	H	
IV	T4	Ο καρκίνος αναπτύσσεται έξω από το πάγκρεας και στα κοντινά μεγάλα αιμοφόρα αγγεία (T4). Ο καρκίνος μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή να μην έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (Οποιοδήποτε N).
	Οποιοδήποτε N	
	M0	Δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες τοποθεσίες (M0).
IV	Οποιοδήποτε T	Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα σημεία όπως το ήπαρ, το περιτόναιο (η επένδυση της κοιλιακής κοιλότητας), οι πνεύμονες ή τα οστά (M1). Μπορεί να είναι οποιοδήποτε μεγέθους (Οποιοδήποτε T) και μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή όχι σε κοντινούς λεμφαδένες (Οποιοδήποτε N).
	Οποιοδήποτε N	
	M1	

## 2.4 Θεραπεία για νεοπλάσματα της κεφαλής του παγκρέατος

Η χειρουργική επέμβαση θεωρείται η μόνη δυνητική θεραπευτική αγωγή που μπορεί να λάβει χώρα στην περίπτωση του παγκρεατικού καρκίνου, εφόσον αυτός είναι χειρουργήσιμος. Ωστόσο ακόμη και μετά τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης, τα αποτελέσματα συμβάλλουν μόνο σε μια διάμεση επιβίωση της τάξεως από 15 μήνες έως 5 έτη, λόγω του γεγονότος ότι παρατηρείται υψηλό ποσοστό συχνότητας τοπικών, αλλά και μακρινών υποτροπών στη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου. Κατά συνέπεια, σε περίπτωση που πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση, αυτή θα πρέπει να ενταχθεί σε ένα γενικότερο πλαίσιο πολυτροπικής θεραπείας, που να περιλαμβάνει και τη διενέργεια παράλληλων θεραπειών για τη βοήθεια του ασθενή. Έχει διαπιστωθεί ότι ο συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης και επικουρικής χημειοθεραπείας αυξάνει τον μέσο όρο επιβίωσης του ασθενούς. Συνάμα έχει διαπιστωθεί ότι η περιεγχειρητική και βασική περίθαλψη βοηθά να περιοριστούν οι επιπλοκές από τις παγκρεατικές εκτομές, αν και αρκετοί επιστήμονες τονίζουν ότι πρέπει να βελτιωθούν οι επιλογές των χειρουργικών μεθόδων και να μειωθούν οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, προκειμένου να βελτιωθεί το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος.

Η χειρουργική επέμβαση είναι η διαδικασία Whipple (παγκρεατικοδωδεκαδεκτομή), κατά τη διάρκεια της οποίας ο χειρουργός προβαίνει στην αφαίρεση της κεφαλής του παγκρέατος και σε κάποιες περιπτώσεις και του παγκρεατικού σώματος, τμημάτων του στομάχου και του λεπτού εντέρου, μερικών μερών της χοληδόχου κύστης και του κοινού χοληδόχου πόρου. Ακολουθεί επανασύνδεση των υπολοίπων οργάνων με τέτοιο τρόπο που να επιτρέπουν την πέψη του ασθενούς. Πρόκειται για ιδιαίτερη δύσκολη και περίπλοκη χειρουργική επέμβαση, ωστόσο επιφέρει πολύ καλά αποτελέσματα.

Όταν ο καρκίνος του παγκρέατος είναι τοπικά προχωρημένος, η χειρουργική επέμβαση δεν έχει τη δυνατότητα αφαίρεσης ολόκληρου του όγκου. Στην περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση δεν συμβάλλει στην ολοκληρωτική αφαίρεση του όγκου, αλλά μόνο σε τμήμα του, έχει διαπιστωθεί ότι δεν λειτουργεί βοηθητικά ως προς την αντιμετώπιση της νόσου. Στην περίπτωση του μεταστατικού καρκίνου του παγκρέατος, πραγματοποιείται χειρουργική επέμβαση, μόνο στην περίπτωση που επιδιώκεται να ελεγχθούν τα συμπτώματα, όπως, για παράδειγμα, ο πόνος, ο ίκτερος, η απόφραξη της γαστρικής οδού.



Εκτός από τη χειρουργική επέμβαση, η επικουρική θεραπεία κατά τη μετεγχειρητική περίοδο αποσκοπεί να περιορίσει τις μικροσκοπικές εναποθέσεις των καρκινικών όγκων, οι οποίες σε περίπτωση που δεν αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά, μπορεί να οδηγήσουν σε υποτροπή του ασθενούς, ακόμη και στον θάνατο. Είναι σύνηθες, παράλληλα με τη χειρουργική επέμβαση, ο ασθενής να υποβάλλεται σε χημειοθεραπείες ή ακτινοθεραπεία, ή και σε συνδυασμό των δύο, προκειμένου να συρρικνωθεί ο παγκρεατικός καρκίνος πριν από τη χειρουργική επέμβαση και να βελτιωθούν οι πιθανότητες εκτομής ή, επίσης, να αποτραπεί ή επιτραπεί να καθυστερήσει η επιστροφή του καρκίνου του παγκρέατος, μετά από τη διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης.

Τέλος, η παρηγορητική φροντίδα ακολουθείται στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει δυνατότητα άλλης αντιμετώπισης του καρκίνου του παγκρέατος, έχοντας ως απώτερο στόχο να βελτιώσει όσο το δυνατόν τη σωματική και ψυχοκοινωνική ευημερία των ασθενών για όσο καιρό παραμένουν στη ζωή. Η παρηγορητική φροντίδα βοηθά για να ελεγχθούν τα συμπτώματα της νόσου, να ανακουφιστεί ο ασθενής από την πιθανή δυσφορία που νιώθει, να ενισχυθούν οι προγνωστικές συζητήσεις, να κατανοηθεί η ασθένεια, η ενίσχυση των ασθενών να σκεφθούν τις προσωπικές τους αξίες και να προγραμματίσουν τη μελλοντική ιατρική περίθαλψή τους.

#### *Παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομή – Whipple*

Η παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομή είναι μια πολύπλοκη, υψηλού ρίσκου επέμβαση. Σε εξειδικευμένα κέντρα παγκρέατος αναφέρεται ότι η μέσος χρόνος της επέμβασης διαρκεί περίπου 5,5 ώρες και η μέση απώλεια αίματος είναι περίπου 350ml, ενώ το ποσοστό διεγχειρητικής θνητότητας είναι μικρότερο του 2%.

Για μια χειρουργική επέμβαση που είναι εξαιρετικά περίπλοκη, η ιστορία που κρύβεται πίσω από αυτήν είναι εξίσου αξιόλογη. Η ιστορία της παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομής εκτείνεται από τα τέλη του 19ου αιώνα, με τη δυσοίωνα απαγορευτική θνησιμότητα έως το σημερινό της στάδιο, όπου η θνησιμότητα έχει μειωθεί σε λιγότερο από 2%.<sup>115</sup> Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τα κέντρα υψηλού όγκου, τα οποία έχουν σημαντικά χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τα κέντρα χαμηλού όγκου.<sup>116</sup> Η ωρίμανση της επέμβασης, που σήμερα ονομάζουμε παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομή, διανθίστηκε από τη συμμετοχή αρκετών γιγάντων της χειρουργικής κληρονομιάς. Αυτή η εξαιρετικά απαιτητική διαδικασία απαιτεί το υψηλότερο επίπεδο χειρουργικής εκπαίδευ-

σης και άριστες τεχνικές δεξιότητες. Τα άριστα αποτελέσματα στο πρόσφατο παρελθόν έχουν διαλύσει με μεγάλη επιτυχία τον μηδενισμό που είχε συνδεθεί με τη διαδικασία αυτή στις δεκαετίες του 1960 και του 1970. Αυτό έχει οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των κέντρων και των χειρουργών που εκτελούν καθημερινά παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομές. Η παρούσα ανασκόπηση καταγράφει το ιστορικό της έναρξης και της ωρίμανσης της διαδικασίας. Αν και δεν είναι απολύτως περιεκτική, η ανασκόπηση επιχειρεί να αναδείξει ορισμένες από τις πρώτες παρανοήσεις, τα αρχικά ορόσημα και να αφηγηθεί τη ζωή και τη συμβολή ορισμένων από τους βασικούς χειρουργούς.

#### *Ιστορική αναδρομή*

Οι άοκνες προσπάθειες των χειρουργών του 19ου και των αρχών του 20ού αιώνα οδήγησαν στην καλύτερη κατανόηση διαφόρων ανατομικών και φυσιολογικών δογμάτων που επικρατούσαν εκείνη την εποχή. Μία από τις πρώτες λανθασμένες αντιλήψεις ήταν η πεποίθηση ότι το δωδεκαδάκτυλο ήταν απαραίτητο για την ανθρώπινη επιβίωση, γεγονός που μπορεί να αποκλείει την πλήρη αφαίρεσή του. Ο Desjardins (το 1907) και ο Saue (1908) ήταν οι πρώτοι χειρουργοί που ανέφεραν τη δυνατότητα εκτέλεσης δωδεκαδακτυλοεκτομής, αν και επιχειρήθηκε μόνο σε ανθρώπινα πτώματα. Οι προσπάθειες των Dragstedt και συν. (1918) απέδειξαν περαιτέρω ότι η ολική δωδεκαδακτυλοεκτομή ήταν συμβατή με την επιβίωση σε σκύλους. Μέχρι τη μελέτη του Dragstedt, εκτελούνταν μόνο μερικές δωδεκαδακτυλικές εκτομές. Περίπου δύο δεκαετίες αργότερα, το 1935, ο Whipple και συν. πραγματοποίησαν την πρώτη αναφερόμενη ολική δωδεκαδακτυλοεκτομή ως μέρος της διαδικασίας δύο σταδίων.<sup>117</sup>

Το ζήτημα του τρόπου παροχέτευσης του παγκρεατικού υγρού αποτέλεσε από την αρχή πηγή σημαντικών συζητήσεων. Αρχικά θεωρήθηκε ότι η ροή του παγκρεατικού χυμού ήταν απαραίτητη για την επιβίωση και ότι οι προσπάθειες διακοπής της συνέχειας μπορεί να οδηγήσουν σε καταστροφικές συνέπειες. Ωστόσο, μεταγενέστερες εργασίες αποκάλυψαν ότι η ροή του παγκρεατικού χυμού δεν ήταν απαραίτητη για την επιβίωση. Ταυτόχρονα θεωρήθηκε λανθασμένα ότι ο παγκρεατικός πόρος μπορούσε να απολινωθεί μόνιμα χωρίς δυσμενείς συνέπειες. Στην πραγματικότητα, το 1935 ο Whipple πρότεινε ότι οι προσπάθειες αποκατάστασης της συνέχειας μεταξύ του παγκρεατικού πόρου και του εντέρου θα ακολουθούσαν από καταδίκη που θα προέκυπτε από την ενεργοποίηση των παγκρεατικών ζυμώσεων από τον δωδεκαδακτυλικό

χυμό, η οποία μπορεί στη συνέχεια να θέσει σε κίνδυνο οποιαδήποτε αναστόμωση (ιδιαίτερα στους ανθρώπους όπου το οπίσθιο δωδεκαδάκτυλο στερείται περιτοναίου). Δυστυχώς, η απολίνωση του παγκρεατικού πόρου οδήγησε σε υπερβολικά υψηλή συχνότητα εμφάνισης παγκρεατικών συριγγίων. Ήδη από το 1909, οι Coffey και Kehr πρότειναν ότι το παγκρεατικό κούτσουρο θα μπορούσε να εμφυτευθεί στο άπω άκρο του εκτοπισμένου εντέρου.<sup>118</sup> Το 1941, ο Hunt προσέθεσε μια παγκρεατονησιδική αναστόμωση για να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης παγκρεατικών συριγγίων και αυτό ακολουθήθηκε και από άλλους.<sup>119</sup> Επιπλέον, τα μεταγενέστερα πειράματα του Whipple σε σκύλους στο νοσοκομείο Memorial με έναν από τους ειδικευόμενους χειρουργούς, τον John Hawk, έδειξαν ότι η παγκρεατο-νησιδική αναστόμωση είναι ασφαλής. Μετά τη διατομή του παγκρέατος σε σκύλους, ο παγκρεατικός πόρος και ο βλεννογόνο του ειλεού αναστομώθηκε με δύο μόνο μεταξωτά ράμματα. Οι αναστομώσεις εξετάστηκαν σε διαστήματα 24 ωρών και διαπιστώθηκε ότι το επιθήλιο του παγκρεατικού πόρου είχε υπερβεί τον βλεννογόνο του ειλεού, ώστε να ολοκληρωθεί η αναστόμωση σε λιγότερο από 24 ώρες. Αυτό διαίωνισε την ιδέα της επανεμφύτευσης, αντί της απολίνωσης του παγκρεατικού πόρου, για να μειωθεί η συχνότητα εμφάνισης παγκρεατικών συριγγίων.

Η αρχική συχνότητα εμφάνισης έλκων μετά από παγκρεατική χειρουργική επέμβαση έφθανε το 36% και θεωρήθηκε ότι ήταν αποτέλεσμα πολλαπλών παραγόντων, όπως η αλληλουχία των αναστομώσεων, η ανεπαρκής γαστρική εκτομή, η έλλειψη αναστολής του γαστρικού οξέος και οι συνέπειες της δωδεκαδακτυλικής εκτομής.<sup>120</sup> Η αλλαγή της γαστρικής αναστόμωσης από την πιο εγγύς στην πιο άπω, η επαρκής γαστρεκτομή και πιο πρόσφατα η επέμβαση διατήρησης του πυλωρού οδήγησαν σε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης ελκών.

Οι πρώτες προσπάθειες εκτροπής της χολής περιλάμβαναν χολοκυστογαστροστομία ή χολοκυστοεντεροστομία, λόγω της ευκολίας της διαδικασίας. Αυτό σχετιζόταν με λοιμώξεις της ανιούσας χοληφόρου οδού, ως αποτέλεσμα του γαστρικού περιεχομένου και ήταν επιρρεπές σε στένωση.

Ο δεύτερος ασθενής της πρώτης σειράς του Whipple πέθανε από χολαγγειίτιδα, ως αποτέλεσμα παλινδρόμησης γαστρικού περιεχομένου μέσω της χολοκυστογαστροστομίας, και διαπιστώθηκε στένωση της αναστόμωσης κατά τη νεκροψία. Συνεπώς, ο Whipple υποστήριξε ότι η αποκατάσταση της χολικής ροής πρέπει να γίνεται με χοληδοχονησιδική αναστόμωση και όχι με χοληδοχογαστρική.

## Ιστορικοί Σταθμοί

**1898:** Ο Codivilla πραγματοποίησε την πρώτη αναφερόμενη παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή για καρκίνωμα του παγκρέατος και αφαίρεσε τμήματα του παγκρέατος, του δωδεκαδακτύλου, του άπω στομάχου και του άπω χοληδόχου πόρου. Η συνέχεια αποκαταστάθηκε με τη χρήση γαστρο-νησιδικής και χολοκυστο-νησιδικής αναστόμωσης κατά Roux-en-Y χωρίς αναστόμωση ή σύγκλιση του παγκρεατικού κρημνού. Ο ασθενής πέθανε στις 18 ημέρες από καχεξία που προήλθε από στεατόρροια.<sup>121</sup>

**1899:** Ο Halsted<sup>13</sup> ανέφερε την πρώτη επιτυχή εκτομή για καρκίνο του Vater, με την αφαίρεση τμημάτων του δωδεκαδακτύλου και του παγκρέατος σε ασθενή που χειρουργήθηκε για πέτρες στη χολή.

**1900 και 1904:** Οι Mayo-Robson και Koerte αφαίρεσαν κυλινδρικά τμήματα του δωδεκαδακτύλου για καρκίνο του Vater, αλλά οι ασθενείς δεν επέζησαν της επέμβασης.<sup>122</sup>

**1907:** Ο Desjardins πραγματοποίησε ριζική εκτομή του δωδεκαδακτύλου και της κεφαλής του παγκρέατος σε ανθρώπινα πτώματα σε δύο στάδια. Πρότεινε επίσης την εμφύτευση ενός παγκρεατικού κολοβώματος στο έντερο.<sup>123</sup>

**1908:** Ο Sauve πραγματοποίησε επέμβαση ενός σταδίου σε πτώματα με διάφορες ιδέες για την αντιμετώπιση του παγκρεατικού κρημνού, συμπεριλαμβανομένης της συρραφής του στο κοιλιακό τραύμα για τη δημιουργία συριγγίου.

**1912:** Ο Walter Kausch επιχείρησε για πρώτη φορά την εκτομή του μεγαλύτερου μέρους του δωδεκαδακτύλου en bloc με σημαντικό τμήμα του παγκρέατος. Ως αποτέλεσμα του τρόπου σκέψης της εποχής, δεν πραγματοποίησε πλήρη δωδεκαδακτυλεκτομή και καθιέρωσε τη συνέχεια με παγκρεατοδωδεκαδακτυλοστομία.

**1914:** Η πρώτη αναφερόμενη μερική εκτομή ενός σταδίου πραγματοποιήθηκε από τον Hirschel. Αφαίρεσε τμήματα του δωδεκαδακτύλου, της αμπούλας, της κεφαλής του παγκρέατος και του κατώτερου τμήματος του κοινού χοληδόχου πόρου. Η συνέχεια δημιουργήθηκε με την επανεμφύτευση του παγκρεατικού πόρου στη δωδεκαδακτυλορραφή, την οπίσθια γαστρεντερική αναστόμωση και τη γεφύρωση του κοινού χοληδόχου πόρου προς το δωδεκαδάκτυλο με τη βοήθεια ελαστικού σωλήνα. Ο ίκτερος του ασθενούς ανακουφίστηκε και έζησε για 1 έτος.

Η αιτία θανάτου ή η τύχη του λαστιχένιου σωλήνα ήταν άγνωστη, καθώς δεν διενεργήθηκε ποτέ αυτοψία. Η επέμβαση αυτή δεν περιλάμβανε πλήρη εκτομή του δωδεκαδακτύλου ή του παγκρέατος.

**1918:** Οι Dragstedt et al. απέδειξαν πειράματα σε σκύλους ότι η ολική δωδεκαδακτυλεκτομή ήταν συμβατή με την επιβίωση.

**1922:** Ο Tenani πραγματοποίησε επιτυχή εκτομή δύο σταδίων για καρκίνωμα του Vater σε άνδρα 43 ετών. Στο πρώτο στάδιο πραγματοποίησε οπίσθια γαστρεντερική και χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση στο κατώτερο δωδεκαδάκτυλο. Κατά το δεύτερο στάδιο, αφαίρεσε τμήματα του δωδεκαδακτύλου, της κεφαλής του παγκρέατος και δημιούργησε συνέχεια με μια παγκρεατοδωδεκαδακτυλοστομία προς το κατώτερο δωδεκαδάκτυλο. Παρά τη θυελλώδη μετεγχειρητική πορεία, ο ασθενής έζησε για 3 χρόνια.

**1935:** Οι Whipple, Parsons και Mullins δημοσίευσαν την πρώτη σημαντική αναφορά τριών ασθενών από το Columbia Presbyterian Hospital της Νέας Υόρκης. Η επέμβαση δύο σταδίων περιλάμβανε ριζική εκτομή του δωδεκαδακτύλου και της κεφαλής του παγκρέατος για καρκίνο του Vater. Ο τρίτος ασθενής υποβλήθηκε σε ολική δωδεκαδακτυλεκτομή και αφαίρεση μεγάλου τμήματος της κεφαλής του παγκρέατος. Αυτή ήταν η πρώτη αναφερόμενη περίπτωση πλήρους εκτομής του δωδεκαδακτύλου και μεγάλου τμήματος της κεφαλής του παγκρέατος. Ο πρώτος ασθενής απεβίωσε εντός 30 ωρών μετά την επέμβαση, εξαιτίας των συνεπειών της αναστομωτικής διάσπασης. Ο δεύτερος και ο τρίτος ασθενής έζησαν για 9 και 24 μήνες και υπέκυψαν σε χολαγγειίτιδα και ηπατική μετάσταση, αντίστοιχα.

**1937:** Ο Nemenyi πραγματοποίησε μερική εκτομή του δωδεκαδακτύλου, παρόμοια με την προσέγγιση του Walther Kausch, αν και σε ένα στάδιο.

**1937:** Ο Brunschwig ήταν ο πρώτος που πραγματοποίησε ριζική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (δηλαδή επέμβαση δύο σταδίων, με διατήρηση του πυλωρού με πλήρη εκτομή της κεφαλής του παγκρέατος στα δεξιά της άνω μεσεντέριας φλέβας) για καρκίνωμα της κεφαλής του παγκρέατος.<sup>124</sup>

**1940:** Η βιταμίνη Κ ανακαλύπτεται από τον Δανό φυσιολόγο Henrick Dam. Ο Brinkhaus παρατήρησε ότι η βιταμίνη Κ, όταν συνδυάζεται με χολικά άλατα, μειώνει την τάση αιμορραγίας σε ικτερικούς ασθενείς.

**1940:** Η πρώτη καταγεγραμμένη επέμβαση ενός σταδίου για την πλήρη αφαίρεση της κεφαλής του παγκρέατος και ολόκληρου του δωδεκαδακτύλου από τον Whipple.

**1940:** Μη γνωρίζοντας τη διαδικασία του Whipple, οι Trimble και συν. από το νοσοκομείο Johns Hopkins πραγματοποίησαν παρόμοια ριζική εκτομή ενός σταδίου λίγες εβδομάδες μετά τον Whipple. Ο Trimble πρόσθεσε μια άπω γαστρεκτομή για να αποφύγει τη διαφυγή του δωδεκαδακτυλικού κολοβώματος.

**1940:** Ο Hunt προσέθεσε μια παγκρεατονηστιδική αναστόμωση για να αποφευχθεί η διαρροή του παγκρεατικού πόρου.

**1946:** Ο Whipple δημοσίευσε την 10ετή εμπειρία του από ριζικές εκτομές της κεφαλής του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου. Στην έκθεση αυτή πρότεινε διάφορες τροποποιήσεις της αρχικής του διαδικασίας και υποστήριξε τη διαδικασία ενός σταδίου.

**1963:** Ο Whipple δημοσιεύει τις αναμνήσεις του από τη διαδικασία που φέρει το όνομά του.<sup>125</sup>

### Εποχή William Stewart Halsted (1852-1922)

Ο William Stewart Halsted γεννήθηκε στις 23 Σεπτεμβρίου 1852 στη Νέα Υόρκη. Αφού αποφοίτησε από το Κολλέγιο στο Γέιλ (1870-1874), όπου ήταν περισσότερο γνωστός για τις αθλητικές παρά για τις μαθητικές του επιδόσεις, εισήλθε στο Κολλέγιο Ιατρών και Χειρουργών της Νέας Υόρκης το 1874. Σε αντίθεση με τις κολεγιακές του μέρες, ο Halsted διέπρεψε στην Ιατρική Σχολή και τελείωσε πρώτος στην τάξη του το 1877. Το 1889 αποδέχθηκε την πρόσκληση του φίλου του William Welch και μετακόμισε στη Βαλτιμόρη για να ενταχθεί στις τάξεις του Νοσοκομείου Johns Hopkins. Το 1892 έγινε καθηγητής χειρουργικής. Για τις επόμενες τρεις δεκαετίες μέχρι τον θάνατό του, το 1922, ο Halsted πρόσφερε πολλά στον τομέα της Χειρουργικής. Από την εφεύρεση των χειρουργικών γαντιών μέχρι τις πρωτοποριακές προσπάθειες στην αντιμετώπιση των κηλών, των ανευρυσμάτων, των καταγμάτων, των παθήσεων της χοληδόχου κύστης, του καρκίνου του μαστού, της εντερικής χειρουργικής κ.ο.κ. Υπήρξε ένας από τους πρώτους χειρουργούς που έδωσε έμφαση στις αρχές της ασφαλούς χειρουργικής, με προσοχή στην κάθε λεπτομέρεια στο χειρουργείο και στην αιμόσταση. Η σημαντικότερη συνεισφορά του ήταν η οργάνωση ενός δομημένου συστήματος εκπαίδευσης για νέους χειρουργούς, το



οποίο αποτελεί έκτοτε το πλέον αποδεκτό μοντέλο παγκοσμίως. Ο Halsted παραμένει ένα από τα λαμπρότερα αστέρια της αμερικανικής χειρουργικής.<sup>126</sup>

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1890, ο Halsted έδειξε ενδιαφέρον για την αντιμετώπιση των παθήσεων του χοληφόρου δέντρου. Είναι γνωστό ότι πραγματοποίησε μία από τις πρώτες επεμβάσεις για χολόλιθους στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 1882, στη μητέρα του. Ο Halsted είχε κάνει μεγάλα βήματα στη διαχείριση ασθενών με παθήσεις της χολής, και συνέταξε τη σειρά οκτώ ασθενών που παρουσίασε στη συνεδρίαση του Χειρουργικού Τμήματος της Ιατρικής Εταιρείας του Σάφοκ, στις 3 Μαΐου 1899. Στη σειρά αυτή, ο Halsted ανέφερε επίσης την πρώτη επιτυχή επέμβαση για την αφαίρεση καρκινώματος της αμπούλας του Vater.<sup>127</sup>

Η ασθενής ήταν μια γυναίκα 60 ετών, που παρουσιάστηκε τον Φεβρουάριο του 1898 με σημεία και συμπτώματα που παρέπεμπαν σε αποφρακτικό ίκτερο, ο οποίος θεωρήθηκε ότι ήταν αποτέλεσμα χοληδοχολιθίασης. Μεταφέρθηκε στο χειρουργείο στις 14 Φεβρουαρίου 1898, όπου: «[...] ένα επίμηκες άνοιγμα μήκους 2 εκατοστών έγινε στον κοινό πόρο. Ο πόρος διερευνήθηκε με το δάκτυλο. Φαίνεται να είναι ένας μικρός, πολύ σκληρός λίθος στην περιοχή της αμπούλας. Για να προσδιοριστεί η φύση αυτού του σώματος, έγινε τομή μέσω του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου. Δεν ανακαλύφθηκε αδενική μετάσταση. Το σώμα που έμοιαζε με πέτρα αποδείχτηκε, όπως φοβόταν, καρκίνωμα της θηλής».

Συνέχισε να περιγράφει την αφαίρεση, σύμφωνα με τη νέα του αντίληψη για την ομαλή εξάπλωση του καρκίνου και την en bloc αφαίρεσή του – «για να δοθεί στην ανάπτυξη ένα ευρύ περιθώριο, ένα μεγάλο κομμάτι του δωδεκαδακτύλου αφαιρέθηκε, ένα κομμάτι σε σχήμα σφήνας με την κορυφή στο μεσεντέριο όριο του εντέρου. Περίπου τρία τέταρτα της ίντσας του κοινού πόρου και ένα μικρότερο κομμάτι του παγκρεατικού πόρου αφαιρέθηκαν». Ο ασθενής τα πήγε καλά και υποβλήθηκε σε δεύτερη επέμβαση, στις 5 Μαΐου 1898, για την κατάλληλη αποχέτευση με τη μορφή χολοκυστοδωδεκαδακτυλοστομίας και κυστοδωδεκαδακτυλοστομίας. Ο ασθενής πήρε εξιτήριο στις 9 Ιουνίου 1898, για να παρουσιαστεί ξανά στις αρχές του φθινοπώρου του ίδιου έτους. Κατά τη στιγμή της παρουσίας, ήταν πολύ άρρωστη για να χειρουργηθεί και πέθανε μέσα σε λίγες εβδομάδες. Κατά τη νεκροψία διαπιστώθηκε ότι το καρκίνωμα είχε υποτροπιάσει στην κεφαλή του παγκρέατος και στο δωδεκαδάκτυλο, κλείνοντας τον κοινό πόρο και παρεμποδίζοντας την τέλεια δράση της χολοκυστοεντεροστομίας ή

της κυστικοεντεροστομίας. Παρόλο που παραδέχθηκε ότι τα αποτελέσματα σε αυτήν την ασθενή δεν ήταν ενθαρρυντικά, αυτό ήταν ένα σημαντικό ορόσημο που άνοιξε τον δρόμο για άλλους πρωτοπόρους χειρουργούς.<sup>128</sup>

Τραγική ειρωνεία, ο Halsted πέθανε στην πραγματικότητα από επιπλοκές που σχετίζονταν με τη χοληδοχολιθίαση – την ίδια ασθένεια που με τόση γενναιότητα αντιμετώπισε σε τόσους πολλούς ασθενείς. Το 1919, ο Halsted υποβλήθηκε σε χολοκυστεκτομή που πραγματοποίησε ένας από τους πρώην μαθητές του, ο Richard Follis.<sup>129</sup> Το 1922 εμφάνισε χοληδοχολιθίαση, για την οποία χειρουργήθηκε και πάλι από τους μαθητές του, Heuer και Mont Reid.<sup>130</sup> Εφάρμοσαν τις ίδιες αρχές που είχε υποστηρίξει ο Halsted. Παρά τις προσπάθειες, στις 7 Σεπτεμβρίου 1922 πέθανε από γαστρεντερική αιμορραγία και πνευμονία κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.

### **Εποχή Walther Carl Eduard Kausch (1867-1928)**

Ο Walther Kausch γεννήθηκε το 1867 στην Καινιξβέργη. Η ιατρική του σταδιοδρομία ξεκίνησε το 1890 στον τομέα της ψυχιατρικής και συνεχίστηκε έως το 1892, όταν, υπό την επιρροή του Bernhard Naunyan, άλλαξε κλάδο και πέρασε στη χειρουργική. Το 1896, μετά την επιμονή του Naunyan, πήγε στο Μπρεσλάου για να εργαστεί υπό τον Johannes von Mikulicz-Radecki. Παρόλο που προσελήφθη με την ιδιότητα του παθολόγου, σε δύο χρόνια έγινε καθηγητής χειρουργικής και δημοσίευσε την εμβληματική εργασία για τις καλοήθεις παθήσεις του στομάχου, *The Functional Outcomes of Operations on the stomach for benign diseases (Τα λειτουργικά αποτελέσματα των επεμβάσεων στο στομάχι για καλοήθεις παθήσεις)*. Κατά τη διάρκεια της σταδιοδρομίας του στο Στρασβούργο, το Μπρεσλάου και το Βερολίνο, δημοσίευσε περισσότερα από 150 άρθρα σε περιοδικά, συμπεριλαμβανομένων των θεμελιωδών εργασιών του για την πρώτη παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή.<sup>131</sup> Κατά τη στιγμή της πρώτης του επέμβασης, το 1909, υπήρχαν μόνο τρεις προηγούμενες αναφορές (Halsted, Koerte και Mayo) που περιέγραφαν την αντιμετώπιση του καρκινώματος του φύματος του Vater και καμία δεν ήταν πλήρης ως προς την έκταση της εκτομής. Ο Kausch είχε παρατηρήσει εκνευρισμένος ότι μόνο λίγοι κατανοούσαν αρκετά καλά την επέμβαση, και συνέχισε περιγράφοντας τη δική του διαδικασία:

«Άνδρας 49 ετών, Ernst G Kurativ, ταχυδρόμος, παρουσιάστηκε με ίκτερο επί 6 εβδομάδες και απώλεια βάρους 17 κιλά



Πρώτη επέμβαση: 15 Ιουνίου 1909

Κατά τη δωδεκαδακτυλική ψηλάφηση, αισθάνθηκα ένα εξόγκωμα μεγέθους φασολιού στη θηλή, το οποίο προφανώς δεν ήταν χολόλιθος. Δεν υπήρχαν ενδείξεις μεταστατικής νόσου. Πραγματοποιήθηκε χολοκυστοεντεροστομία. Ο ίκτερος βελτιώνεται και ο ασθενής κερδίζει βάρος ½ κιλό.

Δεύτερη επέμβαση: 21 Αυγούστου 1909

Οι συμφύσεις από την προηγούμενη επέμβαση αυξάνουν τη δυσκολία. Μετά τον χειρισμό Kocher, εξακρίβωσα τη δυνατότητα εκτομής. Αφού επιβεβαίωσα ότι ήταν εξαιρέσιμος, προχώρησα σε διαμόρφωση γαστρεντερικής αναστόμωσης, κλείσιμο του πυλωρού, εκτομή του δωδεκαδακτύλου και τμήματος της κεφαλής του παγκρέατος μεγέθους καρδιού, απολίνωση του χοληδόχου και συρραφή του κομμένου άκρου του δωδεκαδακτύλου με το πάγκρεας».

Στη συνέχεια περιέγραψε τις διάφορες μεθόδους αποκατάστασης της εντερικής συνέχειας. Η διαδικασία αυτή διήρκεσε λιγότερο από 4 ώρες με ελάχιστη τεκμηριωμένη απώλεια αίματος. Ο ασθενής επανεξετάστηκε στις 12 Σεπτεμβρίου 1909 και διαπιστώθηκε ότι είχε πάρει βάρος 2½ κιλά.

Η επέμβαση αυτή αποτέλεσε άλλο ένα σημαντικό ορόσημο. Ορισμένοι εξακολουθούν να θεωρούν ότι η κατάλληλη ονομασία για την επέμβαση Whipple θα έπρεπε να είναι η επέμβαση Kausch-Whipple. Διότι ο Whipple περιέγραψε τη διαδικασία του μετά από άλλα 25 χρόνια. Παρά το γεγονός αυτό, η υστεροφημία δεν είναι συνδεδεμένη με το όνομα του Kausch, όπως είναι με το Halsted και το Whipple. Ο Kausch υπέστη πολλά σημαντικά προσωπικά πλήγματα μετά από αυτό το επίτευγμα. Η απώλεια του γιου του Wolfi ήταν η μεγαλύτερη. Πέθανε στις 24 Μαρτίου 1928. Παρουσιάστηκε με κοιλιακό πόνο και αυτοδιαγνώστηκε ως χολοκυστίτιδα, αν και κατά τη λαπαροτομία διαπιστώθηκε ότι ήταν αποτέλεσμα διάτρητης σκωληκοειδίτιδας. Ανάρρωνε καλά από την επέμβαση, και μάλιστα έκανε μια βόλτα στο πάρκο με τον γιο του Johannes, στις 23 Μαρτίου 1928. Δυστυχώς, το ίδιο βράδυ υπέκυψε σε μαζική πνευμονική εμβολή<sup>131</sup>.

### Εποχή Allen Oldfather Whipple (1881-1963)

Ο Allen Oldfather Whipple (Εικ. 3α) γεννήθηκε στις 2 Σεπτεμβρίου 1881 από χριστιανούς ιεραπόστολους, ενώ βρίσκονταν σε ιεραποστολή στο Αζερμπαϊτζάν που τότε ανήκε στο

Ιράν. Ο Whipple<sup>28,29</sup> φοίτησε στην Ιατρική Σχολή του Columbia College of Physicians and Surgeons της Νέας Υόρκης και έλαβε το διδακτορικό του το 1908, ενώ στη συνέχεια διορίστηκε καθηγητής το 1911. Μέσα σε 10 χρόνια ανέβηκε στη βαθμίδα του καθηγητή και αρχισυνταγματάρχη χειρουργικής του Columbia-Presbyterian Medical Center στη Νέα Υόρκη. Ήταν επικεφαλής της έδρας χειρουργικής Valentine Mott για 25 χρόνια, πριν συνταξιοδοτηθεί το 1946. Ο Whipple συνέχισε να προσφέρει μέχρι τον θάνατό του το 1963.<sup>132</sup> Αν και ο Whipple συνέβαλε στη διάγνωση και την αντιμετώπιση των ινσουλινωμάτων, θα μείνει περισσότερο στη μνήμη μας για τη διαδικασία που φέρει το όνομά του. Ο Whipple έγραψε το 1946 ότι η αφαίρεση των όγκων των νησιδιακών κυττάρων είχε καθοριστική επίδραση στην ανάπτυξη της ριζικής χειρουργικής για τους κακοήθεις όγκους του παγκρέατος. Η πρώτη του έκθεση για μια παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή δύο σταδίων ήταν μια συλλογή τριών ασθενών που παρουσιάστηκε το 1935 στη συνάντηση της Αμερικανικής Χειρουργικής Εταιρείας στη Βοστώνη. Αυτή η έκθεση του Whipple, η οποία αποτέλεσε σημαντική πρόοδο στον τομέα της Χειρουργικής, απέδειξε ότι το πάγκρεας μπορεί να χειρουργηθεί με σχετικά ασφαλή τρόπο.<sup>133</sup>

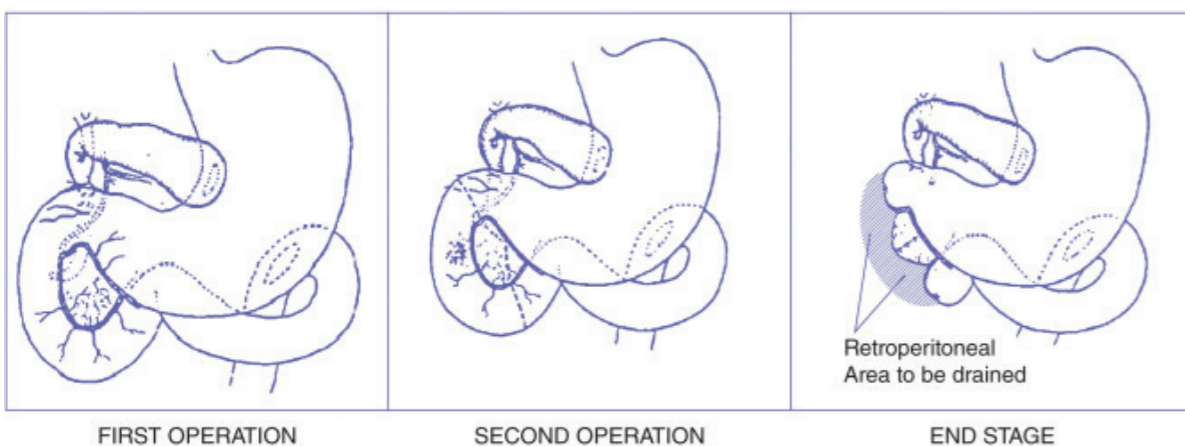
Η πρώτη επέμβαση ενός σταδίου του Whipple ήταν μια απρογραμμάτιστη επέμβαση σε ασθενή που διερευνήθηκε για έλκος πυλωρικού καναλιού. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ανακαλύπτοντας ότι στην πραγματικότητα είχε μια μάζα στην κεφαλή του παγκρέατος, ο Whipple πραγματοποίησε εκτομή της βλάβης, άπω γαστρεκτομή και χοληδόχο-δωδεκαδακτυλική αναστόμωση. Αν και σε αυτήν την ασθενή δεν πραγματοποίησε παγκρεατική αναστόμωση, σε επόμενους ασθενείς το έκανε. Η ανακάλυψη της βιταμίνης Κ και η ανάπτυξη των τραπεζών αίματος βοήθησαν να ξεπεραστούν οι τάσεις αιμορραγίας στους ικτερικούς ασθενείς. Αυτές οι εξελίξεις μαζί με τις δυσκολίες που παρουσιάστηκαν στο δεύτερο στάδιο της επέμβασης (λόγω συμφύσεων) οδήγησαν τον Whipple να υποστηρίξει τη διαδικασία ενός σταδίου. Σε μια άλλη από τις θεμελιώδεις εκθέσεις του επί του θέματος, το 1946, συνέχισε να συνοψίζει τα σημαντικά βήματα της διαδικασίας ενός σταδίου, τα οποία περιλάμβαναν (i) πλήρη εκτομή του δωδεκαδακτύλου και της κεφαλής του παγκρέατος, (ii) αποκατάσταση της παγκρεατοεντερικής συνέχειας με αναστόμωση του παγκρεατικού πόρου σε έναν βρόγχο του χοληδόχου πόρου και (iii) διενέργεια χοληδοχοεντερικής αναστόμωσης αντί της χρήσης της χοληδόχου κύστης ως αγωγού για την αποφυγή λοιμώξεων και στενώσεων των ανιούσων χοληφόρων οδών.<sup>134</sup>

Ο Whipple πραγματοποίησε 37 παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές κατά τη

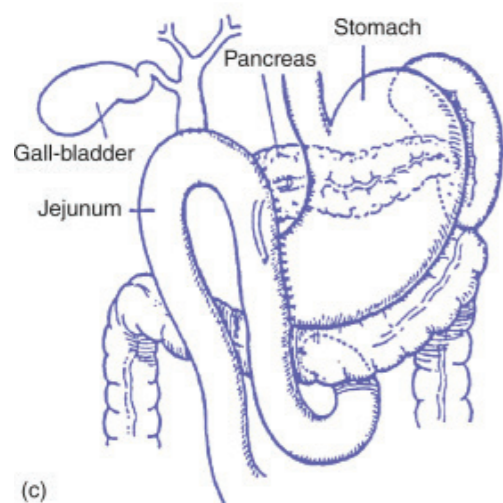
διάρκεια της καριέρας του, εκ των οποίων οι 30 αφορούσαν περιληκυθικό καρκίνωμα και οι 7 χρόνια παγκρεατίτιδα. Η συμβολή του, όχι μόνο προώθησε την αντιμετώπιση των κακοηθειών του παγκρέατος, αλλά άνοιξε επίσης τον δρόμο για σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της χειρουργικής στο σύνολό της<sup>135</sup>.



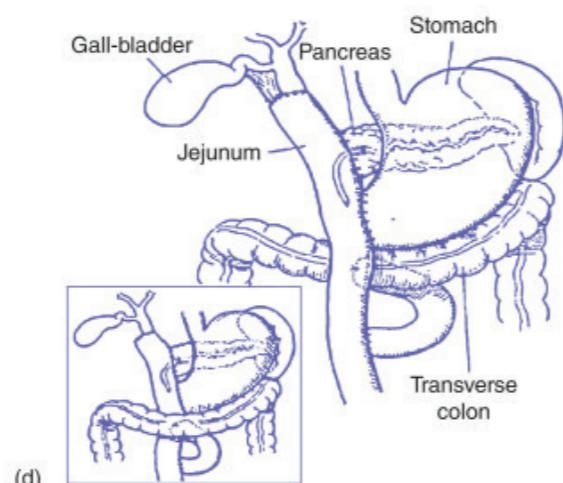
(a)



(b)



(c)



(d)

(a) Allen Oldfather Whipple (αναδημοσίευση με την άδεια του Dr. Richard J. Bing). (b) Πρώτη επέμβαση δύο σταδίων, όπως περιγράφηκε από τον Whipple στην αρχική του έκθεση το 1936. (c) Αντεκολική αναστόμωση με τον βρόχο του ειλεού σε επέμβαση ενός σταδίου 11 (Ανατύπωση με την άδεια του Elsevier. Αρχικά δημοσιεύθηκε στο Whipple AO. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82: 623-631). (d) Αντεκολική ή οπισθοκολική αναστόμωση με το κατακόρυφο σκέλος ενός εκτομημένου ειλεού σε επέμβαση ενός σταδίου 11 (Αναδημοσίευση με την άδεια του Elsevier. Αρχικά δημοσιεύθηκε στο Whipple AO. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82: 623-631)

Παλαιότερα έλεγαν ότι ο Θεός τοποθέτησε το πάγκρεας στο πίσω μέρος, καθώς δεν ήθελε να το πειράξει κανείς. Αυτοί οι τρεις γίγαντες της χειρουργικής, σε συνδυασμό με τις προσπάθειες αρκετών άλλων πρωτοπόρων χειρουργών, όχι μόνο είχαν το θάρρος να το «πειράξουν», αλλά και να αφήσουν μια κληρονομιά που έθεσε την επέμβαση στο χέρι αρκετών επίδοξων χειρουργών.

### Χειρουργικές Αρχές - Αντενδείξεις

Η αντένδειξη για την επέμβαση εξαρτάται από την παρουσία διαφόρων μεταβλητών παραγόντων. Για την καλύτερη κατανόηση των αντενδείξεων είναι εξίσου σημαντικό να κατανοήσουμε τα κριτήρια εξαιρεσιμότητας. Κλασικά, οι τρεις βαθμοί εξαιρεσιμότητας ορίζονται για το εντοπισμένο αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου ως εξαιρεσιμότητα, οριακά εξαιρεσιμότητα και μη εξαιρεσιμότητα.

#### A- Εντοπισμένο και εξαιρεσιμότητα

Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, δεν υπάρχουν ακτινογραφικές ενδείξεις παραμόρφωσης της πυλαίας φλέβας (PV) ή της άνω μεσεντέριας φλέβας (SMV), σαφή επίπεδα διατομής γύρω από τον άξονα της κοιλίας, την ηπατική αρτηρία και την άνω μεσεντέρια αρτηρία (SMA).

#### B- Οριακά εξαιρεσιμότητα

Συμμετοχή SMV-PV με παραμόρφωση, στένωση, απόφραξη, αλλά παρουσία κατάλληλων εγγύς και άπω αγγείων για ανακατασκευή. Εγκλεισμός της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας μέχρι την ηπατική αρτηρία, με εγκλεισμό μικρού τμήματος ή προσκόλληση



της ηπατικής αρτηρίας χωρίς να επεκτείνεται στον κοιλιακό άξονα. Εγκόλπωση του όγκου της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, που δεν εκτείνεται περισσότερο από 180 μοίρες της περιφέρειας του τοιχώματος του αγγείου.

### **Γ- Ανεγχείρητος για καρκίνο της κεφαλής (αντένδειξη της διαδικασίας)**

Απομακρυσμένη μετάσταση

Εγκλωβισμός της SMA από τον όγκο σε ποσοστό μεγαλύτερο των 180 μοιρών

Εμπλοκή της κοιλιακής αρτηρίας

Εμπλοκή IVC

Συμμετοχή της αορτής

Μη αναστρέψιμη απόφραξη SMV ή PV.

### **Τεχνική**

Η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (ΠΔ) πραγματοποιείται με κάθετη μέση τομή ή με αμφίπλευρη εγκάρσια υποχόνδριο τομή. Εφαρμόζεται αυτόματο άγκιστρο. Το πρώτο βήμα της παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής είναι η ενδεδειγμένη εκτίμηση της έκτασης της νόσου για τον προσδιορισμό της δυνατότητας εκτομής. Εναλλακτικά, η λαπαροσκόπηση σταδιοποίησης χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως για τον προσδιορισμό της δυνατότητας εκτομής, και μπορεί είτε να γίνει ως ξεχωριστή διαδικασία είτε να πραγματοποιηθεί ως πρώτο βήμα κατά την ΠΔ. Αξιολογείται και ψηλαφείται ολόκληρο το ήπαρ για την πιθανή παρουσία μεταστάσεων. Τυχόν ύποπτα ευρήματα στο ήπαρ, αλλά απροσδιόριστα κατά την ψηλάφηση, θα μπορούσαν να αξιολογηθούν με διεγχειρητικό υπερηχογράφημα. Οι κολοπαρειακές αύλακες και σπλαχνικές περιτοναϊκές επιφάνειες, ο σύνδεσμος του Treitz, ο σπλήνας και ολόκληρο το λεπτό και παχύ έντερο εξετάζονται για την παρουσία μεταστάσεων. Ο κοιλιακός άξονας επιθεωρείται για συμμετοχή λεμφαδένων. Οποιοδήποτε ύποπτοι λεμφαδένες, εκτός του προγραμματισμένου πεδίου εκτομής, αποστέλλονται για ταχεία βιοψία. Η ΠΔ δεν διενεργείται εάν η βιοψία είναι θετική για μεταστατικό καρκίνο. Η πύλη του ήπατος επιθεωρείται με κινητοποίηση της χοληδόχου κύστης και διατομή του κυστικού πόρου μέχρι τη συμβολή του κοινού ηπατικού και του κοινού χοληδόχου πόρου. Η ηπατική αρτηρία αξιολογείται για τυχόν παρουσία καρκινικού ιστού.

Πραγματοποιείται ο ελιγμός Kocher με ανύψωση του δωδεκαδακτύλου και της κεφαλής του παγκρέατος από το οπισθοπεριτόναιο. Ο ελιγμός Cattell-Braasch (εκτεταμένη κινητοποίηση ολόκληρου του δεξιού κόλου και του μεσεντερίου του λεπτού εντέρου) συνήθως δεν είναι απαραίτητος, εκτός από την κινητοποίηση και εκτομή της SMV ή εάν ο όγκος εκτείνεται στο 4ο τμήμα του δωδεκαδακτύλου.

Η χοληδόχος κύστη διαχωρίζεται από το ήπαρ και ο άνω κοινός ηπατικός πόρος διαιρείται κοντά στο επίπεδο της θέσης εισόδου του κυστικού πόρου. Ο εγγύς χοληδόχος πόρος αφήνεται ανοιχτός για να αποφευχθεί ο τραυματισμός από σύνθλιψη και ο άνω χοληδόχος πόρος συσφίγγεται ή συρράπτεται για να αποφευχθεί η διαρροή της χολής και των κυττάρων του όγκου. Ο χοληδόχος πόρος ανασύρεται ουραία και κινητοποιείται η πρόσθια πτυχή της πυλαίας φλέβας. Κατά τη διάρκεια αυτών των ελιγμών, οι πυλαίες δομές θα πρέπει να αξιολογούνται για αντικατάσταση της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας και θα πρέπει να προστατεύονται. Εάν ο ασθενής φαίνεται να έχει μια επικουρική δεξιά ηπατική αρτηρία και μια σημαντική εγγενή δεξιά ηπατική αρτηρία, το επικουρικό αγγείο μπορεί συχνά να απολινωθεί χωρίς συνέπειες. Η γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία απολινώνεται για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα διάβρωσης και αιμορραγίας. Ο διαχωρισμός της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας βοηθά επίσης στην αποκάλυψη της πρόσθιας επιφάνειας της πυλαίας φλέβας και διευκολύνει τον διαχωρισμό της πυλαίας φλέβας πίσω από τον παγκρεατικό αυχένα. Ο χειρουργός εντοπίζει την πυλαία φλέβα πάνω από τον αυχένα του παγκρέατος και την SMV κάτω από τον αυχένα του παγκρέατος. Η αμβλεία παρασκευή προς τα κάτω κατά μήκος της πυλαίας φλέβας αποσκοπεί στη δημιουργία ενός επιπέδου μπροστά από την πυλαία φλέβα και πίσω από τον αυχένα του παγκρέατος. Αυτό το επίπεδο είναι ζωτικής σημασίας για τη χειρουργική επέμβαση, και εάν δεν είναι δυνατόν να δημιουργηθεί ένα σαφές επίπεδο μεταξύ της πυλαίας φλέβας και του αυχένα του παγκρέατος, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να διακοπεί.

Ο εκτεταμένος ελιγμός Kocher θα πρέπει να αποκαλύψει την SMV κάτω από τον αυχένα του παγκρέατος. Η άνω μεσεντέριος φλέβα εκτείνεται πρόσθια του τρίτου τμήματος του δωδεκαδακτύλου και περιβάλλεται από λιπώδη ιστό, καθώς δέχεται κλάδους από την αγκιστροειδή απόφυση και τον αυχένα του παγκρέατος, το μείζον τόξο του στομάχου και από το εγκάρσιο μεσόκολο. Δύο τρόποι αναγνώρισης της άνω μεσεντέριας φλέβας είναι ακολουθώντας τις μέσες κολικές φλέβες μέχρι τη συμβολή τους με την άνω μεσεντέρια φλέβα ή εντοπίζοντας την πορεία της δεξιάς

γαστροεπιπλοϊκής φλέβας μέχρι το σημείο στο οποίο συναντά την άνω μεσεντέρια φλέβα αμέσως κάτω από το κάτω όριο του παγκρέατος. Το επίπεδο μπροστά από την άνω μεσεντέριο φλέβα δημιουργείται υπό άμεση όραση και η σπληνική φλέβα διατηρείται. Η συμβολή μεταξύ της πυλαίας και της άνω μεσεντερίου φλέβας πρέπει να είναι σαφώς ορατή.

Η αγγειακή εκτομή πραγματοποιείται εάν είναι απαραίτητο. Η τμηματική εκτομή της πυλαίας φλέβας ή της άνω μεσεντερίας φλέβας γίνεται συνήθως με τη βοήθεια αγγειοχειρουργών. Το αγγειακό έλλειμα μπορεί να καλυφθεί με πρωτογενή αποκατάσταση, επιθέματα ή με τη χρήση αυτόλογου μοσχεύματος (έσω σφαγίτιδα, αριστερή νεφρική φλέβα, σπληνική φλέβα ή μείζονα σαφηνή φλέβα) ή και με συνθετικό μόσχευμα (PTFE). Η αποκατεστημένη πυλαία φλέβα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά μετεγχειρητικά για τον κίνδυνο θρόμβωσης.

Πραγματοποιείται διαίρεση της δεξιάς γαστρικής και της δεξιάς γαστροεπιπλοϊκής αρτηρίας και διαίρεση του δωδεκαδακτύλου με γραμμικό συρραπτικό. Ο πυλωρός διατηρείται σε μια πυλωροδιατηρητική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, κατά την οποία ο εγγύς γαστρεντερικός σωλήνας διαιρείται 2 έως 3 εκατοστά περιφερικά από τον πυλωρό με μια συσκευή γραμμικής συρραφής. Το έλυτρο διαιρείται 15 έως 20 εκατοστά distal του συνδέσμου του Treitz και φέρεται ραχιαία των άνω μεσεντερίων αγγείων από την αριστερή προς τη δεξιά πλευρά. Μια παροχέτευση Penrose τοποθετείται κάτω από τον αυχένα του παγκρέατος στη σήραγγα που δημιουργήθηκε για να ανυψώσει τον αυχένα του παγκρέατος και να προστατεύσει την υποκείμενη πυλαία φλέβα. Στη συνέχεια, ο παγκρεατικός αυχένος διαιρείται με ηλεκτροκαυτηρίαση αφού επιβεβαιωθεί ένα ελεύθερο επίπεδο μπροστά από την πυλαία και την άνω μεσεντέριο φλέβα. Τοποθετούνται ράμματα στηρικτικά άνωθεν και κάτωθεν του υπολείμματος του παγκρέατος για να μειωθεί η αιμορραγία από τις τμηματικές παγκρεατικές αρτηρίες που διέρχονται σε αυτές τις θέσεις.

Το παρασκεύασμα παραμένει συνδεδεμένο μόνο με την αγκιστροειδή απόφυση του παγκρέατος. Διαχωρίζεται από την πυλαία φλέβα, την άνω μεσεντέριο φλέβα και την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Αυτό πραγματοποιείται με τη σειριακή σύσφιξη, διαίρεση και σύνδεση των μικρότερων κλάδων από την πυλαία και την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Το παρασκεύασμα αφαιρείται en-bloc με το όριο του παγκρεατικού αυχένα, όριο της αγκύλης και τα όρια του κοινού ηπατικού πόρου επισημαίνονται για τους

παθολογοανατόμους. Το όριο του κοινού ηπατικού πόρου και το όριο του παγκρεατικού αυχένα είναι ουσιώδη και μπορεί να αποσταλούν νωρίτερα για ανάλυση παγωμένης τομής για τον προσδιορισμό της έκτασης της περαιτέρω εκτομής. Μετά την αφαίρεση του δείγματος, τοποθετούνται μεταλλικά κλιπ στα όρια του πεδίου εκτομής για τη στόχευση της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την αποκατάσταση μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Η συνήθης ανακατασκευή περιλαμβάνει πρώτα την παγκρεατική αναστόμωση (ΠΑ), στη συνέχεια τον χοληδόχο πόρο και τέλος το δωδεκαδάκτυλο στην ίδια εντερική έλικα για την αποκατάσταση της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η ΠΑ είναι το πιο κρίσιμο βήμα στην παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή και δίνεται σχολαστική προσοχή κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας για τη μείωση της νοσηρότητας. Για την αποκατάσταση της παγκρεατικής αναστόμωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε το έντερο είτε το στομάχι. Υπάρχουν δύο τρόποι κατασκευής της ΠΑ: η αναστόμωση πόρου προς βλεννογόνο ή η τεχνική της ενσφήνωσης (invagination). Για την παγκρεατονησιδική αναστόμωση, η τεχνική πόρου με βλεννογόνο κατασκευάζεται μεταξύ του άκρου του υπολείμματος του παγκρεατικού αγωγού και της έλικας της νήστιδας οπισθοκολικά. Για την τεχνική “invagination”, ο παγκρεατικός πόρος σφηνώνεται μέσα στον εντερικό αυλό. Οι τεχνικές της παγκρεατονησιδικής αναστόμωσης είναι ποικίλες, όπως η τροποποιημένη Blumgart, η τροποποιημένη Kakita και ούτω καθεξής. Η ποικιλία αυτών των τεχνικών συμβάλλει στη βελτίωση του ποσοστού σχηματισμού παγκρεατικού συριγγίου, αλλά δεν υπάρχει μία και μόνη ανώτερη τεχνική. Η αποκατάσταση ακολουθείται στη συνέχεια από τελικοπλάγια ηπατικονησιδική αναστόμωση, η οποία εκτελείται 10 έως 15 εκ απομακρυσμένα από την παγκρεατικονησιδική αναστόμωση με μεμονωμένα συνθετικά ή/και απορροφήσιμα ράμματα σε ένα στρώμα. Η τρίτη αναστόμωση που εκτελείται είναι η γαστρονησιδική σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κλασική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με άπω γαστρεκτομή ή δωδεκαδακτυλονησιδική σε περιπτώσεις διατήρησης του πυλωρού. Αυτή η αναστόμωση εκτελείται συνήθως 10 έως 15 εκατοστά περιφερικά της ηπατικονησιδικής αναστόμωσης, πλησίον του ειλεού, διασχίζοντας το τρήμα του μεσοκόλου.

Αφού ολοκληρωθεί η αποκατάσταση, τοποθετούνται κλειστές παροχετεύσεις αναρρόφησης στον θύλακα Morrison και στην περιοχή της παγκρεατικής και χολικής αναστόμωσης. Μια νηστιδοστομία σίτισης δεν είναι συνήθως απαραίτητη και εξαρτάται από την προτίμηση του χειρουργού. Η μετεγχειρητική διαχείριση περιλαμβάνει τη

διατήρηση του ασθενούς νηστικού για την 1η ημέρα και την προώθηση με διαυγή υγρά και στη συνέχεια σταδιακά σε δίαιτα χαμηλών λιπαρών με συχνές μικρές τροφές. Το στομάχι αποσυμπιέζεται κατά τη διάρκεια της νύχτας μετά το χειρουργείο με ρινογαστρικό σωλήνα, ο οποίος συνήθως αφαιρείται το επόμενο πρωί εάν δεν υπάρχει υψηλή παροχή. Οι παροχετεύσεις αφαιρούνται σταδιακά όταν η παραγωγή είναι ελάχιστη, δεν υπάρχουν ενδείξεις παγκρεατικού συριγγίου και ο ασθενής ανέχεται μια κανονική δίαιτα.

### Επιπλοκές

Η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή εκτελείται πλέον ευρέως ως συνήθης διαδικασία για την εκτομή όγκων στην περιληκυθική περιοχή. Λόγω της προόδου των χειρουργικών εργαλείων και τεχνικών, της περιεγχειρητικής φροντίδας και της επεμβατικής ακτινολογίας, η θνητότητα αυτής της επέμβασης έχει μειωθεί δραματικά: από 20-30% στη δεκαετία του 1970 σε λιγότερο από 5% στη δεκαετία του 2000 και λιγότερο από 2% στις πιο πρόσφατες μελέτες. Αναφέρθηκε ακόμη και μηδενική θνησιμότητα σε 368 διαδοχικές ΠΔ. Σύμφωνα με την Εθνική Κλινική Βάση Δεδομένων (NCD) στην Ιαπωνία, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 2,88% σε 17.564 επεμβάσεις ΠΔ που πραγματοποιήθηκαν σε 1.311 νοσοκομεία, τα οποία περιλάμβαναν τόσο κέντρα υψηλού όσο και χαμηλού όγκου περιστατικών, μεταξύ 2011 και 2012. Διάφορες αναλύσεις δείχνουν ότι η θνησιμότητα μετά από ΠΔ είναι μειωμένη στα κέντρα υψηλού όγκου, σε σύγκριση με τα κέντρα χαμηλού όγκου περιστατικών. Στην πραγματικότητα, στη σειρά του Γενικού Νοσοκομείου της Μασαχουσέτης, η θνησιμότητα σε 1.000 διαδοχικές παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές ήταν 1,8%. Επιπλέον, ακόμη και μεταξύ των πιστοποιημένων εκπαιδευτικών ιδρυμάτων της Ιαπωνικής Εταιρείας Ηπατο-Χοληφόρο-Παγκρεατικής Χειρουργικής, διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά της θνησιμότητας 90 ημερών μετά από ΠΔ μεταξύ των ιδρυμάτων Α (1,1%), όπου πραγματοποιούνται ετησίως περισσότερες από 50 υψηλού επιπέδου παγκρεατικών επεμβάσεων, και των ιδρυμάτων Β (1,5%), όπου πραγματοποιούνται ετησίως περισσότερες από 30 υψηλού επιπέδου παγκρεατικών επεμβάσεων.

Παρά την τεράστια βελτίωση της θνησιμότητας μετά από ΠΔ, εντούτοις, η νοσηρότητα εξακολουθεί να είναι υψηλή και να φτάνει το 37-64%. Ενώ μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί πολυάριθμες αναφορές που προσδιορίζουν τους παράγοντες κιν-

δύνου των μετεγχειρητικών επιπλοκών και παρουσιάζουν επίσης νέες στρατηγικές για τη μείωση της νοσηρότητας μετά την ΠΔ, οι προσπάθειες των χειρουργών για τη βελτίωση της πρώιμης έκβασης μετά την ΠΔ συνεχίζονται. Στο Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences έχουν δημοσιευθεί, ακόμη και τα τελευταία χρόνια, αρκετές ενδιαφέρουσες εργασίες σχετικά με τις μετεγχειρητικές επιπλοκές μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή.

#### 1. Παγκρεατικό συρίγγιο (PF)

Η Διεθνής Ομάδα Μελέτης του Παγκρεατικού Συριγγίου (ISGPF) εισήγαγε το 2005 τον διεθνή ορισμό για το μετεγχειρητικό PF με διαβάθμιση της σοβαρότητας από το Α έως το C (Bassi C, et al. Surgery 2005;138:8-13), επιτρέποντας την αξιόπιστη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών χειρουργικών εμπειριών. Το 2016 επικαιροποιήθηκε το σύστημα διαβάθμισης και ο όρος «συρίγγιο» εφαρμόζεται πλέον μόνο για μετεγχειρητικά PF βαθμών Β και C (κλινικά σημαντικό PF).

Το κλινικά σημαντικό PF εξακολουθεί να αποτελεί κορυφαία επιπλοκή μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, επηρεάζοντας μεταξύ 13% και 39% των ασθενών. Αυτά τα ποσοστά PF δεν έχουν βελτιωθεί σημαντικά μεταξύ 2006 και 2014. Μόλις αναπτυχθεί PF, άλλες σοβαρές επιπλοκές όπως αιμορραγία λόγω ρήξης ψευδοανευρύσματος, λοίμωξη χειρουργικής περιοχής, σήψη και καθυστερημένη γαστρική κένωση (DGE) μπορούν να εμφανιστούν διαδοχικά.

Υπάρχουν πολλές αναφορές που επιχειρούν να προσδιορίσουν παράγοντες κινδύνου για το κλινικά σημαντικό PF. Οι παράγοντες που εμφανίστηκαν με συνέπεια μεταξύ του NCD στην Ιαπωνία και των δεδομένων από 53 ιδρύματα που συμμετείχαν στην Ιαπωνική Εταιρεία Παγκρεατικής Χειρουργικής ήταν ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI), η υψηλή βαθμολογία της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολόγων (ASA), η ταυτόχρονη αγγειακή εκτομή και ο μη παγκρεατικός καρκίνος που πιθανώς αντανάκλα τη μαλακή υφή του παγκρέατος, οι οποίοι έχουν ήδη αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου για PF μετά από ΠΔ.

Από την άλλη πλευρά, έχουν προταθεί πολλές αλλαγές στην περιεγχειρητική και διεγχειρητική διαχείριση προκειμένου να μειωθεί η εμφάνιση PF. Αυτές περιλαμβάνουν την τεχνική της αναστόμωσης, τον τρόπο χρήσης των stents του παγκρεατικού πόρου, τις συσκευές για τη διαχείριση της παροχέτευσης, την ενίσχυση της αναστόμωσης με βιολογικά στεγανωτικά, τη χρήση αναλόγου σωματοστατίνης ως αντιεκκριτικό



παράγοντα και τη διατροφική παρέμβαση. Ωστόσο, δεν έχει καθιερωθεί μέχρι στιγμής τυποποιημένη διαχείριση. Αντιθέτως, έχουν δημιουργηθεί πολλές παραλλαγές ως αποτέλεσμα. Στην πραγματικότητα, οι Macedo et al ανέφεραν ότι υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην περιεγχειρητική διαχείριση και στα πρότυπα πρακτικής που σχετίζονται με την ΠΔ σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, τύπους ιδρυμάτων και χειρουργούς. Πολλά ζητήματα βρίσκονται ακόμη υπό συζήτηση, με αποτέλεσμα να απέχει πολύ από την παγκόσμια τυποποίηση της περιεγχειρητικής και διεγχειρητικής διαχείρισης της ΠΔ, αν και, σε κάθε θεσμικό επίπεδο, φάνηκε ότι η τυποποίηση μπορεί να είναι σημαντική για τη μείωση των επιπλοκών μετά την ΠΔ.

## 2. Καθυστερημένη γαστρική κένωση (DGE)

Η DGE προκαλεί καθυστερημένη πρόσληψη από το στόμα με αποτέλεσμα τη διατροφική επιδείνωση και την παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο. Παρόλο που δεν έχουν προσδιοριστεί οι ακριβείς μηχανισμοί της DGE, προτείνονται διάφοροι πιθανοί παράγοντες που επηρεάζουν τη DGE: γαστρικές δυσρυθμίες λόγω μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου (POPF), ισχαιμία του πυλωρικού δακτυλίου και του άντρου, γαστρική ατονία που προκύπτει από την απουσία μοτιλίνης, σπασμός του πυλωρού λόγω της βαγοτομής και η συστροφή ή/και η γωνίωση της αποκατάστασης.

Για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της DGE, έχουν χρησιμοποιηθεί ορισμένες τεχνικές τροποποιήσεις, συμπεριλαμβανομένης της εκτομής του πυλωρού, της ανακατασκευής κατά Billroth II για τη δωδεκαδακτυλική/γαστρονηστιδική αναστόμωση και της εμπροσθο-κολικής ανακατασκευής για τη δωδεκαδακτυλική/γαστρονηστιδική αναστόμωση, και έχουν παρατηρηθεί ορισμένα θετικά αποτελέσματα τόσο αναδρομικά όσο και προοπτικά. Εκτός από αυτές τις τεχνικές τροποποιήσεις, πρόσφατες αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ευεργετική επίδραση της αναστόμωσης Braun στη μείωση της DGE μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Επιπλέον, μια προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη έδειξε ότι η αναστόμωση Braun θα μπορούσε να μειώσει την κλινικά σημαντική DGE (βαθμοί B και C σύμφωνα με τον ορισμό συναίνεσης της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης της Παγκρεατικής Χειρουργικής (Wente MN, et al. Surgery 2007;142:761-768)) με οριακά σημαντική και ότι η μη διενέργεια αναστόμωσης Braun ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που επηρέαζε την κλινικά σχετική DGE μετά από PPPD. Ωστόσο, ακόμη και αν υιοθετηθούν αυτές οι τεχνικές τροποποιήσεις, η DGE εξακολουθεί να παρουσιάζεται στο 3-22% των ασθενών μετά από ΠΔ.

Η DGE δεν έχει θεωρηθεί ως απειλητική για τη ζωή επιπλοκή μετά από ΠΔ. Ωστόσο, αναφέρεται ότι η DGE μπορεί να σχετίζεται με απώλεια βάρους και κακή κατάσταση διατροφής σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ΠΔ σε μακροχρόνια παρακολούθηση. Επιπλέον, οι Futagawa και συν. ανέφεραν ότι οι ασθενείς με DGE, ιδίως με DGE βαθμού C, είχαν σημαντικά φτωχή επιβίωση. Αν και η ακριβής αιτία αυτής της φτωχής επιβίωσης σε ασθενείς με DGE βαθμού C δεν έχει διευκρινιστεί, θα μπορούσε να οφείλεται στην καθυστερημένη έναρξη και τη μειωμένη σχετική ένταση της δόσης της επικουρικής χημειοθεραπείας, καθώς και στον παρατεταμένο υποσιτισμό και τη συνακόλουθη μειωμένη ανοσία.

Δεδομένου ότι η DGE είναι μια σοβαρή επιπλοκή που επηρεάζει όχι μόνο τη βραχυπρόθεσμη αλλά και τη μακροπρόθεσμη έκβαση μετά από ΠΔ, απαιτείται η διερεύνηση του υποκείμενου μηχανισμού της σε κάθε περιστατικό.

## 3. Αιμορραγία

Η αιμορραγία μετά την παγκρεατεκτομή μπορεί να είναι από ήπια έως πολύ σοβαρή. Αιμορραγία μετά την ΠΔ παρατηρείται σε λιγότερο από το 10% των ασθενών, αλλά αντιπροσωπεύει το 11-38% της θνησιμότητας μετά από ΠΔ. Μια σειρά από αγγειακές βλάβες και πηγές έχουν ενοχοποιηθεί. Η διεθνής ομάδα μελέτης της παγκρεατικής χειρουργικής έχει διαβαθμίσει την μετεγχειρητική αιμορραγία με βάση την έναρξη, την εντόπιση και την σοβαρότητα. Η πρώιμη αιμορραγία μετά την παγκρεατεκτομή είναι η αιμορραγία που εμφανίζεται εντός 24 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση. Συχνά προκαλείται από ανεπάρκεια του κολοβώματος της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας (GDA) λόγω τεχνικής αποτυχίας. Η όψιμη αιμορραγία μετά την ΠΔ εμφανίζεται περισσότερο από 24 ώρες μετά την επέμβαση. Μπορεί να προκληθεί από έλκος, αγγειακή διάβρωση από παγκρεατική διαρροή, συρίγγιο, ψευδοανεύρυσμα ή αναστομωτική διαφυγή. Η ενδοαυλική αιμορραγία μετά από παγκρεατεκτομή εκδηλώνεται ως αιματέμεση, αιμορραγία από το ρινογαστρικό σωλήνα ή μέλενα κένωση. Εξωαυλική αιμορραγία μετά από ΠΔ χαρακτηρίζεται από αιμορραγία από τις παροχετεύσεις, το κοιλιακό τραύμα ή μόνο από ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Η ενδοαυλική αιμορραγία αντιμετωπίζεται συχνά με ενδοσκόπηση, ενώ η εξωαυλική αιμορραγία με ακτινολογική παρέμβαση.

## 4. Λοίμωξη χειρουργικού τραύματος / χειρουργικού πεδίου (SSI)

Η SSI είναι μια άλλη επιπλοκή που απαντάται συχνά μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, αν και διαπιστώθηκαν εντυπωσιακές διαφορές στα ποσοστά της

SSI μεταξύ των βιβλιογραφιών, με εύρος από 10 έως 50%. Οι διαφορές αυτές μπορεί να αποδίδονται στο αν το συνολικό ποσοστό SSI αναφέρεται σε όλα τα επίπεδα SSI τομής και οργάνων/χώρων ή μόνο στην SSI τομής.

Έχουν αναφερθεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση SSI μετά από ΠΔ που περιλαμβάνουν τον υποσιτισμό, την προεγχειρητική παροχέτευση χοληφόρων (PBD), τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, τον μεγάλο χρόνο επέμβασης, τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, την ταυτόχρονη αγγειακή εκτομή και επίσης το PF.

Μεταξύ αυτών, η επίδραση της PBD στις μετεγχειρητικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της SSI μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, συζητείται εδώ και πολύ καιρό. Η παροχέτευση των χοληφόρων πραγματοποιείται για την ανακούφιση του αποφρακτικού ίκτερου, ο οποίος θα μπορούσε να οδηγήσει σε ηπατική δυσλειτουργία, πηκτικότητα και χολική λοίμωξη. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η PBD σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό νοσηρότητας και ακόμη και θνησιμότητας, ενώ άλλες μελέτες έδειξαν βελτιωμένη νοσηρότητα και χειρουργική έκβαση λόγω της αποκατάστασης της ηπατικής λειτουργίας και της κατευνασμένης φλεγμονώδους αντίδρασης. Οι Shaib και συνεργάτες έδειξαν, με βάση το σύνολο δεδομένων του American College of Surgeons-the National Surgical Quality Improvement Program, ότι η σήψη και η λοίμωξη του τραύματος παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με ενδοσκοπική PBD απ' ό,τι σε ασθενείς χωρίς PBD. Επιπλέον, η ανάπτυξη PF ήταν επίσης υψηλότερη σε ασθενείς με PBD, πιθανώς λόγω του αυξημένου κινδύνου λοίμωξης. Αντίθετα, οι Sahara και συνεργάτες ανέφεραν ότι η PBD αύξησε μόνο τον κίνδυνο λοίμωξης του τραύματος μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, αλλά δεν αύξησε τον κίνδυνο λοίμωξης οργάνου ή χώρου, σήψης, PF ή άλλων σημαντικών επιπλοκών. Η τελευταία μελέτη βασίστηκε στην εμπειρία ενός μόνο ιδρύματος, αλλά ενός κέντρου υψηλού όγκου περιστατικών. Είναι σημαντικό ότι και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι η PBD δεν επηρέασε τη θνησιμότητα μετά από ΠΔ. Παρόλο που η PBD σχετίζεται σίγουρα με λοίμωξη του τραύματος, ίσως δεν είναι απαραίτητο να διστάζουμε να εκτελούμε παροχέτευση χοληφόρων σε περιπτώσεις που απαιτείται, για παράδειγμα σε περιπτώσεις προγραμματισμένης νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας. Η SSI, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης του τραύματος, θα μπορούσε να μειωθεί με την προεγχειρητική χολική καλλιέργεια και στοχευμένη χορήγηση προφυλακτικών αντιβιοτικών. Ωστόσο, επειδή οι περισσότερες μελέτες είχαν αναδρομικό χαρακτήρα, αναγνωρίζεται η ανάγκη για τυχαιοποιημένες μελέτες υψηλής ποιότητας.

## 5. Διαρροή χολής

Διαρροή χολής από την χολοπεπτική αναστόμωση συμβαίνει σε 1 έως 3 % των περιπτώσεων και διαπιστώνεται συνήθως από την εμφάνιση χολής στο υγρό παροχέτευσης. Εάν συμβεί αυτό, η παροχέτευση πρέπει να παραμείνει στη θέση της μέχρι να σταματήσει η διαρροή. Εάν εξακολουθεί να υπάρχει όταν ο ασθενής είναι έτοιμος για εξιτήριο, ο ασθενής μπορεί να πάει στο σπίτι του με την παροχέτευση στη θέση της και να αφαιρεθεί η παροχέτευση στο ιατρείο μετά τη διακοπή της διαρροής.

## 6. Νεοεμφανιζόμενος διαβήτης

Η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή μπορεί να οδηγήσει σε νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη. Η επίπτωση εκτιμάται καλύτερα από μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 22 μελετών. Το μέσο σταθμισμένο συνολικό ποσοστό του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη μετά από ΠΔ ήταν 16% (95% CI 12 έως 20%). 6% ανέπτυξε ινσουλινοεξαρτώμενο νεοεμφανιζόμενο διαβήτη (95% CI 4 έως 10%). Ο κίνδυνος είναι ο ίδιος ανεξάρτητα από το αν η ένδειξη για τη χειρουργική επέμβαση είναι καλοήθης ή κακοήθης.

Σε μια άλλη μελέτη 50 ασθενών με διάμεση παρακολούθηση 32 μηνών, η επίπτωση νεοεμφανιζόμενης διαταραχμένης ανοχής στη γλυκόζη/σακχαρώδη διαβήτη ήταν 22 % μετά από ΠΔ και το ποσοστό του όγκου του υπολείμματος του παγκρέατος <48,8 % ήταν ανεξάρτητος παράγοντας που σχετιζόταν με νεοεμφανιζόμενο διαβήτη.

Σε μια άλλη μελέτη 403 ασθενών που παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 10 έτη, περίπου το 16,6 % ανέπτυξε διαβήτη μετά από ΠΔ. Μια προεγχειρητική HbA1c >5,4 τοις εκατό προέβλεπε νεοεμφανιζόμενο διαβήτη με σχετικό κίνδυνο 2,944.

## 7. Στένωση της παγκρεατονησιδικής αναστόμωσης

Η στένωση της παγκρεατονησιδικής αναστόμωσης (PJA) είναι μια σπάνια όψιμη επιπλοκή που εμφανίζεται κατά μέσο όρο 34 μήνες μετά την ΠΔ, αλλά μόνο στο 1,4 έως 11,4% των ασθενών, σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση. Οι περισσότεροι παρουσιάζουν συμπτώματα μεταγευματικού κοιλιακού άλγους, υποτροπιάζουσας οξείας παγκρεατίτιδας και μειωμένης παγκρεατικής λειτουργίας. Η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία ενισχυμένη με σεκρετίνη (MRCP) είναι η καλύτερη μέθοδος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Μόνο οι συμπτωματικοί ασθενείς

χρειάζονται θεραπεία, η οποία συνίσταται σε ενδοσκοπική διαστολή (με τεχνικές «ραντεβού» με υπερήχους), χειρουργική αποκατάσταση ή ολική παγκρεατεκτομή με αυτομεταμόσχευση νησιδίων (έσχατη λύση).

Εκτός από τις προαναφερθείσες μείζονες επιπλοκές, διάφοροι τύποι σοβαρών συστηματικών επιπλοκών μπορεί να εμφανιστούν μετά από ΠΔ. Προκειμένου να μειωθεί η νοσηρότητα που δεν έχει βελτιωθεί εδώ και δεκαετίες, θα πρέπει να καταβληθούν περισσότερες προσπάθειες για την κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών των επιπλοκών και για την ανάπτυξη καινοτόμων μέτρων για την πρόληψη των επιπλοκών.

### Πρόγνωση

Κατά την ανάλυση της επιβίωσης μετά από ΠΔ οι ασθενείς με καρκίνο του δωδεκαδακτύλου έχουν τη μεγαλύτερη επιβίωση στα πέντε έτη, από 22% έως 53%, σε σύγκριση με άλλους περιληκτικούς όγκους. Η πλειονότητα των κλινικών μελετών απέτυχε να καταδείξει την προγνωστική σημασία δημογραφικών παραγόντων. Ωστόσο, η εκτομή με αρνητικά περιθώρια εκτομής που διαπιστώθηκε σε περισσότερο από το 90% των ασθενών, ευνόησε σημαντικά την επιβίωση. Η επίδραση των θετικών λεμφαδένων, που εμφανίζονται στο 50% έως 65% των ασθενών, στην επιβίωση είναι αμφιλεγόμενη. Αρκετοί συγγραφείς έχουν καταδείξει κακή πρόγνωση που σχετίζεται με διηθημένους λεμφαδένες. Αντίθετα, πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να επιτευχθεί μακρά επιβίωση και με όγκους με θετικούς λεμφαδένες, υποστηρίζοντας μια επιθετική προσέγγιση όσον αφορά την εκτομή αυτών των όγκων.

Η πενταετής επιβίωση είναι επίσης ευνοϊκή σε ασθενείς με καρκίνωμα του φύματος του Vater και κυμαίνεται από 34% έως 45%, αλλά πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι φτάνει το 50%. Οι παράγοντες που είναι καθολικά αποδεκτοί και επηρεάζουν ευνοϊκά την επιβίωση είναι τα αρνητικά όρια εκτομής, που διαπιστώνονται σε ποσοστό άνω του 95% των ασθενών, και οι αρνητικοί λεμφαδένες, που απαντώνται στο 55% των ασθενών. Είναι αμφιλεγόμενο αν η διεγχειρητική μετάγγιση αίματος και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου είναι σημαντικά.

Η 5ετής επιβίωση των ασθενών με απομακρυσμένο χολαγγειοκαρκίνωμα είναι 24%. Παράγοντας που σχετίζεται με παρατεταμένη επιβίωση είναι οι αρνητικοί λεμφαδένες, που απαντώνται μόνο στο 30% των ασθενών και η καλή ή μέτρια

διαφοροποίηση του όγκου που εμφανίζεται στο 60% των όγκων που έχουν αφαιρεθεί. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι το 29% των ασθενών έχουν εισβολή στο εξωπαγκρεατικό νευρικό πλέγμα σε αντίθεση με μόλις 3% στο καρκίνωμα του Vater.

Η πρόγνωση του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος είναι από τις πιο δυσόιωνες όλων των καρκίνων, περίπου το 95% όλων των ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του παγκρέατος θα πεθάνουν εντός ενός έτους. Μετά από δυνητικά θεραπευτική εκτομή η 5ετής επιβίωση είναι 5% έως 20%, γεγονός που καθιστά τη χειρότερη επιβίωση των περιληκτικών καρκίνων. Η εξέταση της εξάπλωσης του όγκου αποκαλύπτει υψηλή συχνότητα οζώδους προσβολής (75% των ασθενών) και εισβολή στο εξωπαγκρεατικό πλέγμα που διαπιστώνεται στο 60% των ασθενών. Μετά την εκτομή, έχουν αναφερθεί πολυάριθμοι παράγοντες που βελτιώνουν την έκβαση, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους του όγκου < 2 cm, των αρνητικών λεμφαδένων, των αρνητικών ορίων εκτομής, του διπλοειδούς περιεχομένου του DNA του όγκου και του μικρότερου βαθμού γενετικής αλλοίωσης. Η επίδραση της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας συνδυασμένης μορφής είναι ακόμη ανοικτή και υπό κλινική ανάλυση.

Ένα πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με περιληκτικούς καρκίνους μετά από ΠΔ είναι η επιβεβαίωση της θέσης προέλευσης αυτών των όγκων. Στο Πανεπιστήμιο του Σικάγο και στην κλινική Mayo, αφού εξέτασαν τους επιζώντες 3 ετών με υποτιθέμενο πορογενές καρκίνωμα του παγκρέατος, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι μεταξύ 29% και 39% των όγκων δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί ότι είχαν προκύψει στο πάγκρεας. Επομένως, η λανθασμένη ταξινόμηση των όγκων δεν είναι ασυνήθιστη και θα πρέπει να προειδοποιείται ότι η τελική διάγνωση έχει μεγάλη σημασία για την έκβαση της ανάλυσης επιβίωσης μετά την ΠΔ.

Συμπερασματικά, στους περιληκτικούς όγκους, η κατάσταση των ορίων εκτομής, η κατάσταση των λεμφαδένων και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση. Η πενταετής επιβίωση είναι πιο ευνοϊκή για τους ασθενείς με καρκίνο του δωδεκαδακτύλου, ακολουθούμενη κατά φθίνουσα σειρά από του φύματος Vater, το περιφερικό χολαγγειοκαρκίνωμα και το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος.



### 3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 3.1 Σκοπός
- 3.2 Υλικά/Μέθοδοι
  - 3.2.2 Περιγραφή πληθυσμού
  - 3.2.3 Προεγχειρητικά χαρακτηριστικά
  - 3.2.4 Διεγχειρητικά χαρακτηριστικά
  - 3.2.5 Μετεγχειρητικά χαρακτηριστικά
- 3.3 Αποτελέσματα
  - 3.3.1 Ημέρες νοσηλείας - Hospitalization days
  - 3.3.2 Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) - ICU
  - 3.3.3 Ενδοκοιλιακό Απόστημα - Abscess
  - 3.3.4 Στένωση της Παγκρεατονησιδικής Αναστόμωσης - Stenosis of anastomosis
  - 3.3.5 Μετεγχειρητική Αιμορραγία - Hemorrhage
  - 3.3.6 Μετεγχειρητικό Παγκρεατικό Συρίγγιο - Post-op Pancreatic Fistula (POPF)
  - 3.3.7 Διαβάθμιση του Παγκρεατικού Συρίγγιου - Fistula Grading
  - 3.3.8 Καθυστερημένη Γαστρική Κένωση - Delayed Gastric Emptying (DGE)
  - 3.3.9 Επανεπέμβαση - Reoperation
  - 3.3.10 Clavien - Dindo classification
  - 3.3.11 Υποτροπή - Recurrence
  - 3.3.12 Επιβίωση 30 ημερών - 30-day Survival
  - 3.3.13 Διεγχειρητική θνητότητα - Peri-operative Mortality
  - 3.3.14 Θάνατος - Death

### 3.1 Σκοπός

Ανεξάρτητα από την ιστολογία του όγκου, η χειρουργική αντιμετώπιση των περιληκυθικών νεοπλασιών περιλαμβάνει παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (ΠΔ) ή επέμβαση Whipple, εκτομή λεμφαδένων, καθώς και αγγειακή αποκατάσταση, εάν είναι απαραίτητο. Η ΠΔ σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και μείζονες μετεγχειρητικές επιπλοκές, όπως η καθυστερημένη γαστρική κένωση (DGE), η οποία είναι η πιο συχνή επιπλοκή, η παγκρεατική διαρροή ή το συρίγγιο, η μετεγχειρητική αιμορραγία που απαιτεί επανεπέμβαση, εμβολή ή μετάγγιση αίματος, η διαρροή χολής και το ενδοκοιλιακό απόστημα. Τα τελευταία χρόνια, η τεχνική έχει βελτιωθεί σημαντικά και θεωρείται πλέον ασφαλέστερη επέμβαση με νοσοκομειακή θνησιμότητα <5% σε κέντρα αναφοράς.

Στην παρούσα μελέτη έχει σχεδιασθεί να μελετηθούν παράγοντες που αφορούν την περιεγχειρητική διαχείριση του ασθενούς και επιδρούν στη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα άμεσα μετεγχειρητικά (30 ημέρες) αλλά και μακροπρόθεσμα (90 ημέρες) μετά από παγκρεατεκτομή για νεοπλασμάτα του παγκρέατος. Τα θέματα που διερευνώνται είναι:

1. Παράγοντες από το ιστορικό του ασθενούς και τη νόσο του.
2. Παράγοντες χειρουργικοί.
3. Παράγοντες που σχετίζονται με την περιεγχειρητική χειρουργική και αναισθησιολογική διαχείριση.
4. Σύγκριση μιας τροποποιημένης χειρουργικής τεχνικής αποκατάστασης μετά από ΠΔ σε σύγκριση με την κλασική τεχνική ΠΔ όσον αφορά τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, ιδίως το παγκρεατικό συρίγγιο, το οποίο αποτελεί το σοβαρότερο ανεπιθύμητο συμβάν

Συνεπώς, σκοπός της μελέτης είναι ο καθορισμός μιας λίστας από παράγοντες που η ανάδειξή τους και η τροποποίησή τους διαμορφώνει την πρόγνωση μετά από παγκρεατεκτομή για νεοπλάσματα του παγκρέατος.

#### *Η τροποποιημένη τεχνική*

Η θεωρία πίσω από αυτή την προσέγγιση είναι ότι, σε περίπτωση αναστομωτικής διάσπασης, η ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων από τα χολικά άλατα και το αλκαλικό pH θα μπορούσε να αποφευχθεί με την τοποθέτηση της παγκρεατικής αναστόμωσης μακριά από τη χολή και πιο κοντά στο χαμηλό pH του γαστρικού υγρού. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι η δραστηριότητα της παγκρεατικής αμυλάσης και λιπάσης εξαρτάται από το pH της χολής και του γαστρικού υγρού. Όταν η ηπατικονησιδική αναστόμωση απομακρύνεται από τη γαστρονησιδική και την παγκρεατονησιδική αναστόμωση σε έναν σχηματισμό Roux-en-Y, τα αλκάλια από τον χοληδόχο πόρο αποστραγγίζονται μακριά από την παγκρεατονησιδική αναστόμωση και δεν μπορούν να επηρεαστούν από το pH του γαστρικού υγρού, η αύξηση του οποίου θα προκαλούσε την ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων. Αν και δεν μπορεί να αποφευχθεί πλήρως, η διάρροια από την παγκρεατονησιδική αναστόμωση, σε αυτή την περίπτωση, είναι λιγότερο επιβλαβής και ευκολότερα διαχειρίσιμη μετεγχειρητικά.

Η επέμβαση αρχίζει με αμφίπλευρη τομή Kocher. Μετά την αρχική αξιολόγηση της δυνατότητας εκτομής του όγκου, η κεφαλή του παγκρέατος, το δωδεκαδάκτυλο, η χοληδόχος κύστη και ο χοληδόχος πόρος εκτέμνονται en bloc με διατήρηση του πυλωρού. Ένας τυπικός λεμφαδενικός καθαρισμός πραγματοποιείται επίσης. Η παγκρεατο-νησιδική αναστόμωση πραγματοποιείται με οπισθοκολική, τελικο-πλάγια αναστόμωση πόρου με βλεννογόνο, χρησιμοποιώντας μια βραχεία νησιδική έλικα.

Η αναστόμωση ξεκινά με μια οπίσθια συνεχή σειρά ορομυϊκών ραμμάτων που ασφαλίζουν το έλυτρο στο πάγκρεας. Πραγματοποιείται αναστόμωση παγκρεατικού πόρου προς βλεννογόνο σε εντεροτομή 3 χιλιοστά στο έντερο, με διακοπτόμενα ράμματα. Μια δεύτερη περιφερική πρόσθια συνεχής στρώση ορομυϊκών ραμμάτων μεταξύ της νήστιδας και της παγκρεατικής κάψας ενισχύει την αναστόμωση. Στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιούμε ένα στεντ στον παγκρεατικό πόρο (μέγεθος 4F) και, εάν είναι εφικτό, μια περιτύλιξη του επιπλόου γύρω από την αναστόμωση. (Εικ. 2)

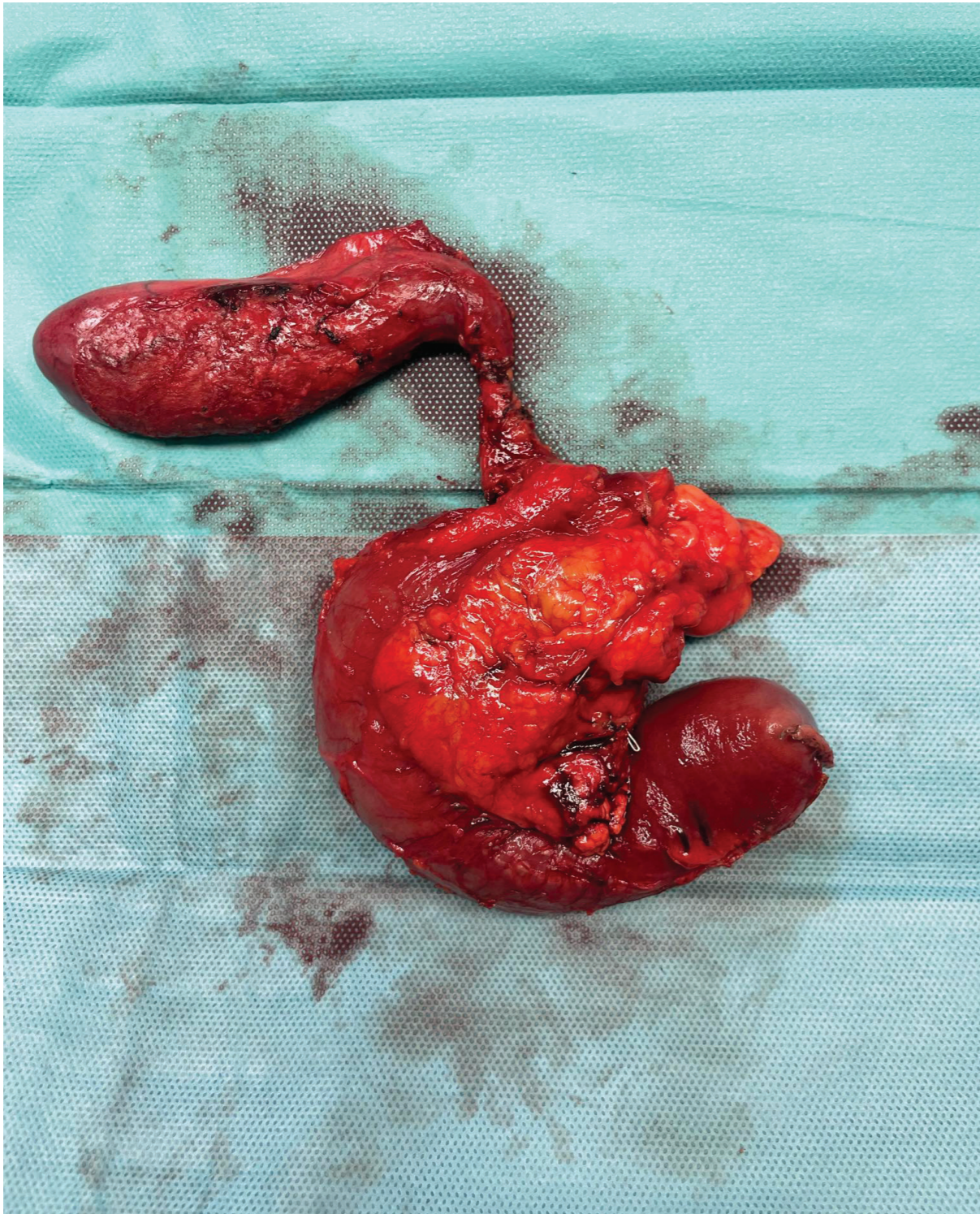
Επιπλέον, περίπου 30 εκατοστά μακρύτερα στην ίδια εντερική έλικα, μπροστά από το εγκάρσιο κόλον, το ανώτερο γαστρεντερικό ανακατασκευάζεται με τη διενέργεια μιας τελικοτελικής δωδεκαδακτυλο-νησιδικής αναστόμωσης με διατήρηση του πυλωρού, με τη χρήση 2 στρωμάτων, διακοπτόμενης ραφής. Τονίζουμε ότι πριν από την κατασκευή της αναστόμωσης πραγματοποιείται μηχανική διάταση του πυλωρού σε διάμετρο περίπου 5 εκατοστών.

Στη συνέχεια, ο χοληδόχος πόρος επανενώνεται με το άπω κύριο μακρύ σκέλος του γαστρεντερικού σωλήνα με τη διενέργεια μιας οπισθοκολικής τελικο-πλάγιας ηπατικονησιδικής αναστόμωσης με 1 στρώμα διακοπτόμενων απορροφήσιμων ραμμάτων.

Τέλος, δημιουργείται μια πλάγιο-πλάγια νησιδο-νησιδική αναστόμωση με συνεχή ραφή σε 2 στρώματα 35 εκατοστά μακρύτερα από την ηπατικο-νησιδική αναστόμωση, προκειμένου να ολοκληρωθεί η ανακατασκευή Roux-en-Y. (Εικ. 1) Παροχετεύσεις τοποθετούνται κάτω από τις αναστομώσεις (χολή/πάγκρεας) στο άνω μέρος της κοιλιακής χώρας. Η κοιλιακή χώρα κλείνεται σε ένα ενιαίο, συνεχές στρώμα.

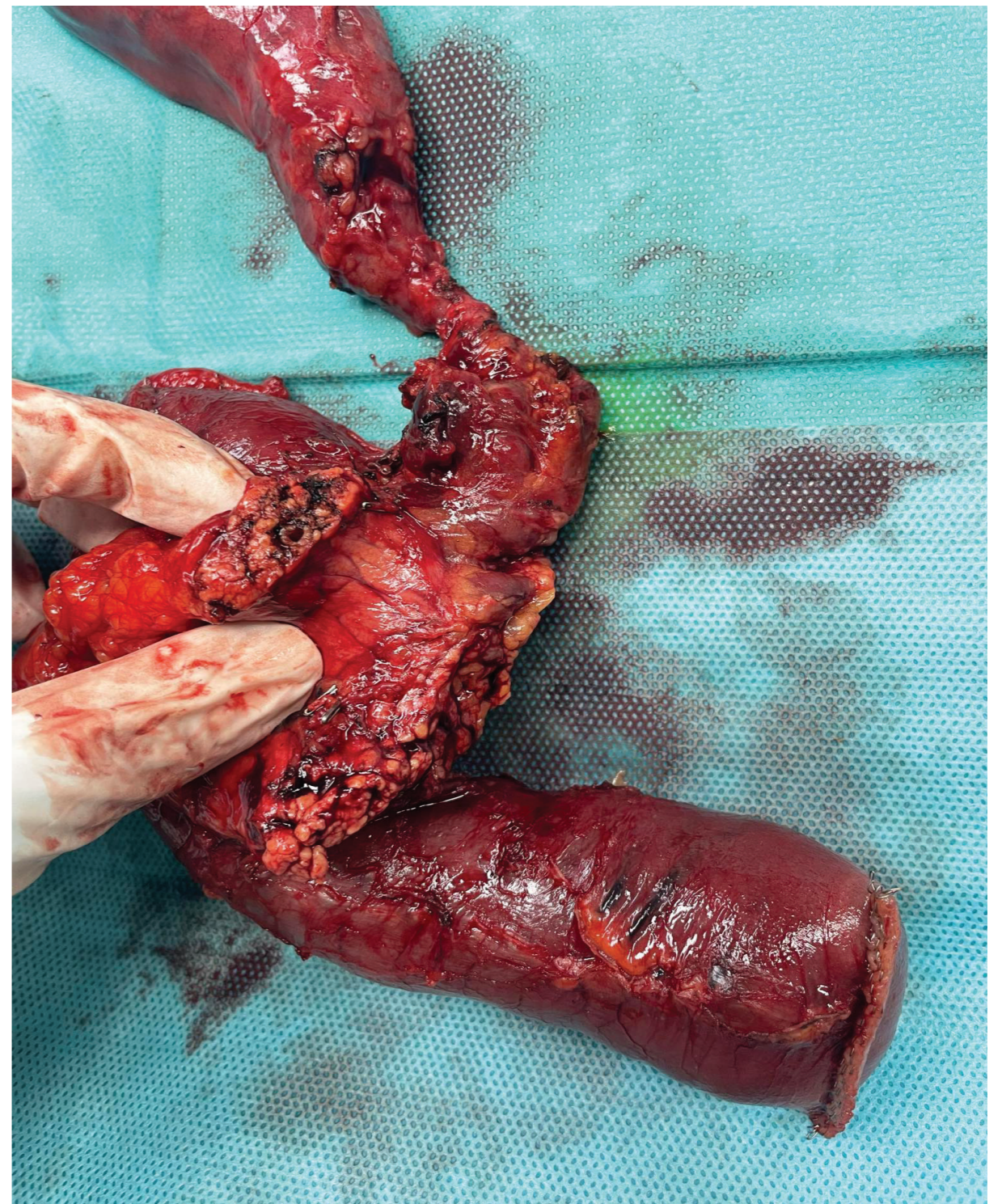


**Παρασκευήσμα Παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομής (πρόσθια όψη)**



**Εικόνα 1**

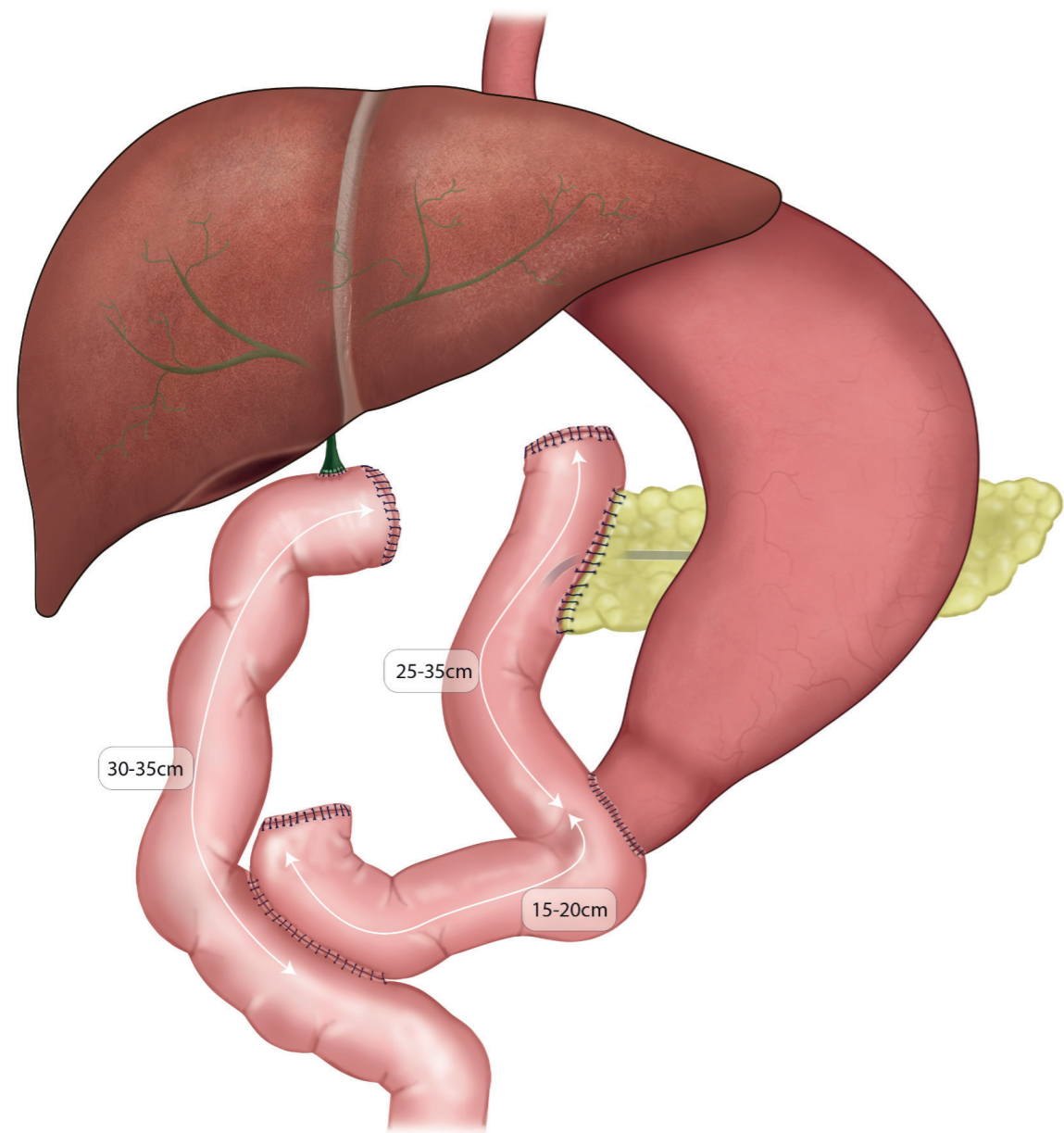
**Παρασκευήσμα Παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομής (οπίσθια όψη)**



**Εικόνα 2**

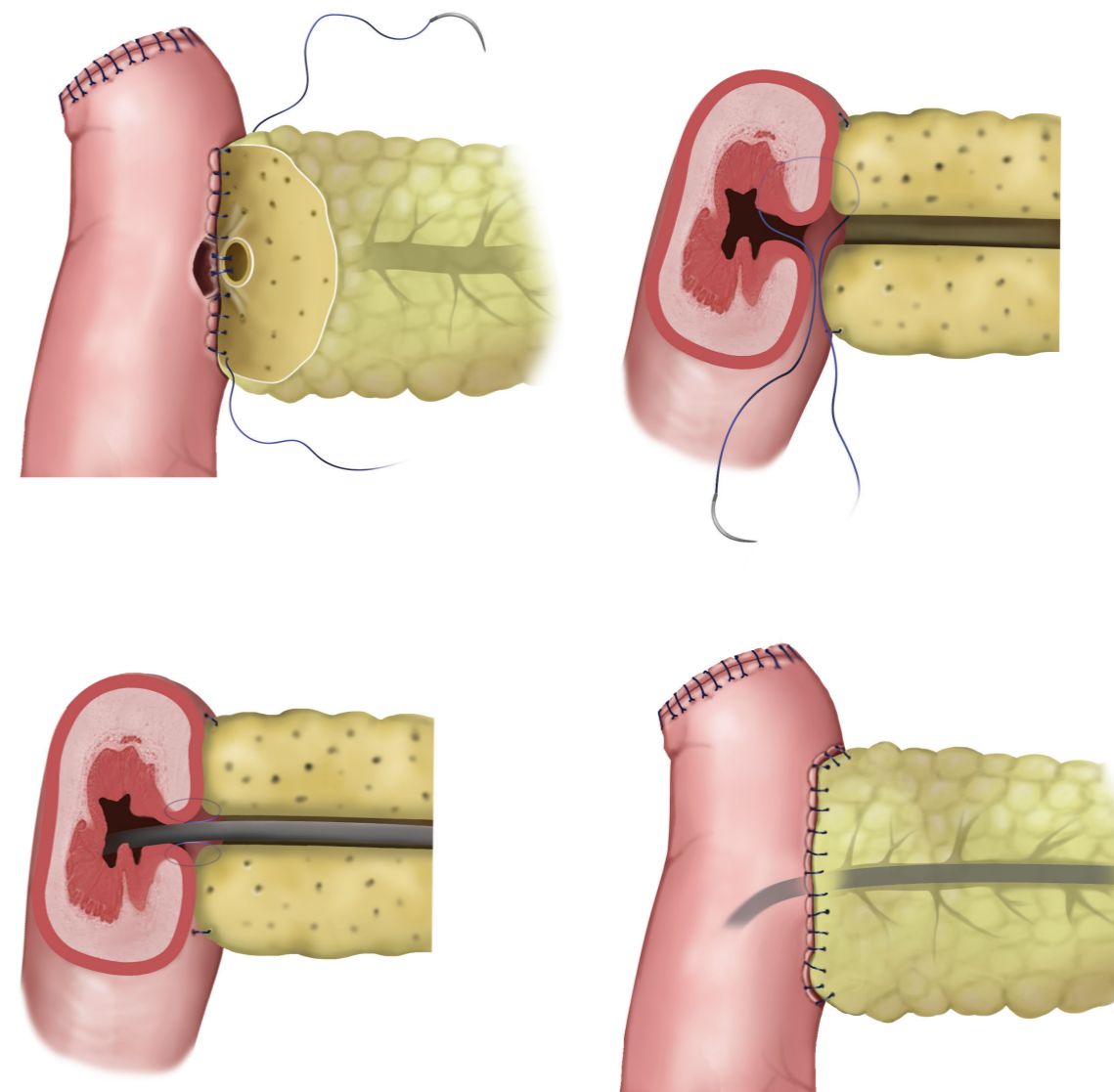


Τροποποιημένη τεχνική ανακατασκευής



**Εικόνα 3**

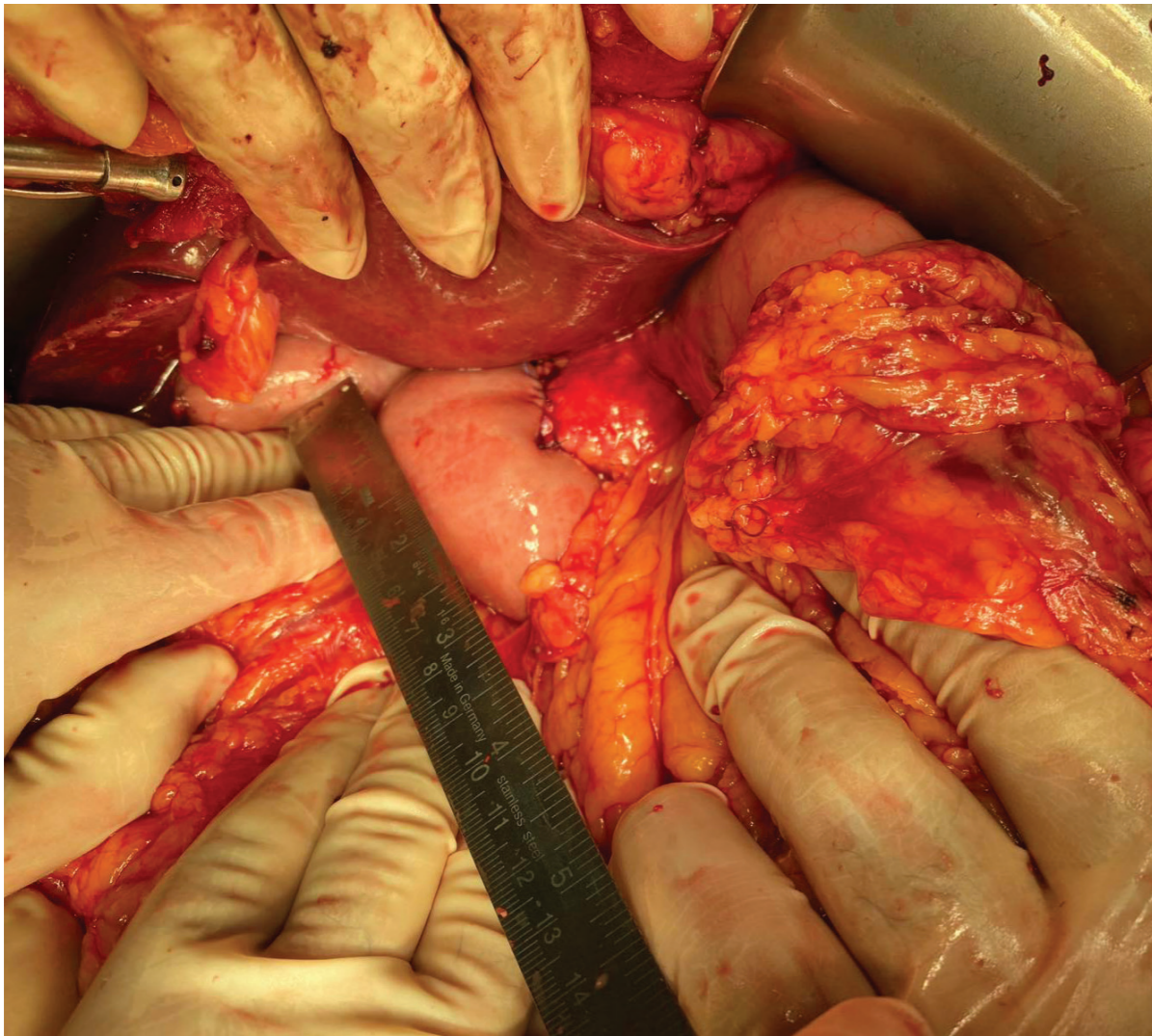
Παγκρεατονησιδική αναστόμωση (Τρόπος συρραφής και τοποθέτησης stent)



**Εικόνα 4**

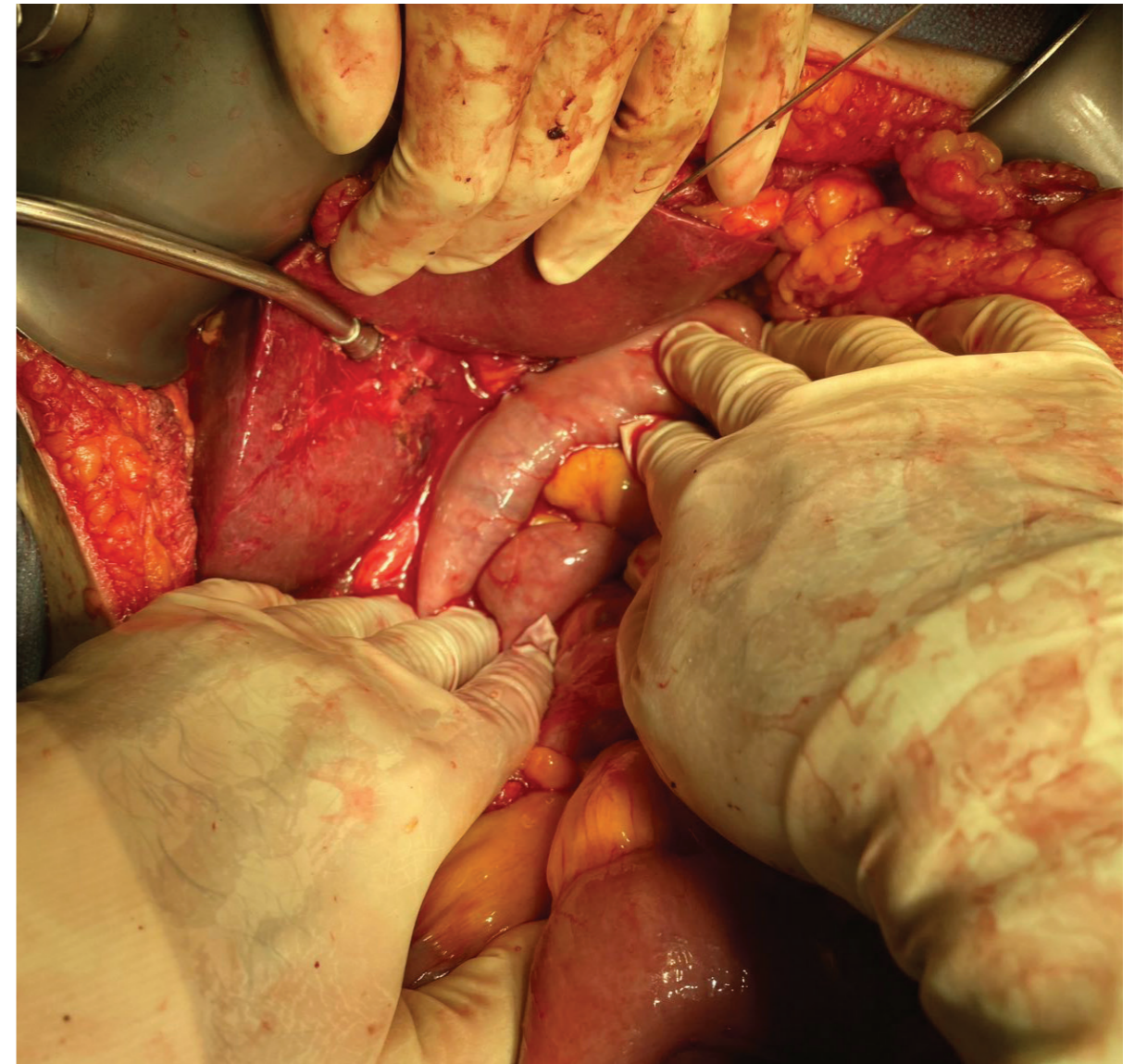


**Παγκρεατονηστιδική αναστόμωση**



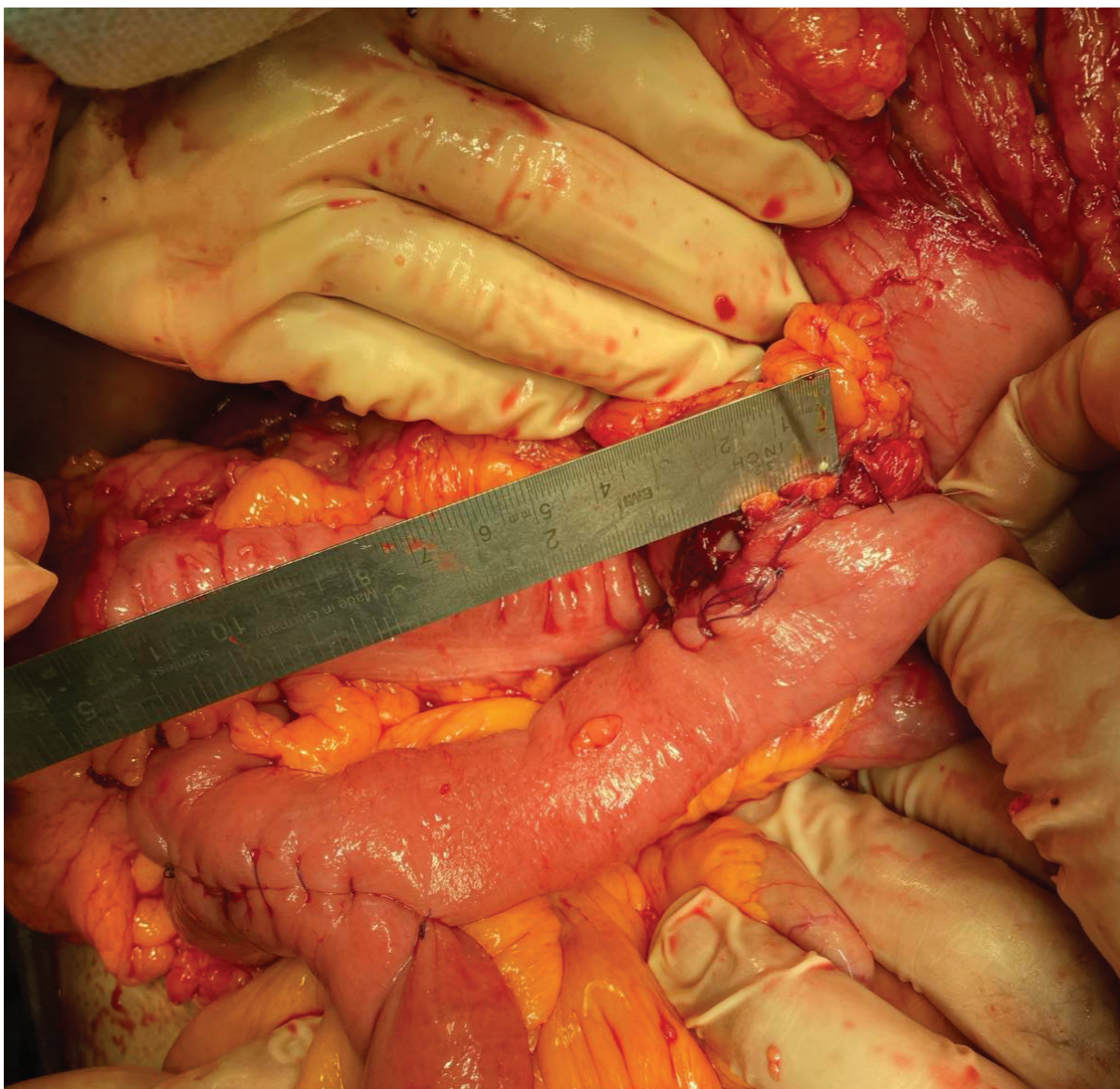
**Εικόνα 5**

**Ηπατικονηστιδική αναστόμωση**



**Εικόνα 6**





**Εικόνα 7**

### **3.2 Υλικά/Μέθοδοι**

#### *Υλικά και μέθοδοι*

Σχεδιασμός μελέτης. Διεξήχθη αναδρομική μελέτη πληθυσμού στα χειρουργικά τμήματα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» (Αθήνα, Ελλάδα), από τον Ιανουάριο του 2010 έως τον Δεκέμβριο του 2019. Η παρούσα μελέτη έλαβε έγκριση δεοντολογίας από την Επιτροπή Επιστημονικής και Βιοηθικής του Νοσοκομείου (αρ. έγκρισης 47929/16-12-16).

#### *Κριτήρια επιλεξιμότητας*

Καταγράφηκαν όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Π.Ε. για εξαιρέσιμο καρκίνο του παγκρέατος ή περιληκυθικές νεοπλασίες στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν» κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Ο καρκίνος του παγκρέατος ορίστηκε ως εξαιρέσιμος στην περίπτωση απουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων και απουσίας τοπικής επέκτασης του όγκου στον κοιλιακό άξονα, την ηπατική αρτηρία και το ανώτερο μεσεντέριο αγγειακό σύστημα. Οι ασθενείς που κρίθηκαν ως οριακά εξαιρέσιμοι έλαβαν νεοεπικουρική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια επαναπροσδιορίστηκαν και αξιολογήθηκαν εκ νέου για εκτομή.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με τον τύπο της ΠΔ στην οποία υποβλήθηκαν. Ο τύπος τροποποίησης μετά την ΠΔ επιλέχθηκε από τον επικεφαλής χειρουργό με βάση την εμπειρία του και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Στην πρώτη ομάδα, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τροποποιημένη ΠΔ, ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας υποβλήθηκαν σε κλασική ΠΔ. Οι μεταβλητές που συλλέχθηκαν περιλάμβαναν δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, παρουσίαση ίκτερου, ιατρικό ιστορικό, δείκτες όγκου, διεγχειρητικές και αναισθησιολογικές παραμέτρους, ημέρες νοσηλείας, μετεγχειρητικές επιπλοκές, παθολογοανατομικά στοιχεία, ένδειξη και αιτία επανεπέμβασης, επιβίωση 30 ημερών, μετεγχειρητική θνησιμότητα και OS. Η παθολογική σταδιοποίηση των κακοήθων όγκων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την όγδοη έκδοση του *Εγχειριδίου Σταδιοποίησης του Καρκίνου*, που εκδόθηκε από την Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο.

Τα χαρακτηριστικά του δείγματος συνοψίζονται μέσω απόλυτων (N) και σχετικών (%) συχνοτήτων (κατηγορικές μεταβλητές) ή διάμεσου και 1ου/3ου τεταρτημόριου (συνεχείς μεταβλητές). Οι συνοπτικές στατιστικές δίνονται ανά τύπο επέμβασης (κλασική ή τροποποιημένη επέμβαση Whipple), ηλικιακή ομάδα (<80 ή 80+ ετών) και συνολικά. Οι τιμές P-values στους αντίστοιχους πίνακες βασίζονται σε ακριβείς δοκιμές για τις κατηγορικές μεταβλητές και μη παραμετρικές δοκιμές (Mann-Whitney U-test ή Kruskal-Wallis test) για τις συνεχείς μεταβλητές. Για δυαδικές (δηλαδή τύπου ναι/όχι) εκβάσεις (π.χ., περιεγχειρητική θνησιμότητα, θνησιμότητα 3 ημερών, μετεγχειρητικό συρίγγιο κ.λπ.) οι συσχετίσεις με τους πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες περιγράφονται αρχικά και αξιολογούνται χρησιμοποιώντας τα ίδια συνοπτικά στατιστικά στοιχεία και δοκιμές όπως για τη γενική περίπτωση της περιγραφής του δείγματος που αναφέρθηκε παραπάνω. Προσδιορισμός παραγόντων που σχετίζονται με την έκβαση ανεξάρτητα, πραγματοποιείται με τη χρήση πολυ-μεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης. Σε όλες τις περιπτώσεις οι λόγοι αναλογίας των πιθανοτήτων μεγαλύτεροι του 1 υποδηλώνουν υψηλότερες πιθανότητες θετικής έκβασης (δηλαδή παρουσία της έκβασης) και αντίστροφα. Για τις τακτικές εκβάσεις (Fistula Grading, ταξινόμηση Clavien-Dindo) έχουν χρησιμοποιηθεί παρόμοιες μέθοδοι, αλλά τα πολυ-μεταβλητά μοντέλα βασίστηκαν σε αναλογικά μοντέλα λογαριθμικής παλινδρόμησης με βάση την τάξη. Η υπόθεση αναλογικού-ποσοστιαίου σε κάθε τελικό πολυ-μεταβλητό μοντέλο ελέγχθηκε και αναφέρεται η αντίστοιχη τιμή p-value. Στις περιπτώσεις όπου αυτή η p-τιμή είναι μικρότερη από 0,05, η υπόθεση της αναλογικής ισοτιμίας πιθανότατα παραβιάζεται και τα αποτελέσματα είναι προσεγγιστικά. Η ανάλυση της συνολικής θνησιμότητας βασίζεται σε μεθόδους επιβίωσης. Μονο-μεταβλητοί έλεγχοι συσχέτισης με πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες διενεργούνται με τη χρήση του τεστ log-rank για τις κατηγορικές μεταβλητές και μονο-μεταβλητά μοντέλα Cox για συνεχείς. Τα πολυ-μεταβλητά μοντέλα βασίζονται στην αναλογική παλινδρόμηση Cox. Λόγοι κινδύνου μεγαλύτεροι από 1 υποδηλώνουν υψηλότερες πιθανότητες θανάτου και αντίστροφα. Πιθανότητες επιβίωσης με την πάροδο του χρόνου (συνολικά και ανά διάφορα προγνωστικούς παράγοντες) παρουσιάζονται επίσης γραφικά με τη μέθοδο Kaplan-Meier. Η ανάλυση του χρόνου μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο και του χρόνου μέχρι την υποτροπή βασίζεται επίσης σε τεχνικές επιβίωσης, αλλά σε αυτές τις δύο περιπτώ-

σεις χρησιμοποιούνται μέθοδοι για ανταγωνιστικούς κινδύνους, καθώς ο θάνατος μπορεί και στις δύο περιπτώσεις να συμβεί πριν από το κύριο γεγονός που μας ενδιαφέρει (εξιτήριο από το νοσοκομείο ή υποτροπή). Οι μονο-μεταβλητές δοκιμές βασίζονται στα αντίστοιχα μοντέλα Fine και Gray της αθροιστικής συνάρτησης επίπτωσης (CIF). Τα ίδια μοντέλα χρησιμοποιούνται για την πολυ-μεταβλητή ανάλυση. Λόγοι αναλογίας κινδύνου υποκατανομής μεγαλύτεροι από 1 υποδηλώνουν υψηλότερες πιθανότητες «θετικής» έκβασης (εξιτήριο από το νοσοκομείο ή υποτροπή) και αντίστροφα. Μέθοδοι για δεδομένα επιβίωσης ανταγωνιστικού κινδύνου χρησιμοποιούνται επίσης για γραφήματα και εκτιμήσεις του CIF με την πάροδο του χρόνου. Σε όλα τα πολυμεταβλητά μοντέλα, οι μεταβλητές για τον τύπο της επέμβασης, το φύλο και την ηλικία διατηρήθηκαν στα μοντέλα, ανεξαρτήτως της στατιστικής τους σημαντικότητας, λόγω ειδικού ενδιαφέροντος γι' αυτές ή των πιθανών συχτυτικών επιδράσεών τους. Οι τιμές P-values μικρότερες από 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της έκδοσης Stata 15.1 (Stata Corp., TX USA).



### 3.2.1 Περιγραφή Πληθυσμού

### 3.2.2 Προεγχειρητικά χαρακτηριστικά - Pre-operative sample characteristics

#### Κριτήρια επιλεξιμότητας

Όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΠΔ για εξαιρεσίμο καρκίνο του παγκρέατος ή περιληκτικές νεοπλασίες στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν». Ο καρκίνος του παγκρέατος ορίστηκε ως εξαιρεσίμος στην περίπτωση απουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων, απουσίας τοπικής επέκτασης του όγκου στον κοιλιακό άξονα, την ηπατική αρτηρία και το ανώτερο μεσεντέριο αγγειακό σύστημα. Οι ασθενείς που κρίθηκαν ως οριακά εξαιρεσίμοι έλαβαν προκαταβολικά νεοεπικουρική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια επανατοποθετήθηκαν και αξιολογήθηκαν εκ νέου για εκτομή.

Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με τον τύπο της ΠΔ στην οποία υποβλήθηκαν. Στην πρώτη ομάδα (ομάδα παρέμβασης), οι ασθενείς χειρουργήθηκαν με την τροποποιημένη ΠΔ, ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας (ομάδα ελέγχου) υποβλήθηκαν στην κλασική ΠΔ. Οι μεταβλητές που συλλέχθηκαν περιλάμβαναν δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, παρουσίαση ίκτερου, προηγούμενο ιατρικό ιστορικό, δείκτες όγκου, διεγχειρητικές και αναισθησιολογικές παραμέτρους, ημέρες νοσηλείας, μετεγχειρητικές επιπλοκές, παθολογία, ένδειξη και αιτία επανεπέμβασης, επιβίωση τριάντα ημερών, μετεγχειρητική θνησιμότητα και συνολική επιβίωση. Η παθολογική σταδιοποίηση των κακοήθων όγκων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη δέκατη έκδοση του *Εγχειριδίου Σταδιοποίησης Καρκίνου* που εκδόθηκε από την Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο (AJCC).

#### Προεγχειρητικός έλεγχος

Ο προεγχειρητικός έλεγχος για όλους τους ασθενείς περιλάμβανε αξονική τομογραφία (CT) για τη μελέτη των χαρακτηριστικών και του μεγέθους της βλάβης. Σε επιλεγμένους ασθενείς διενεργήθηκαν μαγνητική τομογραφία κοιλίας (MRI), ενδο-υπερηχοτομογραφία (EUS) και μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP). Η παροχέτευση των χοληφόρων πριν από τη χειρουργική επέμβαση επιτεύχθηκε με

ενδοσκοπική οπισθοδρομική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), εάν η χολερυθρίνη ορού ήταν υψηλότερη από 15 mg/dl ή εάν ο ασθενής παρουσίαζε οξεία χολαγγειίτιδα.

Από τον Ιανουάριο του 2010 έως τον Δεκέμβριο του 2019, η ΠΔ πραγματοποιήθηκε σε 218 ασθενείς. Μεταξύ αυτών, 123 ασθενείς υποβλήθηκαν σε τροποποιημένη ΠΔ, ενώ 95 υποβλήθηκαν σε κλασική ΠΔ. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη, με εύρος από 25 έως 89 έτη. Συνολικά 117 ασθενείς ήταν άνδρες και 101 ασθενείς ήταν γυναίκες. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και οι συννοσηρότητες παρουσιάζονται στον πίνακα I. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά το φύλο (άνδρες 54,5 % έναντι 52,6 %,  $P=0,891$ ), την κατάσταση καπνίσματος ( $P=0,338$ ), την κατάσταση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) (25,10 έναντι 25,87 kg/m<sup>2</sup>,  $P=0,349$ ) ή τις βαθμολογίες της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (ASA) ( $P=0,204$ ). Επιπλέον, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης συννοσηροτήτων ή στο προηγούμενο χειρουργικό ιστορικό.



**Προεχειρητικά χαρακτηριστικά πληθυσμού με βάση τον τύπο του χειρουργείου**  
**- Pre-operative sample characteristics by operation type**

	Operation Type			p-value
	Modified Whipple	Classic Whipple	Overall	
	N (%)	N (%)	N (%)	
<i>Total</i>	123 (100.0)	95 (100.0)	218 (100.0)	
Age (grouped)				0.926
<i>25-49</i>	7 (5.7)	4 (4.2)	11 (5.0)	
<i>50-59</i>	25 (20.3)	17 (17.9)	42 (19.3)	
<i>60-69</i>	35 (28.5)	32 (33.7)	67 (30.7)	
<i>70-79</i>	45 (36.6)	33 (34.7)	78 (35.8)	
<i>80-89</i>	11 (8.9)	9 (9.5)	20 (9.2)	
Age (<80/80+)				1.000
<i>25-79</i>	112 (91.1)	86 (90.5)	198 (90.8)	
<i>80-89</i>	11 (8.9)	9 (9.5)	20 (9.2)	
Gender				0.891
<i>Male</i>	67 (54.5)	50 (52.6)	117 (53.7)	
<i>Female</i>	56 (45.5)	45 (47.4)	101 (46.3)	
Smoking status				0.338
<i>Smoker</i>	49 (39.8)	38 (40.0)	87 (39.9)	
<i>Non-smoker</i>	48 (39.0)	44 (46.3)	92 (42.2)	
<i>Ex-smoker</i>	24 (19.5)	12 (12.6)	36 (16.5)	
<i>N/A</i>	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)	
Hypertension				0.679
<i>No</i>	58 (47.2)	42 (44.2)	100 (45.9)	
<i>Yes</i>	62 (50.4)	52 (54.7)	114 (52.3)	
<i>N/A</i>	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.8)	
Diabetes Mellitus (DM)				0.190
<i>Yes</i>	37 (30.1)	19 (20.0)	56 (25.7)	
<i>No</i>	74 (60.2)	68 (71.6)	142 (65.1)	
<i>Recently diagnosed</i>	9 (7.3)	7 (7.4)	16 (7.3)	
<i>N/A</i>	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.8)	
Coronary disease				1.000
<i>No</i>	101 (82.1)	78 (82.1)	179 (82.1)	
<i>Yes</i>	20 (16.3)	16 (16.8)	36 (16.5)	
<i>N/A</i>	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)	
Dyslipidemia				0.069
<i>No</i>	92 (74.8)	60 (63.2)	152 (69.7)	

<i>Yes</i>	29 (23.6)	34 (35.8)	63 (28.9)	
<i>N/A</i>	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)	
Other Cancer				0.018
<i>Breast</i>	4 (3.3)	1 (1.1)	5 (2.3)	
<i>Kidney</i>	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Large Bowel</i>	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	
<i>Lung</i>	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.9)	
<i>Ovaries</i>	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)	
<i>Ovaries, Breast</i>	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)	
<i>Papillary Thyroid</i>	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Prostate</i>	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Systemic Mastocytosis</i>	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Uterus</i>	0 (0.0)	4 (4.2)	4 (1.8)	
<i>Vocal Cords</i>	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>No other Cancer</i>	111 (90.2)	86 (90.5)	197 (90.4)	
Other Cancer (y/n)				1.000
<i>No</i>	111 (90.2)	86 (90.5)	197 (90.4)	
<i>Yes</i>	12 (9.8)	9 (9.5)	21 (9.6)	
Arrhythmias				0.611
<i>No</i>	113 (91.9)	86 (90.5)	199 (91.3)	
<i>Yes</i>	8 (6.5)	8 (8.4)	16 (7.3)	
<i>N/A</i>	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)	
Lung problem				0.339
<i>No</i>	117 (95.1)	88 (92.6)	205 (94.0)	
<i>Yes</i>	4 (3.3)	6 (6.3)	10 (4.6)	
<i>N/A</i>	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)	
Thyroid problem				0.021
<i>No</i>	110 (89.4)	75 (78.9)	185 (84.9)	
<i>Hypothyroidism</i>	9 (7.3)	18 (18.9)	27 (12.4)	
<i>Hyperthyroidism</i>	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)	
<i>N/A</i>	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)	
Previous abdominal surgery				0.682
<i>No</i>	61 (49.6)	45 (47.4)	106 (48.6)	
<i>Yes</i>	59 (48.0)	49 (51.6)	108 (49.5)	
<i>N/A</i>	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.8)	
Jaundice				0.024
<i>No</i>	44 (35.8)	20 (21.1)	64 (29.4)	
<i>Yes</i>	79 (64.2)	75 (78.9)	154 (70.6)	
Pre-op ERCP & stent				0.110



**Pre-operative sample characteristics by age group (above-below 80)**

	Age (<80/80+)			
	25-79	80-89	Overall	
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value
<i>Total</i>	198 (100.0)	20 (100.0)	218 (100.0)	
Age (grouped)				<0.001
<i>25-49</i>	11 (5.6)	0 (0.0)	11 (5.0)	
<i>50-59</i>	42 (21.2)	0 (0.0)	42 (19.3)	
<i>60-69</i>	67 (33.8)	0 (0.0)	67 (30.7)	
<i>70-79</i>	78 (39.4)	0 (0.0)	78 (35.8)	
<i>80-89</i>	0 (0.0)	20 (100.0)	20 (9.2)	
Gender				0.100
<i>Male</i>	110 (55.6)	7 (35.0)	117 (53.7)	
<i>Female</i>	88 (44.4)	13 (65.0)	101 (46.3)	
Smoking status				0.068
<i>Smoker</i>	82 (41.4)	5 (25.0)	87 (39.9)	
<i>Non-smoker</i>	79 (39.9)	13 (65.0)	92 (42.2)	
<i>Ex-smoker</i>	35 (17.7)	1 (5.0)	36 (16.5)	
<i>N/A</i>	2 (1.0)	1 (5.0)	3 (1.4)	
Hypertension				0.007
<i>No</i>	97 (49.0)	3 (15.0)	100 (45.9)	
<i>Yes</i>	98 (49.5)	16 (80.0)	114 (52.3)	
<i>N/A</i>	3 (1.5)	1 (5.0)	4 (1.8)	
Diabetes Mellitus (DM)				0.077
<i>Yes</i>	47 (23.7)	9 (45.0)	56 (25.7)	
<i>No</i>	132 (66.7)	10 (50.0)	142 (65.1)	
<i>Recently diagnosed</i>	16 (8.1)	0 (0.0)	16 (7.3)	
<i>N/A</i>	3 (1.5)	1 (5.0)	4 (1.8)	
Coronary disease				0.100
<i>No</i>	166 (83.8)	13 (65.0)	179 (82.1)	
<i>Yes</i>	30 (15.2)	6 (30.0)	36 (16.5)	
<i>N/A</i>	2 (1.0)	1 (5.0)	3 (1.4)	
Dyslipidemia				0.110
<i>No</i>	142 (71.7)	10 (50.0)	152 (69.7)	
<i>Yes</i>	54 (27.3)	9 (45.0)	63 (28.9)	
<i>N/A</i>	2 (1.0)	1 (5.0)	3 (1.4)	
Other Cancer				0.597
<i>Breast</i>	5 (2.5)	0 (0.0)	5 (2.3)	

<i>Kidney</i>	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Large Bowel</i>	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	
<i>Lung</i>	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	
<i>Ovaries</i>	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.5)	
<i>Ovaries, Breast</i>	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Papillary Thyroid</i>	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Prostate</i>	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Systemic Mastocytosis</i>	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Uterus</i>	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	
<i>Vocal Cords</i>	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>No other Cancer</i>	178 (89.9)	19 (95.0)	197 (90.4)	
Other Cancer (y/n)				0.701
<i>No</i>	178 (89.9)	19 (95.0)	197 (90.4)	
<i>Yes</i>	20 (10.1)	1 (5.0)	21 (9.6)	
Arrythmias				0.639
<i>No</i>	182 (91.9)	17 (85.0)	199 (91.3)	
<i>Yes</i>	14 (7.1)	2 (10.0)	16 (7.3)	
<i>N/A</i>	2 (1.0)	1 (5.0)	3 (1.4)	
Lung problem				1.000
<i>No</i>	187 (94.4)	18 (90.0)	205 (94.0)	
<i>Yes</i>	9 (4.5)	1 (5.0)	10 (4.6)	
<i>N/A</i>	2 (1.0)	1 (5.0)	3 (1.4)	
Thyroid problem				1.000
<i>No</i>	168 (84.8)	17 (85.0)	185 (84.9)	
<i>Hypothyroidism</i>	25 (12.6)	2 (10.0)	27 (12.4)	
<i>Hyperthyroidism</i>	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	
<i>N/A</i>	2 (1.0)	1 (5.0)	3 (1.4)	
Previous abdominal surgery				0.337
<i>No</i>	99 (50.0)	7 (35.0)	106 (48.6)	
<i>Yes</i>	96 (48.5)	12 (60.0)	108 (49.5)	
<i>N/A</i>	3 (1.5)	1 (5.0)	4 (1.8)	
Jaundice				0.799
<i>No</i>	59 (29.8)	5 (25.0)	64 (29.4)	
<i>Yes</i>	139 (70.2)	15 (75.0)	154 (70.6)	
Pre-op ERCP & stent				1.000
<i>Yes</i>	54 (27.3)	6 (30.0)	60 (27.5)	
<i>ERCP</i>	9 (4.5)	0 (0.0)	9 (4.1)	
<i>No</i>	127 (64.1)	13 (65.0)	140 (64.2)	
<i>N/A</i>	8 (4.0)	1 (5.0)	9 (4.1)	



Neoadjuvant				1.000
No	189 (95.5)	19 (95.0)	208 (95.4)	
Yes	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	
N/A	5 (2.5)	1 (5.0)	6 (2.8)	
Histologic type				0.452
AdenoCa Pancreas	121 (61.1)	13 (65.0)	134 (61.5)	
AdenoCa Vater	25 (12.6)	2 (10.0)	27 (12.4)	
AdenoCa BD	21 (10.6)	1 (5.0)	22 (10.1)	
AdenoCa Duodenum	4 (2.0)	1 (5.0)	5 (2.3)	
AdenoCa Gallbladder	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
IPMN	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Adenoma	2 (1.0)	2 (10.0)	4 (1.8)	
NET Pancreas	7 (3.5)	0 (0.0)	7 (3.2)	
GIST Vater	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
Papillary neoplasm	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	
Melanoma	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
AdenoCa metastatic large bowel	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
Histologic type (grouped)				0.904
AdenoCa Pancreas	121 (61.1)	13 (65.0)	134 (61.5)	
AdenoCa Vater	25 (12.6)	2 (10.0)	27 (12.4)	
AdenoCa BD	21 (10.6)	1 (5.0)	22 (10.1)	
IPMN	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Other	19 (9.6)	3 (15.0)	22 (10.1)	
Stage				0.008
I	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
IA	8 (4.0)	1 (5.0)	9 (4.1)	
IB	25 (12.6)	9 (45.0)	34 (15.6)	
II	1 (0.5)	1 (5.0)	2 (0.9)	
IIA	29 (14.6)	0 (0.0)	29 (13.3)	
IIB	67 (33.8)	4 (20.0)	71 (32.6)	
III	32 (16.2)	2 (10.0)	34 (15.6)	
IIIA	13 (6.6)	0 (0.0)	13 (6.0)	
IIIB	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	
Benign tumor	18 (9.1)	3 (15.0)	21 (9.6)	
Stage (grouped)				0.008
I/IA	9 (4.5)	1 (5.0)	10 (4.6)	
IB	25 (12.6)	9 (45.0)	34 (15.6)	
II/IIA	30 (15.2)	1 (5.0)	31 (14.2)	
IIB	67 (33.8)	4 (20.0)	71 (32.6)	

III/IIIA/IIIB	49 (24.7)	2 (10.0)	51 (23.4)	
Benign tumor	18 (9.1)	3 (15.0)	21 (9.6)	
ASA score				0.018
I	20 (10.1)	0 (0.0)	20 (9.2)	
II	110 (55.6)	6 (30.0)	116 (53.2)	
III	60 (30.3)	13 (65.0)	73 (33.5)	
IV	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	
N/A	6 (3.0)	1 (5.0)	7 (3.2)	
Lymph Node Ratio (LNR)				0.298
0	91 (46.0)	15 (75.0)	106 (48.6)	
0.04-0.10	25 (12.6)	2 (10.0)	27 (12.4)	
0.11-0.17	24 (12.1)	1 (5.0)	25 (11.5)	
0.18-0.38	28 (14.1)	1 (5.0)	29 (13.3)	
0.39-0.86	27 (13.6)	1 (5.0)	28 (12.8)	
.	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>p-value</b>
Age (years)	66.00 (59.00, 73.00)	81.50 (80.00, 84.00)	67.00 (60.00, 75.00)	<0.001
BMI (Kg/m2)	25.39 (23.38, 28.89)	25.15 (21.83, 27.46)	25.34 (23.23, 28.58)	0.478
NLR	2.58 (1.91, 3.48)	2.69 (2.17, 3.33)	2.59 (1.92, 3.48)	0.642
CEA (ng/mL)	3.10 (1.80, 5.30)	2.45 (1.65, 3.90)	2.90 (1.70, 5.20)	0.327
CA19-9 (U/mL)	51.20 (15.30, 257.10)	52.20 (15.65, 234.00)	51.50 (15.30, 256.10)	0.890
Tumor size (cm)	2.90 (2.00, 3.70)	2.65 (2.10, 3.50)	2.85 (2.00, 3.60)	0.619
Lymph Node Ratio (LNR)	0.07 (0.00, 0.20)	0.00 (0.00, 0.04)	0.05 (0.00, 0.20)	0.012
Lymph Node	11.00 (7.00, 16.00)	9.00 (5.50, 13.50)	11.00 (7.00, 16.00)	0.066

### 3.2.3 Διεχειρητικά χαρακτηριστικά - Intra-operative sample characteristics

#### Intra-operative sample characteristics by operation type

	Operation Type			
	Modified Whipple	Classic Whipple	Overall	
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value
<i>Total</i>	123 (100.0)	95 (100.0)	218 (100.0)	
Operation Type				<0.001
<i>Modified Whipple</i>	123 (100.0)	0 (0.0)	123 (56.4)	
<i>Classic Whipple</i>	0 (0.0)	95 (100.0)	95 (43.6)	
Extra operation				1.000
<i>Omentectomy</i>	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Vein construction</i>	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)	
<i>No Extra operation</i>	121 (98.4)	94 (98.9)	215 (98.6)	
Type of anaesthesia				0.003
<i>General and epidural anaesthesia</i>	70 (56.9)	74 (77.9)	144 (66.1)	
<i>General anaesthesia</i>	50 (40.7)	21 (22.1)	71 (32.6)	
<i>N/A</i>	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	
Midazolam				0.151
<i>No</i>	12 (9.8)	16 (16.8)	28 (12.8)	
<i>Yes</i>	104 (84.6)	73 (76.8)	177 (81.2)	
<i>N/A</i>	7 (5.7)	6 (6.3)	13 (6.0)	
Fentanyl				1.000
<i>No</i>	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)	
<i>Yes</i>	115 (93.5)	88 (92.6)	203 (93.1)	
<i>N/A</i>	7 (5.7)	6 (6.3)	13 (6.0)	
Propofol				0.080
<i>No</i>	2 (1.6)	6 (6.3)	8 (3.7)	
<i>Yes</i>	114 (92.7)	83 (87.4)	197 (90.4)	
<i>N/A</i>	7 (5.7)	6 (6.3)	13 (6.0)	
Desflurane				0.287
<i>No</i>	90 (73.2)	75 (78.9)	165 (75.7)	
<i>Yes</i>	26 (21.1)	14 (14.7)	40 (18.3)	
<i>N/A</i>	7 (5.7)	6 (6.3)	13 (6.0)	
Sevoflurane				0.017
<i>No</i>	48 (39.0)	22 (23.2)	70 (32.1)	
<i>Yes</i>	68 (55.3)	67 (70.5)	135 (61.9)	
<i>N/A</i>	7 (5.7)	6 (6.3)	13 (6.0)	
Phenylephrine				0.006

<i>No</i>	103 (83.7)	65 (68.4)	168 (77.1)	
<i>Yes</i>	13 (10.6)	24 (25.3)	37 (17.0)	
<i>N/A</i>	7 (5.7)	6 (6.3)	13 (6.0)	
Pentothal				0.136
<i>No</i>	73 (59.3)	65 (68.4)	138 (63.3)	
<i>Yes</i>	43 (35.0)	24 (25.3)	67 (30.7)	
<i>N/A</i>	7 (5.7)	6 (6.3)	13 (6.0)	
Remifentanyl				0.394
<i>No</i>	104 (84.6)	76 (80.0)	180 (82.6)	
<i>Yes</i>	12 (9.8)	13 (13.7)	25 (11.5)	
<i>N/A</i>	7 (5.7)	6 (6.3)	13 (6.0)	
Demorphine				0.171
<i>No</i>	107 (87.0)	76 (80.0)	183 (83.9)	
<i>Yes</i>	9 (7.3)	13 (13.7)	22 (10.1)	
<i>N/A</i>	7 (5.7)	6 (6.3)	13 (6.0)	
Mannitol				0.003
<i>No</i>	82 (66.7)	78 (82.1)	160 (73.4)	
<i>Yes</i>	33 (26.8)	10 (10.5)	43 (19.7)	
<i>N/A</i>	8 (6.5)	7 (7.4)	15 (6.9)	
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>p-value</b>
Operation duration (min)	190.00 (175.00, 216.00)	320.00 (275.00, 405.00)	230.00 (185.00, 330.00)	<0.001
RBC (units)	0.00 (0.00, 1.00)	1.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00)	0.002
FFP (units)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 1.00)	<0.001

**Intra-operative sample characteristics by age group (above-below 80)**

	Age (<80/80+)			
	25-79	80-89	Overall	
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value
<i>Total</i>	198 (100.0)	20 (100.0)	218 (100.0)	
Operation Type				1.000
<i>Modified Whipple</i>	112 (56.6)	11 (55.0)	123 (56.4)	
<i>Classic Whipple</i>	86 (43.4)	9 (45.0)	95 (43.6)	
Extra operation				1.000
<i>Omentectomy</i>	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Vein construction</i>	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	
<i>No Extra operation</i>	195 (98.5)	20 (100.0)	215 (98.6)	
Type of anaesthesia				0.799
<i>General and epidural anaesthesia</i>	132 (66.7)	12 (60.0)	144 (66.1)	
<i>General anaesthesia</i>	64 (32.3)	7 (35.0)	71 (32.6)	
<i>N/A</i>	2 (1.0)	1 (5.0)	3 (1.4)	
Midazolam				0.007
<i>No</i>	21 (10.6)	7 (35.0)	28 (12.8)	
<i>Yes</i>	165 (83.3)	12 (60.0)	177 (81.2)	
<i>N/A</i>	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Fentanyl				1.000
<i>No</i>	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	
<i>Yes</i>	184 (92.9)	19 (95.0)	203 (93.1)	
<i>N/A</i>	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Propofol				0.547
<i>No</i>	7 (3.5)	1 (5.0)	8 (3.7)	
<i>Yes</i>	179 (90.4)	18 (90.0)	197 (90.4)	
<i>N/A</i>	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Desflurane				0.219
<i>No</i>	152 (76.8)	13 (65.0)	165 (75.7)	
<i>Yes</i>	34 (17.2)	6 (30.0)	40 (18.3)	
<i>N/A</i>	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Sevoflurane				0.803
<i>No</i>	63 (31.8)	7 (35.0)	70 (32.1)	
<i>Yes</i>	123 (62.1)	12 (60.0)	135 (61.9)	
<i>N/A</i>	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Phenylephrine				0.120
<i>No</i>	155 (78.3)	13 (65.0)	168 (77.1)	

<i>Yes</i>	31 (15.7)	6 (30.0)	37 (17.0)	
<i>N/A</i>	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Pentothal				0.798
<i>No</i>	126 (63.6)	12 (60.0)	138 (63.3)	
<i>Yes</i>	60 (30.3)	7 (35.0)	67 (30.7)	
<i>N/A</i>	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Remifentanyl				1.000
<i>No</i>	163 (82.3)	17 (85.0)	180 (82.6)	
<i>Yes</i>	23 (11.6)	2 (10.0)	25 (11.5)	
<i>N/A</i>	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Demorphine				0.038
<i>No</i>	169 (85.4)	14 (70.0)	183 (83.9)	
<i>Yes</i>	17 (8.6)	5 (25.0)	22 (10.1)	
<i>N/A</i>	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Mannitol				0.376
<i>No</i>	143 (72.2)	17 (85.0)	160 (73.4)	
<i>Yes</i>	41 (20.7)	2 (10.0)	43 (19.7)	
<i>N/A</i>	14 (7.1)	1 (5.0)	15 (6.9)	
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>p-value</b>
Operation duration (min)	228.00 (185.00, 325.00)	255.00 (180.00, 342.50)	230.00 (185.00, 330.00)	0.745
RBC (units)	0.00 (0.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00)	0.084
FFP (units)	0.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.00)	0.406



### 3.2.4 Μετεγχειρητικά χαρακτηριστικά - Post-operative sample characteristics

Η πρωταρχική έκβαση που αξιολογήθηκε στη μελέτη ήταν η περιεγχειρητική θνησιμότητα, η οποία ορίστηκε ως θάνατος εντός 30 ημερών μετά την επέμβαση ή εντός της ίδιας νοσηλείας, ανεξάρτητα από την αιτία.

Ως δευτερεύουσες εκβάσεις θεωρήθηκαν η συνολική νοσηρότητα, ο χρόνος νοσηλείας, η υποτροπή και η συνολική επιβίωση. Οι επιπλοκές κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με την ταξινόμηση Clavien-Dindo. Οι αιτίες νοσηρότητας ήταν το μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο (POPF), η αναστομωτική διαρροή από την παγκρεατονησιδική αναστόμωση, η καθυστερημένη γαστρική κένωση (DGE), η μετεγχειρητική αιμορραγία που απαιτούσε μετάγγιση αίματος, εμβολισμό ή επανεπέμβαση, το ενδοκοιλιακό απόστημα και η μετεγχειρητική διαρροή από την ηπατονησιδική αναστόμωση. Η POPF, συγκεκριμένα, ορίστηκε ως «έξοδος από την παροχέτευση οποιουδήποτε μετρήσιμου όγκου υγρού την ή μετά την 3η μετεγχειρητική ημέρα με περιεκτικότητα αμυλάσης μεγαλύτερη από 3 φορές τη δραστηριότητα αμυλάσης του ορού, που σχετίζεται με κλινικά σχετική ανάπτυξη/κατάσταση η οποία σχετίζεται άμεσα με το μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο». Χρησιμοποιήσαμε επίσης ένα σύστημα διαβάθμισης για το POPF, στο οποίο το POPF βαθμού A επαναπροσδιορίστηκε πλέον και ονομάστηκε «βιοχημική διαρροή», επειδή δεν είχε κλινική σημασία και δεν παρέπεμπε πλέον σε πραγματικό παγκρεατικό συρίγγιο, το POPF βαθμού B παρέπεμπε σε ασθενείς που χρειάζονταν ιατρική ή ελάχιστα επεμβατική θεραπεία και το POPF βαθμού C ήταν διαρροή που χρειαζόταν χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς το αν έλαβαν ή όχι νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία. Η συνολική επιβίωση προσδιορίστηκε από την ημερομηνία της επέμβασης έως την ημερομηνία θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.

### Post-operative sample characteristics by operation type

	Operation Type		Overall	p-value
	Modified Whipple	Classic Whipple		
	N (%)	N (%)	N (%)	
<i>Total</i>	123 (100.0)	95 (100.0)	218 (100.0)	
Analgesia type				0.006
<i>PCEA</i>	71 (57.7)	69 (72.6)	140 (64.2)	
<i>PCA morphine</i>	33 (26.8)	19 (20.0)	52 (23.9)	
<i>PCA morphine &amp; tramal</i>	12 (9.8)	1 (1.1)	13 (6.0)	
<i>N/A</i>	7 (5.7)	6 (6.3)	13 (6.0)	
Post-op pancreatic fistula				<0.001
<i>No</i>	106 (86.2)	58 (61.1)	164 (75.2)	
<i>Yes</i>	17 (13.8)	37 (38.9)	54 (24.8)	
Clinically sig. post-op pancr. fistula				<0.001
<i>Non-sig. (No or Grade A)</i>	117 (95.1)	68 (71.6)	185 (84.9)	
<i>Significant (Grades B,C)</i>	6 (4.9)	27 (28.4)	33 (15.1)	
Fistula Grading				<0.001
<i>No Fistula</i>	106 (86.2)	58 (61.1)	164 (75.2)	
<i>A</i>	11 (8.9)	10 (10.5)	21 (9.6)	
<i>B</i>	2 (1.6)	16 (16.8)	18 (8.3)	
<i>C</i>	4 (3.3)	11 (11.6)	15 (6.9)	
Hemorrhage				<0.001
<i>No</i>	119 (96.7)	76 (80.0)	195 (89.4)	
<i>Yes</i>	4 (3.3)	19 (20.0)	23 (10.6)	
Stenosis of anastomosis				1.000
<i>No</i>	122 (99.2)	94 (98.9)	216 (99.1)	
<i>Yes</i>	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)	
Delayed gastric emptying				<0.001
<i>No</i>	114 (92.7)	55 (57.9)	169 (77.5)	
<i>Yes</i>	9 (7.3)	40 (42.1)	49 (22.5)	
Reoperation				0.043
<i>No</i>	115 (93.5)	80 (84.2)	195 (89.4)	
<i>Yes</i>	8 (6.5)	15 (15.8)	23 (10.6)	
Abscess				0.081
<i>No</i>	119 (96.7)	86 (90.5)	205 (94.0)	
<i>Yes</i>	4 (3.3)	9 (9.5)	13 (6.0)	
Clavien–Dindo classification				<0.001
<i>No complications</i>	72 (58.5)	21 (22.1)	93 (42.7)	

Grade I	21 (17.1)	9 (9.5)	30 (13.8)	
Grade II	12 (9.8)	25 (26.3)	37 (17.0)	
Grade IIIa	4 (3.3)	16 (16.8)	20 (9.2)	
Grade IIIb	2 (1.6)	2 (2.1)	4 (1.8)	
Grade IVa	7 (5.7)	8 (8.4)	15 (6.9)	
Grade V	5 (4.1)	14 (14.7)	19 (8.7)	
Clavien–Dindo classification				<0.001
No complications	72 (58.5)	21 (22.1)	93 (42.7)	
Grade I	21 (17.1)	9 (9.5)	30 (13.8)	
Grade II	12 (9.8)	25 (26.3)	37 (17.0)	
Grade III	6 (4.9)	18 (18.9)	24 (11.0)	
Grade IV	7 (5.7)	8 (8.4)	15 (6.9)	
Grade V	5 (4.1)	14 (14.7)	19 (8.7)	
Adjuvant therapy				0.186
No	46 (37.4)	29 (30.5)	75 (34.4)	
Yes	63 (51.2)	61 (64.2)	124 (56.9)	
N/A	14 (11.4)	5 (5.3)	19 (8.7)	
ICU				0.024
No	113 (91.9)	77 (81.1)	190 (87.2)	
Yes	10 (8.1)	18 (18.9)	28 (12.8)	
Outcome (Hospitalization)				0.003
Censored	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.9)	
Discharge	118 (95.9)	79 (83.2)	197 (90.4)	
Hosp. Death	5 (4.1)	14 (14.7)	19 (8.7)	
Perioperative mortality				0.007
No	118 (95.9)	81 (85.3)	199 (91.3)	
Yes	5 (4.1)	14 (14.7)	19 (8.7)	
Reccurence				0.385
No	53 (43.1)	50 (52.6)	103 (47.2)	
Yes	51 (41.5)	37 (38.9)	88 (40.4)	
N/A	19 (15.4)	8 (8.4)	27 (12.4)	
Death				0.678
No	59 (48.0)	41 (43.2)	100 (45.9)	
Yes	63 (51.2)	51 (53.7)	114 (52.3)	
N/A	1 (0.8)	3 (3.2)	4 (1.8)	
Anastomotic leak				<0.001
No	103 (83.7)	55 (57.9)	158 (72.5)	
Yes	20 (16.3)	40 (42.1)	60 (27.5)	
Type of anastomotic leak				<0.001
No leak	103 (83.7)	55 (57.9)	158 (72.5)	

Pancreaticojejunostomy	19 (15.4)	37 (38.9)	56 (25.7)	
Hepaticojejunostomy	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	
Pancreatic+Hepaticojejunostomy	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.9)	
Pancreatic+Gastrojejunostomy	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)	
Type of anastomotic leak				<0.001
No leak	103 (83.7)	55 (57.9)	158 (72.5)	
Pancreaticojejunostomy	19 (15.4)	37 (38.9)	56 (25.7)	
Hepatic/Pancreatic/Combina- tions	1 (0.8)	3 (3.2)	4 (1.8)	
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>p-value</b>
Hospitalization time (days)	11.00 (9.00, 15.00)	20.00 (15.00, 30.00)	14.00 (10.00, 22.00)	<0.001
Time to Perioperative death (days)	15.00 (5.00, 46.00)	16.50 (8.00, 32.00)	16.00 (7.00, 44.00)	0.853
Time to reccurence (months)	12.00 (6.00, 18.00)	12.00 (6.00, 23.00)	12.00 (6.00, 22.00)	0.919
Time to death since operation (months)	15.00 (6.00, 27.00)	8.00 (1.50, 28.00)	13.25 (4.00, 27.00)	0.135

### Μετεγχειρητικά χαρακτηριστικά σε συνάρτηση με την ηλικιακή ομάδα - Post-operative sample characteristics by age group (above-below 80)

Τα περιληκθικά νεοπλάσματα περιλαμβάνουν νεοπλάσματα που προέρχονται από το επιθήλιο τεισσάρων διαφορετικών ανατομικών περιοχών: αδενοκαρκίνωμα του φύματος του Vater, χολαγγειοκαρκίνωμα, αδενοκαρκίνωμα του δωδεκαδακτύλου και αδενοκαρκίνωμα της κεφαλής του παγκρέατος.<sup>136</sup> Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι το πιο συχνό αδενοκαρκίνωμα της περιληκθικής χώρας και η τέταρτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις ΗΠΑ.<sup>137</sup> Έως το 2030, εκτιμάται ότι το 70% όλων των περιπτώσεων καρκίνου και το 85% όλων των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο είναι πιθανό να εμφανιστούν σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.<sup>138</sup> Επιπλέον, ο ηλικιωμένος πληθυσμός στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Ε.Ε.) αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς. Ο συνολικός πληθυσμός της Ε.Ε. την 1η Ιανουαρίου 2018 εκτιμήθηκε σε 512,4 εκατομμύρια, εκ των οποίων το 19,7% αποτελούν άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω. Είναι ενδιαφέρον ότι η υποομάδα των πολύ ηλικιωμένων (ηλικίας 85 ετών και άνω) αυξάνεται με ταχύτερο ρυθμό από οποιαδήποτε άλλη ηλικιακή ομάδα. Μεταξύ του 2018 και του 2050, ο γηραιότερος πληθυσμός στην Ε.Ε. εκτιμάται ότι θα υπερδιπλασιαστεί, δηλαδή θα αυξηθεί κατά 130,3%. Σε όλα τα κράτη μέλη της Ε.Ε., το υψηλότερο ποσοστό ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω στο συνολικό πληθυσμό το 2018 παρατηρήθηκε στην Ιταλία (22,6%) και την Ελλάδα (21,8%), ενώ το χαμηλότερο ποσοστό παρατηρήθηκε στην Ιρλανδία (13,8%). Είναι γνωστό ότι η επίπτωση της κακοήθειας των συμπαγών όγκων αυξάνεται με την ηλικία και γίνεται προοδευτικά πολύ πιο συχνή στα μεγαλύτερα κλιμάκια του πληθυσμού.<sup>139</sup>

Καθώς αυξάνεται το ποσοστό των ασθενών στις μεγαλύτερες ηλικίες, περισσότεροι ασθενείς αναζητούν χειρουργική φροντίδα ως ευκαιρία θεραπείας. Η άρνηση της εκτομής των ασθενών με βάση μόνο την ηλικία δεν φαίνεται βιώσιμη. Στην πραγματικότητα, ο σχεδιασμός ενός εξατομικευμένου σχεδίου θεραπείας με επίκεντρο τον ασθενή θα απαιτήσει καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο αυτοί οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποδίδουν μετά από μείζονες εκτομές παγκρέατος. Η χειρουργική εκτομή και πιο συγκεκριμένα η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (ΠΔ) ή η διαδικασία Whipple παραμένει το πρότυπο θεραπείας για το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Παρά τις δεκαετίες βελτίωσης της χειρουργικής τεχνικής και της μετεγχειρητικής φροντίδας, η διαδικασία αυτή εξακολουθεί να παρουσιάζει υψηλό ποσοστό μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.<sup>140</sup> Οι συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικά

με την ΠΔ σε ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 65 ετών) παρουσιάζουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα όσον αφορά τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Παρ' όλα αυτά, μελέτες σε ασθενείς άνω των 80 ετών που υποβάλλονται σε ΠΔ αναφέρουν είτε παρόμοιο προφίλ νοσηρότητας και θνησιμότητας είτε μικρή αύξηση, αν και όχι απαγορευτική.<sup>5, 141, 142</sup> Σε αυτό το πλαίσιο, στο τριτοβάθμιο κέντρο παραπομπής μας, παρατηρήσαμε μια τάση για συχνότερη διενέργεια ΠΔ σε ογδοντάχρονους κατά την τελευταία δεκαετία. Για να κατανοήσουμε τα χαρακτηριστικά του μοναδικού μας πληθυσμού, επιλέξαμε να μελετήσουμε τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα και τη μακροπρόθεσμη επιβίωση μετά από μια PD για περιληκθικούς όγκους σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών στο κέντρο μας και να τα συγκρίνουμε με τους νεότερους συναδέλφους τους.

Ανασκοπήσαμε αναδρομικά όλους τους διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση Whipple, από τον Ιανουάριο του 2010 έως τον Δεκέμβριο του 2019, στο μεγαλύτερο τεταρτοβάθμιο ακαδημαϊκό νοσοκομείο στην Ελλάδα (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν»). Με την πάροδο των ετών, όλοι οι ασθενείς με περιπαγκρεατικό καρκίνο που παραπέμπονται στη μονάδα μας αξιολογούνται από διεπιστημονική ομάδα – η θεραπεία στη συνέχεια εξατομικεύεται ανάλογα με το στάδιο και τα παθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, καθώς και τις συννοσηρότητες του ασθενούς. Συνήθως, οι ασθενείς με εξαιρετική νόσο υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση – οι ασθενείς που θεωρούνται οριακά εξαιρετικοί λαμβάνουν νεοεπιχειρητική χημειοθεραπεία και επανεκτιμώνται για πιθανή εκτομή. Όσον αφορά τους ηλικιωμένους ασθενείς, η βαθμολογία της κατάστασης απόδοσης ήταν χρήσιμη – ασθενείς με βαθμολογία 3 ή 4 στην κλίμακα ECOG μπορεί να αποθαρρυνθούν από τη χειρουργική θεραπεία. Πέραν αυτού, δεν υπήρχαν άλλα συγκεκριμένα κριτήρια επιλογής ή αποκλεισμού.

Πλήρη δεδομένα από όλους τους ασθενείς ελήφθησαν από τα νοσοκομειακά διαγράμματα και περιλάμβαναν δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, συννοσηρότητες, ιατρικό ιστορικό, τύπο όγκου, στάδιο και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, περιεγχειρητικά συμβάντα και επιπλοκές και κατάσταση της νόσου κατά την παρακολούθηση. Η παθολογική σταδιοποίηση των κακοήθων όγκων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη δέκατη έκδοση του *Εγχειριδίου Σταδιοποίησης Καρκίνου*, που εκδόθηκε από την Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο (AJCC). Ως θνησιμότητα τριάντα ημερών ορίστηκε ο θάνατος εντός 30 ημερών από την επέμβαση. Η συνολική επιβίωση προσδιορίστηκε από την ημερομηνία της επέμβασης έως την ημερομηνία θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.

Οι ασθενείς υποβάλλονται σε επισκληρίδιο και γενική αναισθησία πριν από την ΠΕ στο ίδρυμά μας, εκτός αν αντενδείκνυται. Οι περισσότεροι ασθενείς χειρουργήθηκαν με ΠΔ διατήρησης του πυλωρού, και η αποκατάσταση της σπλαχνικής συνέχειας επιτεύχθηκε μέσω μιας διαμόρφωσης Roux-en-Y: το βραχύ σκέλος χρησιμοποιήθηκε για την παγκρεατο-νηστιδική και τη γαστροεντερική αναστόμωση και το μακρύ σκέλος για την ηπατικονηστιδική αναστόμωση. Ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς χειρουργήθηκαν με την κλασική τεχνική και η αποκατάσταση επιτεύχθηκε μέσω ενός ενιαίου βρόχου jejunal.

Οι ασθενείς που ταυτοποιήθηκαν κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με την ηλικία κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης: Ομάδα Υ (<80 ετών) και Ομάδα Ο (≥80 ετών). Οι μεταβλητές που αναλύθηκαν στις δύο ομάδες περιλάμβαναν δημογραφικά στοιχεία, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Τα χαρακτηριστικά του δείγματος συνοψίστηκαν μέσω απόλυτων (N) και σχετικών (%) συχνοτήτων (κατηγορικές μεταβλητές) ή διάμεσου και διατεταρτημοριακού εύρους-IQR (συνεχείς μεταβλητές). Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία δόθηκαν ανά ηλικιακή ομάδα (<80 ή 80+ ετών) και συνολικά. Οι τιμές P στους αντίστοιχους πίνακες βασίστηκαν στο ακριβές τεστ του Fisher για τις κατηγορικές μεταβλητές και στο μη παραμετρικό Mann-Whitney U-test για τις συνεχείς μεταβλητές. Η ανάλυση της συνολικής θνησιμότητας βασίστηκε σε μεθόδους επιβίωσης. Πιο συγκεκριμένα, οι πιθανότητες επιβίωσης με την πάροδο του χρόνου ανά ομάδα εκτιμήθηκαν και παρουσιάστηκαν γραφικά με τη μέθοδο Kaplan-Meier, ενώ για την αντίστοιχη σύγκριση μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε το τεστ log-rank. Όλες οι στατιστικές που πραγματοποιήθηκαν ήταν αμφίπλευρες και δηλώθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Τα βασικά καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η διάρκεια παραμονής, η συνολική νοσηρότητα, η περιεγχειρητική θνησιμότητα και η διάμεση επιβίωση. Δεν πραγματοποιήθηκαν πειράματα για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης. Όλες οι μέθοδοι πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και κανονισμούς. Η μελέτη έλαβε δεοντολογική έγκριση και διεξήχθη με την άδεια της Επιτροπής Θεσμικής Επανεξέτασης και της Επιτροπής Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» (47929/16.12.16).

Μεταξύ 2010 και 2019, 218 ασθενείς υποβλήθηκαν σε επέμβαση Whipple στο χειρουργικό τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν». Από αυτούς, 20 (9,1%) ήταν 80 ετών ή μεγαλύτεροι. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 117 άν-

δρες και 101 γυναίκες με διάμεση ηλικία 67 ετών (εύρος 25-88) κατά τη στιγμή της επέμβασης.

Η διάμεση ηλικία της ομάδας Υ ήταν 66 έτη (εύρος 25-79) και της ομάδας Ο ήταν 81,5 έτη (εύρος 80-88). Δεν υπήρχαν διαφορές όσον αφορά τη σύνθεση του φύλου (άνδρες 55,6 έναντι 35,0%,  $P=0,100$ ) ή την κατάσταση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ( $P=0,478$ ). Οι βαθμολογίες της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (ASA) ήταν χειρότερες στην ομάδα των ογδοντάχρονων (ASA 3-4: 31,3 έναντι 65%,  $P=0,018$ ), όπως και οι βαθμολογίες του Δείκτη Συννοσηρότητας Charlson (CCI) ( $CCI >6$ : 21,7 έναντι 90%,  $P<0,05$ ). Ωστόσο δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης των συννοσηροτήτων των ασθενών, εκτός από την υπέρταση (49,5 έναντι 80%,  $P=0,007$ ).

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τον χειρουργικό χρόνο, το ποσοστό εκτομής και αποκατάστασης της πυλαίας φλέβας, το είδος της αναισθησίας ή της αναλγησίας και τον αριθμό των μονάδων αίματος που μεταγγίστηκαν.

Τα περισσότερα νεοπλάσματα ήταν αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος και στις δύο ομάδες (61,1 έναντι 65%), ακολουθούμενα από αδενοκαρκίνωμα του αμπουλάρου (12,4%), απομακρυσμένο χολαγγειοκαρκίνωμα (10,1%) και ενδοαυλικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα (IPMN) (6%). Οι περισσότεροι καρκίνοι ήταν σταδίου II και III στην ομάδα Υ, ενώ σταδίου I και II στην ομάδα Ο.

Η συνολική νοσηρότητα (Clavien-Dindo≥3) ήταν ισομερώς κατανομημένη μεταξύ των δύο ομάδων (26,8 έναντι 25%,  $P=0,895$ ). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά το παγκρεατικό συρίγγιο, την αιμορραγία, την καθυστερημένη γαστρική κένωση (DGE) ή τα ποσοστά επανεπεμβάσεων. Η διάρκεια νοσηλείας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των νεότερων και των ηλικιωμένων ασθενών (14 ημέρες έναντι 16 ημερών,  $P=0,307$ ), ούτε η θνησιμότητα 30 ημερών [12 ασθενείς (6,1%) έναντι 1 ασθενούς (5%),  $P>0,99$ ]. Η παρακολούθηση ήταν διαθέσιμη για 214 ασθενείς (98,2% του πληθυσμού μας). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 30,6 μήνες για την ομάδα Υ και 16,3 μήνες για την ομάδα Ο. Το ποσοστό επιβίωσης 1, 2 και 5 ετών ήταν 75,5, 59,7 και 37,7% για την ομάδα Υ και 60,3, 52,8 και 45,2% για την ομάδα Ο, αντίστοιχα. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 35 μήνες για τους ασθενείς κάτω των 80 ετών και 28 μήνες για τους οκταετείς (log-rank test  $P=0,577$ ).



**Post-operative sample characteristics by age group (above-below 80)**

	Age (<80/80+)			
	25-79	80-89	Overall	
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value
<i>Total</i>	198 (100.0)	20 (100.0)	218 (100.0)	
Analgesia type				0.533
<i>PCEA</i>	128 (64.6)	12 (60.0)	140 (64.2)	
<i>PCA morphine</i>	46 (23.2)	6 (30.0)	52 (23.9)	
<i>PCA morphine &amp; tramal</i>	13 (6.6)	0 (0.0)	13 (6.0)	
<i>N/A</i>	11 (5.6)	2 (10.0)	13 (6.0)	
Post-op pancreatic fistula				0.788
<i>No</i>	148 (74.7)	16 (80.0)	164 (75.2)	
<i>Yes</i>	50 (25.3)	4 (20.0)	54 (24.8)	
Clinically sig. post-op pancr. fistula				1.000
<i>Non-sig. (No or Grade A)</i>	168 (84.8)	17 (85.0)	185 (84.9)	
<i>Significant (Grades B,C)</i>	30 (15.2)	3 (15.0)	33 (15.1)	
Fistula Grading				0.399
<i>No Fistula</i>	148 (74.7)	16 (80.0)	164 (75.2)	
<i>A</i>	20 (10.1)	1 (5.0)	21 (9.6)	
<i>B</i>	15 (7.6)	3 (15.0)	18 (8.3)	
<i>C</i>	15 (7.6)	0 (0.0)	15 (6.9)	
Hemorrhage				0.703
<i>No</i>	176 (88.9)	19 (95.0)	195 (89.4)	
<i>Yes</i>	22 (11.1)	1 (5.0)	23 (10.6)	
Stenosis of anastomosis				1.000
<i>No</i>	196 (99.0)	20 (100.0)	216 (99.1)	
<i>Yes</i>	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	
Delayed gastric emptying				0.781
<i>No</i>	154 (77.8)	15 (75.0)	169 (77.5)	
<i>Yes</i>	44 (22.2)	5 (25.0)	49 (22.5)	
Reoperation				0.703
<i>No</i>	176 (88.9)	19 (95.0)	195 (89.4)	
<i>Yes</i>	22 (11.1)	1 (5.0)	23 (10.6)	
Abscess				1.000
<i>No</i>	186 (93.9)	19 (95.0)	205 (94.0)	
<i>Yes</i>	12 (6.1)	1 (5.0)	13 (6.0)	
Clavien–Dindo classification				0.895
<i>No complications</i>	86 (43.4)	7 (35.0)	93 (42.7)	

<i>Grade I</i>	26 (13.1)	4 (20.0)	30 (13.8)	
<i>Grade II</i>	33 (16.7)	4 (20.0)	37 (17.0)	
<i>Grade IIIa</i>	18 (9.1)	2 (10.0)	20 (9.2)	
<i>Grade IIIb</i>	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	
<i>Grade IVa</i>	13 (6.6)	2 (10.0)	15 (6.9)	
<i>Grade V</i>	18 (9.1)	1 (5.0)	19 (8.7)	
Clavien–Dindo classification				0.841
<i>No complications</i>	86 (43.4)	7 (35.0)	93 (42.7)	
<i>Grade I</i>	26 (13.1)	4 (20.0)	30 (13.8)	
<i>Grade II</i>	33 (16.7)	4 (20.0)	37 (17.0)	
<i>Grade III</i>	22 (11.1)	2 (10.0)	24 (11.0)	
<i>Grade IV</i>	13 (6.6)	2 (10.0)	15 (6.9)	
<i>Grade V</i>	18 (9.1)	1 (5.0)	19 (8.7)	
Adjuvant therapy				0.024
<i>No</i>	63 (31.8)	12 (60.0)	75 (34.4)	
<i>Yes</i>	117 (59.1)	7 (35.0)	124 (56.9)	
<i>N/A</i>	18 (9.1)	1 (5.0)	19 (8.7)	
ICU				0.728
<i>No</i>	173 (87.4)	17 (85.0)	190 (87.2)	
<i>Yes</i>	25 (12.6)	3 (15.0)	28 (12.8)	
Outcome (Hospitalization)				0.244
<i>Censored</i>	1 (0.5)	1 (5.0)	2 (0.9)	
<i>Discharge</i>	179 (90.4)	18 (90.0)	197 (90.4)	
<i>Hosp. Death</i>	18 (9.1)	1 (5.0)	19 (8.7)	
Perioperative mortality				1.000
<i>No</i>	180 (90.9)	19 (95.0)	199 (91.3)	
<i>Yes</i>	18 (9.1)	1 (5.0)	19 (8.7)	
Reccurence				0.448
<i>No</i>	92 (46.5)	11 (55.0)	103 (47.2)	
<i>Yes</i>	82 (41.4)	6 (30.0)	88 (40.4)	
<i>N/A</i>	24 (12.1)	3 (15.0)	27 (12.4)	
Death				0.486
<i>No</i>	89 (44.9)	11 (55.0)	100 (45.9)	
<i>Yes</i>	105 (53.0)	9 (45.0)	114 (52.3)	
<i>N/A</i>	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	
Anastomotic leak				1.000
<i>No</i>	143 (72.2)	15 (75.0)	158 (72.5)	
<i>Yes</i>	55 (27.8)	5 (25.0)	60 (27.5)	
Type of anastomotic leak				1.000
<i>No leak</i>	143 (72.2)	15 (75.0)	158 (72.5)	

<i>Pancreaticojejunostomy</i>	51 (25.8)	5 (25.0)	56 (25.7)	
<i>Hepaticojejunostomy</i>	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>Pancreatic+Hepaticojejunostomy</i>	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	
<i>Pancreatic+Gastrojejunostomy</i>	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
Type of anastomotic leak				1.000
<i>No leak</i>	143 (72.2)	15 (75.0)	158 (72.5)	
<i>Pancreaticojejunostomy</i>	51 (25.8)	5 (25.0)	56 (25.7)	
<i>Hepatic/Pancreatic/Combinations</i>	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>p-value</b>
Hospitalization time (days)	14.00 (10.00, 22.00)	16.00 (11.00, 23.00)	14.00 (10.00, 22.00)	0.135
Time to Perioperative death (days)	16.50 (8.00, 44.00)	5.00 (5.00, 5.00)	16.00 (7.00, 44.00)	0.201
Time to recurrence (months)	12.00 (6.00, 22.00)	5.00 (1.00, 14.00)	12.00 (6.00, 22.00)	0.084
Time to death since operation (months)	14.00 (4.00, 28.00)	6.00 (3.00, 7.00)	13.25 (4.00, 27.00)	0.076
Follow-up time (years)	20.50 (8.00, 42.00)	7.00 (3.00, 29.50)	20.00 (7.00, 42.00)	0.034

*Hospitalization time: peri-operative deaths excluded*

*Time to Perioperative death: peri-operative deaths only*

*Time to recurrence: only for those with a recurrence*

*Time to death: only for those who died before the end of Follow-up*

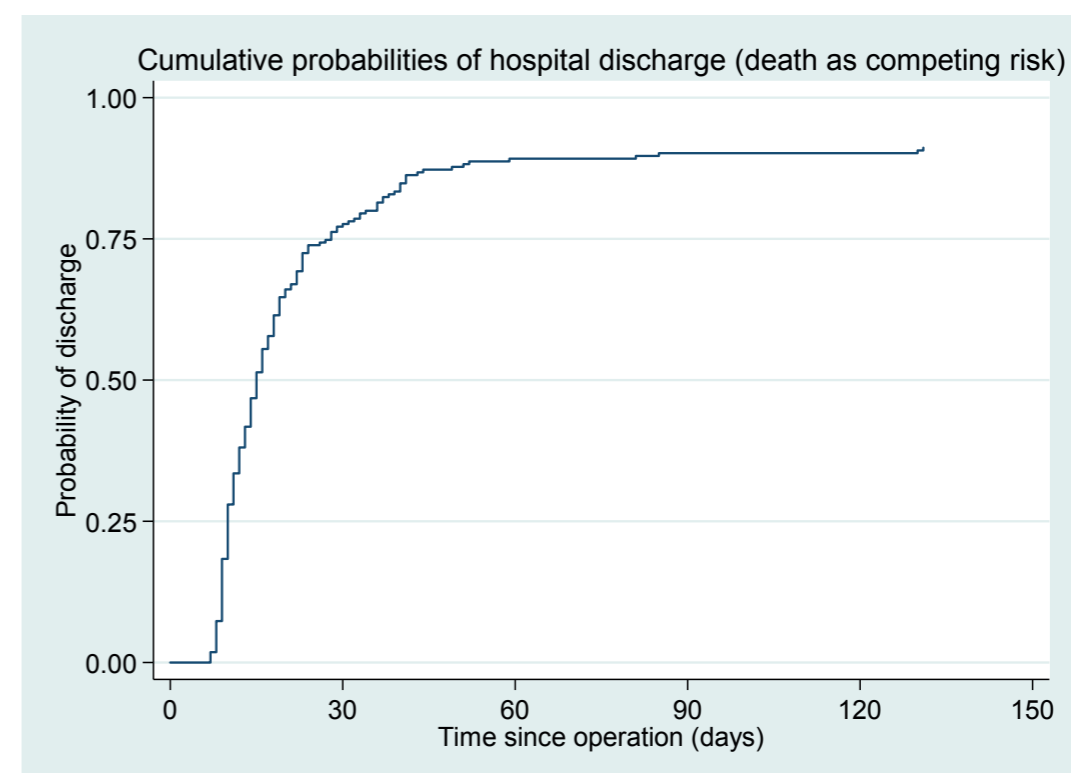
*Follow-up time: time to death or last known to be alive*

### 3.3 Αποτελέσματα

#### 3.3.1 Ημέρες νοσηλείας - Hospitalization days

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο κλασικός τύπος της ΠΠ ( $p < 0,001$ ), το ιστορικό στεφανιαίας νόσου ( $p < 0,001$ ), ο αυξημένος ΔΜΣ ( $p = 0,002$ ), η βιοχημική διαρροή ( $p < 0,001$ ), ο βαθμός C της ΠΠΦ ( $p = 0,001$ ), η DGE ( $p < 0,001$ ), η επανεπέμβαση ( $p = 0,001$ ) και, τέλος, ο ιστολογικός τύπος του αδενοκαρκινώματος του αμφοτερόπλευρου ( $p = 0,026$ ) ήταν ανεξάρτητοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο. Από την άλλη πλευρά, η χρήση μορφίνης PCA και τραμαδόλης ως είδος αναλγησίας ( $p < 0,001$ ) φάνηκε να λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας για μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο. Στο Σχήμα 1 απεικονίζονται οι σωρευτικές πιθανότητες εξόδου από το νοσοκομείο ανά χρόνο από την επέμβαση με ανταγωνιστικό κίνδυνο τον θάνατο.

#### Cumulative probabilities of hospital discharge (death as competing risk)



**Cumulative probability of hospital discharge by time since operation (death as competing risk)**

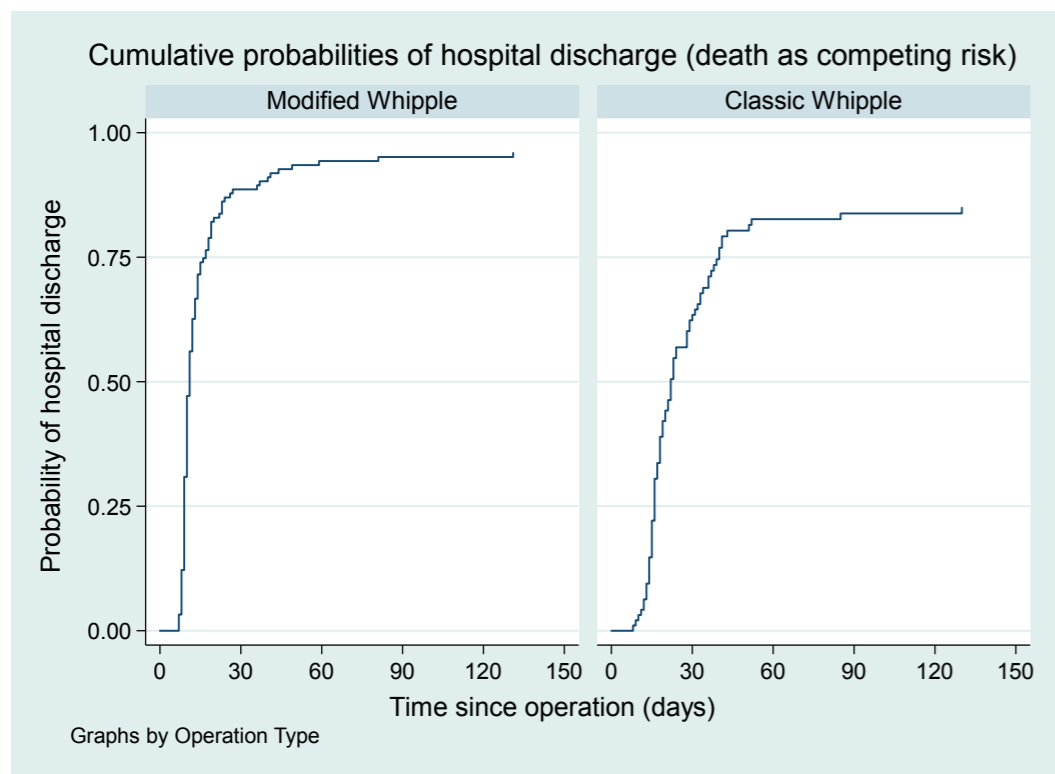
	Overall
Time	Estimate (95% CI)
7	1.8 (0.7, 4.8)
8	7.3 (4.6, 11.7)
9	18.3 (13.8, 24.2)
10	28.0 (22.5, 34.4)
11	33.5 (27.7, 40.2)
12	38.1 (32.0, 44.9)
13	41.7 (35.5, 48.6)
14	46.8 (40.4, 53.6)
15	51.4 (44.9, 58.2)
30	77.6 (71.9, 82.9)
45	87.3 (82.4, 91.3)
60	89.2 (84.6, 92.9)

**Cumulative probabilities of discharge by time since operation (death as competing risk) and**

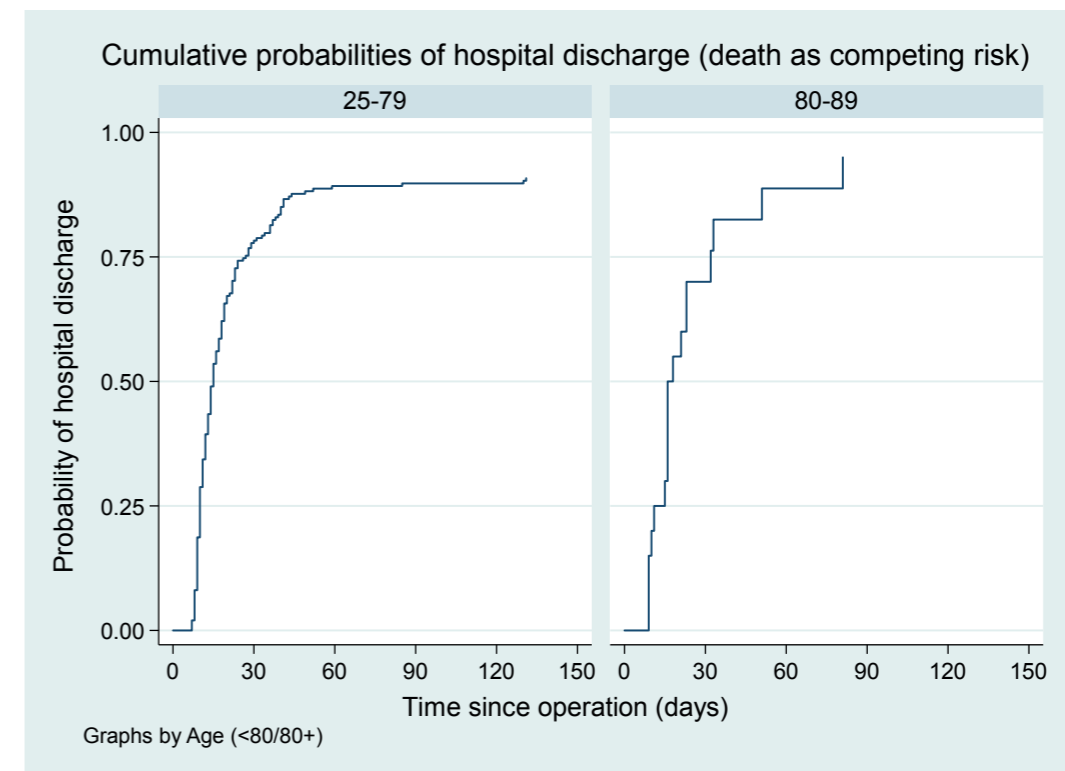
**Operation Type**

	Operation Type	
	Modified Whipple	Classic Whipple
Time	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
7	3.3 (1.2, 8.4)	0.0 (., .)
8	12.2 (7.5, 19.4)	1.1 (0.1, 7.2)
9	30.9 (23.5, 39.9)	2.1 (0.5, 8.2)
10	47.2 (38.8, 56.3)	3.2 (1.0, 9.5)
11	56.1 (47.6, 65.0)	4.2 (1.6, 10.8)
12	62.6 (54.1, 71.1)	6.3 (2.9, 13.5)
13	66.7 (58.3, 74.8)	9.5 (5.0, 17.4)
14	71.5 (63.4, 79.2)	14.7 (9.0, 23.6)
15	74.0 (66.0, 81.4)	22.1 (15.0, 31.9)
30	88.6 (82.3, 93.5)	63.4 (53.8, 73.0)
45	92.7 (87.2, 96.4)	80.3 (71.6, 87.8)
60	94.3 (89.2, 97.5)	82.6 (74.2, 89.6)

**Cumulative probabilities of discharge by Operation Type**



**Cumulative probabilities of discharge by Age (<80/80+)**





Cumulative probabilities of discharge by time since operation (death as competing risk) and

Age (<80/80+)

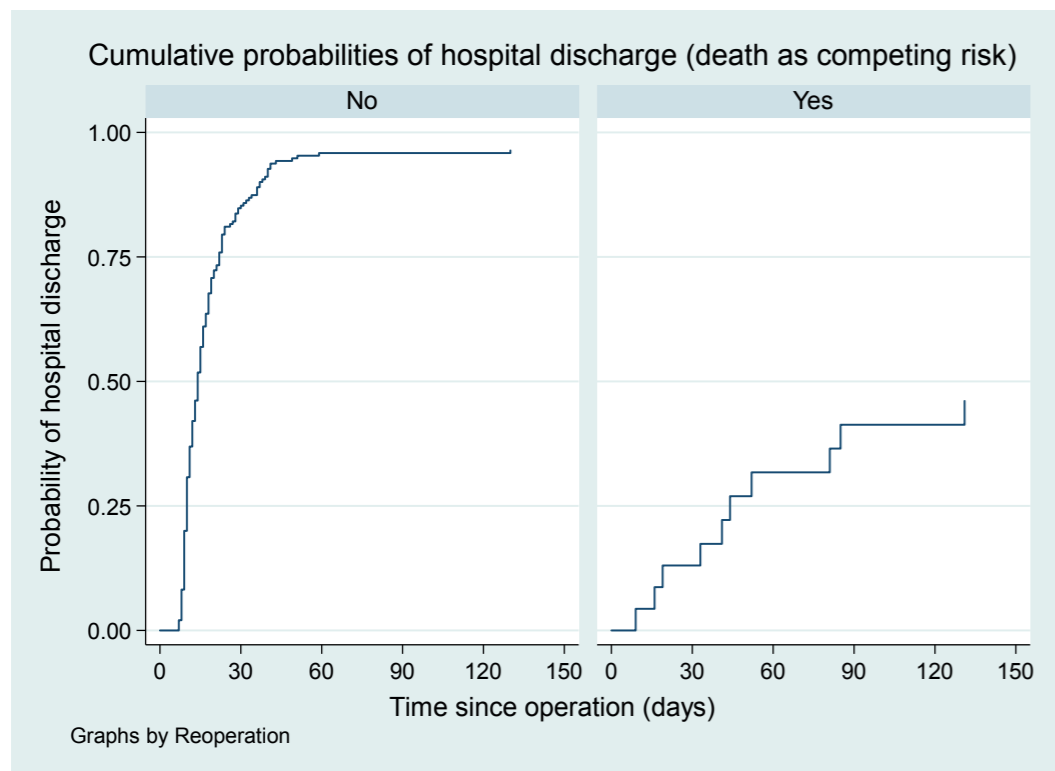
Time	Age (<80/80+)	
	25-79	80-89
	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
7	2.0 (0.8, 5.3)	0.0 (., .)
8	8.1 (5.0, 12.9)	0.0 (., .)
9	18.7 (13.9, 24.8)	15.0 (5.1, 39.6)
10	28.8 (23.0, 35.6)	20.0 (8.0, 44.9)
11	34.3 (28.2, 41.4)	25.0 (11.3, 50.0)
12	39.4 (33.0, 46.6)	25.0 (11.3, 50.0)
13	43.4 (36.9, 50.6)	25.0 (11.3, 50.0)
14	49.0 (42.3, 56.2)	25.0 (11.3, 50.0)
15	53.5 (46.8, 60.6)	30.0 (14.7, 54.9)
30	78.3 (72.3, 83.7)	70.0 (49.9, 87.7)
45	87.7 (82.6, 91.8)	82.5 (62.3, 95.5)
60	89.2 (84.4, 93.1)	88.7 (69.5, 98.2)

Cumulative probabilities of discharge by time since operation (death as competing risk) and

Reoperation

Time	Reoperation	
	No	Yes
	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
7	2.1 (0.8, 5.4)	0.0 (., .)
8	8.2 (5.1, 13.0)	0.0 (., .)
9	20.0 (15.0, 26.3)	4.3 (0.6, 27.1)
10	30.8 (24.8, 37.8)	4.3 (0.6, 27.1)
11	36.9 (30.6, 44.1)	4.3 (0.6, 27.1)
12	42.1 (35.5, 49.3)	4.3 (0.6, 27.1)
13	46.2 (39.5, 53.4)	4.3 (0.6, 27.1)
14	51.8 (45.0, 59.0)	4.3 (0.6, 27.1)
15	56.9 (50.1, 63.9)	4.3 (0.6, 27.1)
30	85.3 (79.9, 89.9)	13.0 (4.4, 35.2)
45	94.3 (90.3, 97.0)	27.0 (13.1, 50.5)
60	95.9 (92.3, 98.1)	31.7 (16.5, 55.4)

Cumulative probabilities of discharge by Reoperation



**Multivariable Fine & Gray model for the probability of hospital discharge**

**Death before hospital discharge acts as a competing risk**

Factor	SHR**	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	0.51	(0.38, 0.67)	<0.001
Gender			
Male*	1		
Female	1.01	(0.74, 1.38)	0.972
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	0.72	(0.38, 1.34)	0.302
Fistula Grading			
No Fistula*	1		
A	0.37	(0.22, 0.64)	<0.001
B	0.64	(0.37, 1.10)	0.104
C	0.11	(0.03, 0.40)	0.001
Reoperation			
No*	1		
Yes	0.27	(0.12, 0.58)	0.001
Delayed gastric emptying			
No*	1		
Yes	0.43	(0.29, 0.63)	<0.001
Analgesia type			
PCEA*	1		
PCA morphine	0.70	(0.46, 1.08)	0.107
PCA morphine & tramal	2.24	(1.42, 3.52)	<0.001
Coronary disease			
No*	1		
Yes	0.34	(0.19, 0.62)	<0.001
BMI (Kg/m2)			
per unit	0.94	(0.90, 0.98)	0.002
Histologic type (grouped)			
AdenoCa Pancreas*	1		
AdenoCa Vater	0.81	(0.52, 1.24)	0.332
AdenoCa BD	0.53	(0.31, 0.93)	0.026
IPMN	1.50	(0.94, 2.38)	0.091
Other	1.62	(1.01, 2.59)	0.045
Thyroid problem			
No*	1		

Hypothyroidism	0.51	(0.30, 0.86)	0.012
Hyperthyroidism	1.38	(0.39, 4.88)	0.614

\* Reference category; \*\* Subdistribution Hazard Ratio

### 3.3.2 Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ / ICU)

Η πολυπαραγοντική ανάλυση για την πιθανότητα εισαγωγής στη ΜΕΘ έδειξε ότι το ιστορικό στεφανιαίας νόσου ( $P=0,013$ ), η παρουσίαση ίκτερου ( $P=0,026$ ), η DGE ( $P=0,012$ ) και η επανεπέμβαση ( $P<0,001$ ) ήταν ανεξάρτητοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με αυξημένο ποσοστό εισαγωγής στη ΜΕΘ (Πίνακας VI).

#### Multivariable logistic regression model for the probability of ICU

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	0.65	(0.13, 3.33)	0.606
Gender			
Male*	1		
Female	1.84	(0.43, 7.88)	0.414
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.84	(0.30, 11.37)	0.510
Reoperation			
No*	1		
Yes	166.51	(18.92, 1465.02)	<0.001
Delayed gastric emptying			
No*	1		
Yes	7.48	(1.54, 36.19)	0.012
RBC (units)			
per unit	2.14	(1.23, 3.72)	0.007
Type of anaesthesia			
General and epidural anaesthesia*	1		
General anaesthesia	5.73	(1.26, 26.10)	0.024
Coronary disease			
No*	1		
Yes	8.92	(1.60, 49.77)	0.013
Jaundice			
No*	1		
Yes	9.92	(1.32, 74.43)	0.026

\* Reference category

### 3.3.3 Ενδοκοιλιακό απόστημα - Abscess

#### Multivariable logistic regression model for the probability of Abscess

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	5.32	(1.25, 22.61)	0.024
Gender			
Male*	1		
Female	0.10	(0.01, 0.77)	0.028
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.08	(0.10, 11.48)	0.947
Analgesia type			
PCEA*	1		
PCA morphine	3.48	(0.86, 14.05)	0.080
PCA morphine & tramal	10.48	(1.29, 84.85)	0.028

\* Reference category

### 3.3.4 Στένωση της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης-Stenosis of anastomosis

Η στένωση της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης είναι μια σπάνια όψιμη επιπλοκή που εμφανίζεται, κατά μέσον όρο, 34 μήνες μετά την παγκρεατο-δωδεκαδακτυλεκτομή, αλλά μόνο στο 1,4 έως 11,4% των ασθενών, σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση [190]. Οι περισσότεροι παρουσιάζουν συμπτώματα μεταγευματικού κοιλιακού άλγους, υποτροπιάζουσας οξείας παγκρεατίτιδας και μειωμένης παγκρεατικής λειτουργίας. Η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία, ενισχυμένη με σεκρετίνη (MRCP), είναι η καλύτερη μέθοδος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Μόνο οι συμπτωματικοί ασθενείς χρειάζονται θεραπεία, η οποία συνίσταται σε ενδοσκοπική διαστολή (με τεχνικές «ραντεβού» με υπερήχους), χειρουργική αποκατάσταση ή ολική παγκρεατεκτομή με αυτομεταμόσχευση νησιδίων (έσχατη λύση).



**Percentage of Stenosis of anastomosis by potential predictors**

	Stenosis of anastomosis		Overall	p-value
	No	Yes		
	N (%)	N (%)		
<i>Total</i>	216 (99.1)	2 (0.9)	218 (100.0)	
Age (grouped)				0.641
<i>25-49</i>	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	
<i>50-59</i>	42 (100.0)	0 (0.0)	42 (100.0)	
<i>60-69</i>	67 (100.0)	0 (0.0)	67 (100.0)	
<i>70-79</i>	76 (97.4)	2 (2.6)	78 (100.0)	
<i>80-89</i>	20 (100.0)	0 (0.0)	20 (100.0)	
Age (<80/80+)				1.000
<i>25-79</i>	196 (99.0)	2 (1.0)	198 (100.0)	
<i>80-89</i>	20 (100.0)	0 (0.0)	20 (100.0)	
Gender				1.000
<i>Male</i>	116 (99.1)	1 (0.9)	117 (100.0)	
<i>Female</i>	100 (99.0)	1 (1.0)	101 (100.0)	
Smoking status				1.000
<i>Smoker</i>	86 (98.9)	1 (1.1)	87 (100.0)	
<i>Non-smoker</i>	91 (98.9)	1 (1.1)	92 (100.0)	
<i>Ex-smoker</i>	36 (100.0)	0 (0.0)	36 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Hypertension				0.500
<i>No</i>	100 (100.0)	0 (0.0)	100 (100.0)	
<i>Yes</i>	112 (98.2)	2 (1.8)	114 (100.0)	
<i>N/A</i>	4 (100.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
Diabetes Mellitus (DM)				0.561
<i>Yes</i>	55 (98.2)	1 (1.8)	56 (100.0)	
<i>No</i>	141 (99.3)	1 (0.7)	142 (100.0)	
<i>Recently diagnosed</i>	16 (100.0)	0 (0.0)	16 (100.0)	
<i>N/A</i>	4 (100.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
Coronary disease				1.000
<i>No</i>	177 (98.9)	2 (1.1)	179 (100.0)	
<i>Yes</i>	36 (100.0)	0 (0.0)	36 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Dyslipidemia				0.501
<i>No</i>	151 (99.3)	1 (0.7)	152 (100.0)	
<i>Yes</i>	62 (98.4)	1 (1.6)	63 (100.0)	

<i>N/A</i>	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Other Cancer				0.142
<i>Breast</i>	5 (100.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	
<i>Kidney</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>Large Bowel</i>	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
<i>Lung</i>	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
<i>Ovaries</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>Ovaries, Breast</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>Papillary Thyroid</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>Prostate</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>Systemic Mastocytosis</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>Uterus</i>	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	
<i>Vocal Cords</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>No other Cancer</i>	196 (99.5)	1 (0.5)	197 (100.0)	
Other Cancer (y/n)				0.184
<i>No</i>	196 (99.5)	1 (0.5)	197 (100.0)	
<i>Yes</i>	20 (95.2)	1 (4.8)	21 (100.0)	
Arrhythmias				1.000
<i>No</i>	197 (99.0)	2 (1.0)	199 (100.0)	
<i>Yes</i>	16 (100.0)	0 (0.0)	16 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Lung problem				1.000
<i>No</i>	203 (99.0)	2 (1.0)	205 (100.0)	
<i>Yes</i>	10 (100.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Thyroid problem				0.260
<i>No</i>	184 (99.5)	1 (0.5)	185 (100.0)	
<i>Hypothyroidism</i>	26 (96.3)	1 (3.7)	27 (100.0)	
<i>Hyperthyroidism</i>	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Previous abdominal surgery				0.498
<i>No</i>	106 (100.0)	0 (0.0)	106 (100.0)	
<i>Yes</i>	106 (98.1)	2 (1.9)	108 (100.0)	
<i>N/A</i>	4 (100.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
Jaundice				1.000
<i>No</i>	64 (100.0)	0 (0.0)	64 (100.0)	
<i>Yes</i>	152 (98.7)	2 (1.3)	154 (100.0)	
Pre-op ERCP & stent				0.084
<i>Yes</i>	60 (100.0)	0 (0.0)	60 (100.0)	

<i>ERCP</i>	8 (88.9)	1 (11.1)	9 (100.0)	
<i>No</i>	139 (99.3)	1 (0.7)	140 (100.0)	
<i>N/A</i>	9 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)	
Neoadjuvant				1.000
<i>No</i>	206 (99.0)	2 (1.0)	208 (100.0)	
<i>Yes</i>	4 (100.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
<i>N/A</i>	6 (100.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	
Histologic type				0.103
<i>AdenoCa Pancreas</i>	134 (100.0)	0 (0.0)	134 (100.0)	
<i>AdenoCa Vater</i>	27 (100.0)	0 (0.0)	27 (100.0)	
<i>AdenoCa BD</i>	20 (90.9)	2 (9.1)	22 (100.0)	
<i>AdenoCa Duodenum</i>	5 (100.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	
<i>AdenoCa Gallbladder</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>IPMN</i>	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
<i>Adenoma</i>	4 (100.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
<i>NET Pancreas</i>	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	
<i>GIST Vater</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>Papillary neoplasm</i>	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
<i>Melanoma</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>AdenoCa metastatic large bowel</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Histologic type (grouped)				0.023
<i>AdenoCa Pancreas</i>	134 (100.0)	0 (0.0)	134 (100.0)	
<i>AdenoCa Vater</i>	27 (100.0)	0 (0.0)	27 (100.0)	
<i>AdenoCa BD</i>	20 (90.9)	2 (9.1)	22 (100.0)	
<i>IPMN</i>	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
<i>Other</i>	22 (100.0)	0 (0.0)	22 (100.0)	
Stage				0.408
<i>I</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>IA</i>	9 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)	
<i>IB</i>	34 (100.0)	0 (0.0)	34 (100.0)	
<i>II</i>	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
<i>IIA</i>	29 (100.0)	0 (0.0)	29 (100.0)	
<i>IIB</i>	70 (98.6)	1 (1.4)	71 (100.0)	
<i>III</i>	34 (100.0)	0 (0.0)	34 (100.0)	
<i>IIIA</i>	12 (92.3)	1 (7.7)	13 (100.0)	
<i>IIIB</i>	4 (100.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
<i>Benign tumor</i>	21 (100.0)	0 (0.0)	21 (100.0)	
Stage (grouped)				1.000

<i>I/IA</i>	10 (100.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	
<i>IB</i>	34 (100.0)	0 (0.0)	34 (100.0)	
<i>II/IIA</i>	31 (100.0)	0 (0.0)	31 (100.0)	
<i>IIB</i>	70 (98.6)	1 (1.4)	71 (100.0)	
<i>III/IIIA/IIIB</i>	50 (98.0)	1 (2.0)	51 (100.0)	
<i>Benign tumor</i>	21 (100.0)	0 (0.0)	21 (100.0)	
ASA score				0.317
<i>I</i>	20 (100.0)	0 (0.0)	20 (100.0)	
<i>II</i>	116 (100.0)	0 (0.0)	116 (100.0)	
<i>III</i>	71 (97.3)	2 (2.7)	73 (100.0)	
<i>IV</i>	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
<i>N/A</i>	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	
Lymph Node Ratio (LNR)				0.758
<i>0</i>	105 (99.1)	1 (0.9)	106 (100.0)	
<i>0.04-0.10</i>	27 (100.0)	0 (0.0)	27 (100.0)	
<i>0.11-0.17</i>	25 (100.0)	0 (0.0)	25 (100.0)	
<i>0.18-0.38</i>	28 (96.6)	1 (3.4)	29 (100.0)	
<i>0.39-0.86</i>	28 (100.0)	0 (0.0)	28 (100.0)	
<i>.</i>	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Operation Type				1.000
<i>Modified Whipple</i>	122 (99.2)	1 (0.8)	123 (100.0)	
<i>Classic Whipple</i>	94 (98.9)	1 (1.1)	95 (100.0)	
Extra operation				1.000
<i>Omnectomy</i>	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>Vein construction</i>	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
<i>No Extra operation</i>	213 (99.1)	2 (0.9)	215 (100.0)	
Type of anaesthesia				1.000
<i>General and epidural anaesthesia</i>	142 (98.6)	2 (1.4)	144 (100.0)	
<i>General anaesthesia</i>	71 (100.0)	0 (0.0)	71 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Midazolam				0.255
<i>No</i>	27 (96.4)	1 (3.6)	28 (100.0)	
<i>Yes</i>	176 (99.4)	1 (0.6)	177 (100.0)	
<i>N/A</i>	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
Fentanyl				1.000
<i>No</i>	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
<i>Yes</i>	201 (99.0)	2 (1.0)	203 (100.0)	
<i>N/A</i>	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	

Propofol				1.000
No	8 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	
Yes	195 (99.0)	2 (1.0)	197 (100.0)	
N/A	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
Desflurane				0.353
No	164 (99.4)	1 (0.6)	165 (100.0)	
Yes	39 (97.5)	1 (2.5)	40 (100.0)	
N/A	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
Sevoflurane				1.000
No	69 (98.6)	1 (1.4)	70 (100.0)	
Yes	134 (99.3)	1 (0.7)	135 (100.0)	
N/A	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
Phenylephrine				1.000
No	166 (98.8)	2 (1.2)	168 (100.0)	
Yes	37 (100.0)	0 (0.0)	37 (100.0)	
N/A	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
Pentothal				0.548
No	137 (99.3)	1 (0.7)	138 (100.0)	
Yes	66 (98.5)	1 (1.5)	67 (100.0)	
N/A	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
Remifentanyl				1.000
No	178 (98.9)	2 (1.1)	180 (100.0)	
Yes	25 (100.0)	0 (0.0)	25 (100.0)	
N/A	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
Demorphine				0.204
No	182 (99.5)	1 (0.5)	183 (100.0)	
Yes	21 (95.5)	1 (4.5)	22 (100.0)	
N/A	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
Mannitol				1.000
No	158 (98.8)	2 (1.3)	160 (100.0)	
Yes	43 (100.0)	0 (0.0)	43 (100.0)	
N/A	15 (100.0)	0 (0.0)	15 (100.0)	
Analgesia type				0.535
PCEA	139 (99.3)	1 (0.7)	140 (100.0)	
PCA morphine	51 (98.1)	1 (1.9)	52 (100.0)	
PCA morphine & tramal	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
N/A	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	
Post-op pancreatic fistula				0.435

No	163 (99.4)	1 (0.6)	164 (100.0)	
Yes	53 (98.1)	1 (1.9)	54 (100.0)	
Clinically sig. post-op pancr. fistula				0.280
Non-sig. (No or Grade A)	184 (99.5)	1 (0.5)	185 (100.0)	
Significant (Grades B,C)	32 (97.0)	1 (3.0)	33 (100.0)	
Fistula Grading				0.289
No Fistula	163 (99.4)	1 (0.6)	164 (100.0)	
A	21 (100.0)	0 (0.0)	21 (100.0)	
B	17 (94.4)	1 (5.6)	18 (100.0)	
C	15 (100.0)	0 (0.0)	15 (100.0)	
Hemorrhage				1.000
No	193 (99.0)	2 (1.0)	195 (100.0)	
Yes	23 (100.0)	0 (0.0)	23 (100.0)	
Stenosis of anastomosis				<0.001
No	216 (100.0)	0 (0.0)	216 (100.0)	
Yes	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	
Delayed gastric emptying				0.400
No	168 (99.4)	1 (0.6)	169 (100.0)	
Yes	48 (98.0)	1 (2.0)	49 (100.0)	
Reoperation				0.200
No	194 (99.5)	1 (0.5)	195 (100.0)	
Yes	22 (95.7)	1 (4.3)	23 (100.0)	
Anastomotic leak				0.075
No	158 (100.0)	0 (0.0)	158 (100.0)	
Yes	58 (96.7)	2 (3.3)	60 (100.0)	
Type of anastomotic leak				<0.001
No leak	158 (100.0)	0 (0.0)	158 (100.0)	
Pancreaticojejunostomy	56 (100.0)	0 (0.0)	56 (100.0)	
Hepaticojejunostomy	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	
Pancreatic+Hepaticojejunostomy	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	
Pancreatic+Gastrojejunostomy	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Type of anastomotic leak				<0.001



No leak	158 (100.0)	0 (0.0)	158 (100.0)	
Pancreaticojejunostomy	56 (100.0)	0 (0.0)	56 (100.0)	
Hepatic/Pancreatic/Combinations	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>p-value</b>
Age (years)	67.00 (60.00, 75.00)	75.50 (73.00, 78.00)	67.00 (60.00, 75.00)	0.209
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	25.34 (23.20, 28.66)	24.99 (23.44, 26.54)	25.34 (23.23, 28.58)	0.780
NLR	2.58 (1.92, 3.47)	5.32 (4.83, 5.81)	2.59 (1.92, 3.48)	0.045
CEA (ng/mL)	2.90 (1.70, 5.10)	3.60 (1.80, 5.40)	2.90 (1.70, 5.20)	0.926
CA19-9 (U/mL)	51.20 (15.30, 256.10)	111.50 (99.20, 123.80)	51.50 (15.30, 256.10)	0.657
Tumor size (cm)	2.90 (2.00, 3.60)	1.90 (1.80, 2.00)	2.85 (2.00, 3.60)	0.143
Lymph Node Ratio (LNR)	0.05 (0.00, 0.20)	0.12 (0.00, 0.24)	0.05 (0.00, 0.20)	0.962
Lymph Node	11.00 (7.00, 16.00)	14.50 (8.00, 21.00)	11.00 (7.00, 16.00)	0.574
Operation duration (min)	230.00 (185.00, 330.00)	211.50 (200.00, 223.00)	230.00 (185.00, 330.00)	0.651
RBC (units)	1.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00)	0.954
FFP (units)	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.00)	0.369
Hospitalization time (days)	14.00 (10.00, 22.00)	29.00 (19.00, 39.00)	14.00 (10.00, 22.00)	0.150

**Only 2 positive outcomes! No multivariable modelling performed**

### 3.3.5 Μετεγχειρητική Αιμορραγία - Hemorrhage

Η πολυπαραγοντική ανάλυση για την πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής αιμορραγίας που απαιτούσε μετάγγιση αίματος, εμβολισμό ή επανεπέμβαση έδειξε ότι μόνο η κλινικά σημαντική POPF ( $p=0,001$ ) και η αυξημένη διεγχειρητική μετάγγιση FFP ( $p=0,019$ ) ήταν ανεξάρτητοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με αυξημένο ποσοστό μετεγχειρητικής αιμορραγίας.

#### Multivariable logistic regression model for the probability of Hemorrhage

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	3.86	(0.96, 15.51)	0.057
Gender			
Male*	1		
Female	0.47	(0.15, 1.49)	0.202
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	0.62	(0.07, 5.79)	0.676
FFP (units)			
per unit	1.60	(1.08, 2.38)	0.019
Clinically sig. post-op pancr. fistula			
Non-sig. (No or Grade A)*	1		
Significant (Grades B,C)	6.86	(2.24, 20.95)	0.001

\* Reference category

### 3.3.6 Μετεγχειρητικό Παγκρεατικό Συρίγγιο - Post-op Pancreatic Fistula (POPF)

BL: Πρώην βαθμός A POPF

Αυτή η κατάσταση αφορά το αρχικό POPF βαθμού A και δεν θεωρείται πλέον πραγματικό παγκρεατικό συρίγγιο ή πραγματική επιπλοκή. Καθώς ονομάζεται «βιοχημικό συρίγγιο» στη βιβλιογραφία, το BL δεν έχει εξ ορισμού καμία κλινική επίπτωση. Ειδικότερα, ένα BL δεν συνεπάγεται καμία απόκλιση στη φυσιολογική μετεγχειρητική πορεία και, ως εκ τούτου, δεν επηρεάζει τη φυσιολογική μετεγχειρητική διάρκεια παραμονής. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια παροχέτευση μπορεί να παραμείνει στη θέση της ακόμη και μετά το εξιτήριο για σκοπούς παρατήρησης έως και 3 εβδομάδες μετά την επέμβαση, πριν θεωρηθεί ότι έχει κλινικές επιπτώσεις στον ασθενή. Ο ασθενής, ωστόσο, παραμένει κλινικά καλά, τρέφεται από το στόμα και μπορεί να ακολουθήσει μια ενισχυμένη πορεία ανάρρωσης. Εάν δεν τοποθετηθούν παροχετεύσεις σε άτομα με αμελητέο/χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης POPF (σκληρό πάγκρεας, διατεταμένος κύριος παγκρεατικός πόρος ή χειρουργημένα για καρκίνο του παγκρέατος ή χρόνια παγκρεατίτιδα), 28, 29, 30 ένα BL εξαλείφεται, διότι δεν μπορεί καν να αναφερθεί. Σημειωτέον, εάν επέλθει μετεγχειρητικός θάνατος, αυτό δεν θα μετατοπίσει το BL σε συρίγγιο βαθμού C, καθώς αιφνίδιες θανατηφόρες καταστάσεις, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, νεφρική ανεπάρκεια ή θανατηφόρα πνευμονική εμβολή, δεν μπορούν να θεωρηθούν ότι συντηρούνται από το BL.

Βαθμός B POPF

Αυτός ο βαθμός αναφέρεται σε ένα σωστά καθορισμένο συρίγγιο που περιλαμβάνει αυξημένη δραστηριότητα αμυλάσης στο υγρό από οποιαδήποτε παροχέτευση σε συνδυασμό με μια κλινικά σχετική κατάσταση. Ένα POPF βαθμού B απαιτεί αλλαγή στη διαχείριση της αναμενόμενης μετεγχειρητικής πορείας. Σε αντίθεση με το BL, οι παγκρεατικές παροχετεύσεις μπορεί να παραμείνουν στη θέση τους για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (ορίζεται ως 3 εβδομάδες/21 ημέρες μετά την επέμβαση) ή μπορεί να υπάρξει ανάγκη επανατοποθέτησης των χειρουργικά τοποθετημένων παροχετεύσεων μέσω επεμβατικών, καθοδηγούμενων μέσω εικόνας, μέσων για την «αποσυμπίεση» μιας μη παροχετευμένης ενδοκοιλιακής συλλογής υγρών.<sup>31</sup> Εναλλακτικά, δικαιολογείται διαδερμική ή ενδοσκοπική ΔΔ για τον ίδιο σκοπό. Εάν εμφανιστεί αιμορραγία ή ψευδοανεύρυσμα που σχετίζεται με το POPF, είναι συνήθως απαραίτητες οι μεταγίσεις ή και αγγειογραφία. Όποτε απαιτείται επανεπέμβαση ή εμφανίζεται οργανική ανεπάρκεια, το συρίγγιο μετατρέπεται σε POPF βαθμού C. Στις περισσότερες περι-

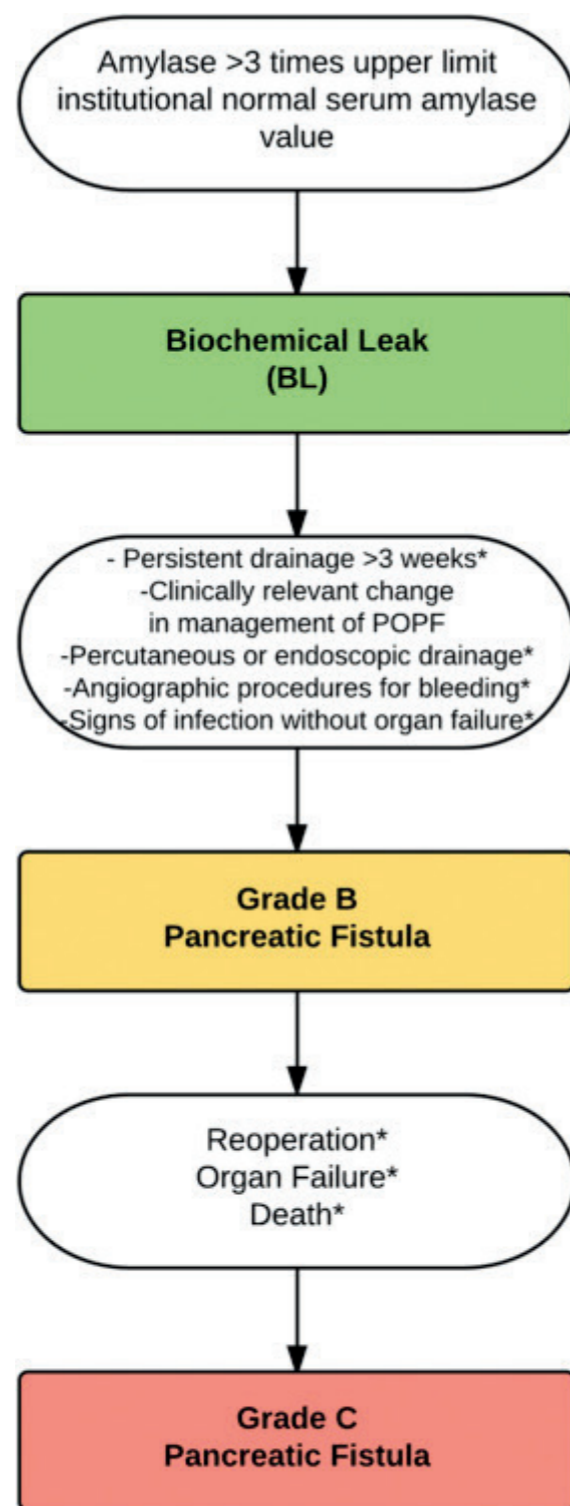
πτώσεις, το POPF σχετίζεται με σημεία ήπιας λοίμωξης (λευκοκυττάρωση και ήπιος πυρετός) που απαιτούν μόνο τη χορήγηση αντιβιοτικών – ωστόσο, μόλις εμφανιστούν μεμονωμένες ή πολλαπλές δυσλειτουργίες οργάνων, το συρίγγιο θα μετατοπιστεί σε POPF βαθμού C. Τέλος, εάν εμφανιστεί αιφνίδιος θάνατος (π.χ. δευτεροπαθές έμφραγμα του μυοκαρδίου, θανατηφόρος πνευμονική εμβολή ή νεφρική ανεπάρκεια), το POPF βαθμού B θα μπορούσε να μετατοπιστεί σε C σε περίπτωση που το συρίγγιο αποτελεί τον αρχικό/εκλυτικό παράγοντα. Εξαιτίας αυτών των επιπλοκών που σχετίζονται με το POPF βαθμού B, οι ασθενείς μπορεί να μη λαμβάνουν τίποτα από το στόμα και να υποστηρίζονται είτε με εντερική είτε με παρεντερική διατροφή και μερικές φορές με θεραπευτικά ανάλογα σωματοστατίνης. Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, η μεταφορά σε ΜΕΘ δεν είναι απαραίτητα επιβεβλημένη, αλλά μπορεί να επιλεγεί. Η χρήση της ΜΕΘ από μόνη της δεν μετατοπίζει απαραίτητως την POPF βαθμού B σε POPF βαθμού Γ χωρίς ενδείξεις οργανικής ανεπάρκειας. Πολλοί ασθενείς με POPF βαθμού B χρειάζονται μακροχρόνια, ενδοκοιλιακή παροχέτευση και μάλιστα παίρνουν εξιτήριο με αυτές τις παροχετεύσεις στη θέση τους.

Βαθμός C POPF

Κάθε φορά που μια POPF βαθμού B οδηγεί σε οργανική ανεπάρκεια ή σε κλινική αστάθεια, ώστε να απαιτείται επανεπέμβαση, η POPF γίνεται βαθμού C. Συχνά είναι απαραίτητη η παραμονή σε ΜΕΘ και η παραμονή στο νοσοκομείο παρατείνεται υπερβολικά λόγω των προβλημάτων που σχετίζονται με την POPF. Για τους σκοπούς της ταξινόμησης της POPF, η μετεγχειρητική οργανική ανεπάρκεια ορίζεται ως η ανάγκη επαναδιασωλήνωσης, αιμοκάθαρσης ή/και χρήσης ινóτροπων παραγόντων για >24 ώρες, λόγω αναπνευστικής, νεφρικής ή καρδιακής ανεπάρκειας, αντίστοιχα. Η επανεπέμβαση συνήθως πραγματοποιείται αφού οι προσπάθειες διαδερμικής ή/και ενδοσκοπικής ΔΑ έχουν αποτύχει να βελτιώσουν την κλινική έκβαση, και απευθύνεται ειδικά για τη θεραπεία του συριγγίου.<sup>16</sup> Προφανώς, η επανεπέμβαση δυνητικά σχετίζεται με σχετική νοσηρότητα και θνητότητα. Εκτός από τα παραπάνω, εάν λάβει χώρα μια επακόλουθη θνησιμότητα ειδικά για το POPF, ακόμη και χωρίς επανεπέμβαση, το POPF μετατρέπεται σε POPF βαθμού C. Καθένα από αυτά τα 3 καθοριστικά σενάρια συμβαίνει κατά τη διάρκεια περίπου του ενός τρίτου των POPF βαθμού C και είναι συνήθως ταυτόχρονο.<sup>32</sup>

Η πολυπαραγοντική ανάλυση για την πιθανότητα κλινικά σημαντικού POPF αποκάλυψε ότι το StPD ( $P < 0,001$ ), ο αυξημένος NLR ( $P = 0,012$ ), το ιστορικό προη-

γούμενης κοιλιακής χειρουργικής επέμβασης (P=0,049) και ο ιστολογικός τύπος AA (P=0,014) ήταν ανεξάρτητοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με αυξημένο ποσοστό κλινικά σημαντικού POPF (Βαθμός Β και C).



\*Treatment/Event POPF related

### Multivariable logistic regression model for the probability of Post-op pancreatic fistula

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	3.37	(1.57, 7.25)	0.002
Gender			
Male*	1		
Female	0.45	(0.21, 0.95)	0.035
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.24	(0.35, 4.43)	0.740
FFP (units)			
per unit	1.55	(1.15, 2.10)	0.005
Coronary disease			
No*	1		
Yes	0.18	(0.05, 0.66)	0.009
NLR			
per unit	1.25	(1.05, 1.50)	0.014
Jaundice			
No*	1		
Yes	0.39	(0.17, 0.90)	0.026

\* Reference category



### Κλινικά Σημαντικό Μετεγχειρητικό Παγκρεατικό Συρίγγιο - Clinically significant post-op fistula

Multivariable logistic regression model for the probability of Clinically sig. post-op pancr. fistula

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	8.77	(3.18, 24.14)	<0.001
Gender			
Male*	1		
Female	0.85	(0.32, 2.21)	0.732
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.23	(0.28, 5.40)	0.783
NLR			
per unit	1.14	(1.03, 1.26)	0.012
Previous abdominal surgery			
No*	1		
Yes	2.56	(1.00, 6.55)	0.049
Histologic type (grouped)			
AdenoCa Pancreas*	1		
AdenoCa Vater	4.66	(1.37, 15.82)	0.014
AdenoCa BD	3.08	(0.83, 11.50)	0.094
IPMN	3.07	(0.60, 15.59)	0.177
Other	3.22	(0.80, 12.97)	0.099

\* Reference category

Το παγκρεατικό συρίγγιο παραμένει μια ανώμαλη επικοινωνία μεταξύ του «συστήματος» των παγκρεατικών πόρων και μιας άλλης επιθηλιακής επιφάνειας που περιέχει παγκρεατικό υγρό πλούσιο σε ένζυμα. Για τη διάγνωση, οποιοσδήποτε μετρήσιμος όγκος παροχετευτικού υγρού την ή μετά την 3η μετεγχειρητική ημέρα με επίπεδο αμυλάσης >3 φορές από το ανώτερο όριο φυσιολογικής αμυλάσης για κάθε συγκεκριμένο ίδρυμα είναι το απαραίτητο όριο. Για να οριστεί αυστηρά ως POPF, ωστόσο, πρέπει ο ασθενής να έχει επηρεαστεί κλινικά. Όποτε διαπιστώνεται αυξημένη δραστηριότητα αμυλάσης στο υγρό από μια χειρουργικά τοποθετημένη παροχέτευση, η οποία δεν επηρεάζει την κλινική έκβαση του ασθενούς, δεν πρέπει να αναφέρεται συρίγγιο.

### 3.3.7 Διαβάθμιση του Παγκρεατικού Συρίγγιου - Fistula Grading

#### Percentage of Fistula Grading by potential predictors

	Fistula Grading				Overall	p-value
	No Fistula	A	B	C		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
<i>Total</i>	164 (75.2)	21 (9.6)	18 (8.3)	15 (6.9)	218 (100.0)	
Age (grouped)						0.345
25-49	8 (72.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	11 (100.0)	
50-59	32 (76.2)	5 (11.9)	2 (4.8)	3 (7.1)	42 (100.0)	
60-69	50 (74.6)	9 (13.4)	7 (10.4)	1 (1.5)	67 (100.0)	
70-79	58 (74.4)	5 (6.4)	5 (6.4)	10 (12.8)	78 (100.0)	
80-89	16 (80.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	20 (100.0)	
Age (<80/80+)						0.350
25-79	148 (74.7)	20 (10.1)	15 (7.6)	15 (7.6)	198 (100.0)	
80-89	16 (80.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	20 (100.0)	
Gender						0.005
Male	83 (70.9)	15 (12.8)	6 (5.1)	13 (11.1)	117 (100.0)	
Female	81 (80.2)	6 (5.9)	12 (11.9)	2 (2.0)	101 (100.0)	
Smoking status						0.819
Smoker	66 (75.9)	8 (9.2)	7 (8.0)	6 (6.9)	87 (100.0)	
Non-smoker	70 (76.1)	7 (7.6)	9 (9.8)	6 (6.5)	92 (100.0)	
Ex-smoker	26 (72.2)	6 (16.7)	2 (5.6)	2 (5.6)	36 (100.0)	
N/A	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Hypertension						0.855
No	75 (75.0)	11 (11.0)	7 (7.0)	7 (7.0)	100 (100.0)	
Yes	86 (75.4)	10 (8.8)	11 (9.6)	7 (6.1)	114 (100.0)	
N/A	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	
Diabetes Mellitus (DM)						0.127
Yes	48 (85.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	2 (3.6)	56 (100.0)	
No	98 (69.0)	17 (12.0)	15 (10.6)	12 (8.5)	142 (100.0)	
Recently diagnosed	15 (93.8)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	16 (100.0)	
N/A	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	
Coronary disease						0.198
No	131 (73.2)	20 (11.2)	17 (9.5)	11 (6.1)	179 (100.0)	
Yes	31 (86.1)	1 (2.8)	1 (2.8)	3 (8.3)	36 (100.0)	
N/A	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Dyslipidemia						0.984
No	115 (75.7)	15 (9.9)	12 (7.9)	10 (6.6)	152 (100.0)	

Yes	47 (74.6)	6 (9.5)	6 (9.5)	4 (6.3)	63 (100.0)	
N/A	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Other Cancer						0.056
Breast	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	
Kidney	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Large Bowel	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Lung	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	
Ovaries	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Ovaries, Breast	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Papillary Thyroid	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Prostate	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Systemic Mastocytosis	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Uterus	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
Vocal Cords	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
No other Cancer	149 (75.6)	20 (10.2)	14 (7.1)	14 (7.1)	197 (100.0)	
Other Cancer (y/n)						0.257
No	149 (75.6)	20 (10.2)	14 (7.1)	14 (7.1)	197 (100.0)	
Yes	15 (71.4)	1 (4.8)	4 (19.0)	1 (4.8)	21 (100.0)	
Arrhythmias						0.646
No	149 (74.9)	19 (9.5)	18 (9.0)	13 (6.5)	199 (100.0)	
Yes	13 (81.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	16 (100.0)	
N/A	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Lung problem						0.330
No	154 (75.1)	21 (10.2)	16 (7.8)	14 (6.8)	205 (100.0)	
Yes	8 (80.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	
N/A	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Thyroid problem						0.186
No	142 (76.8)	19 (10.3)	12 (6.5)	12 (6.5)	185 (100.0)	
Hypothyroidism	17 (63.0)	2 (7.4)	6 (22.2)	2 (7.4)	27 (100.0)	
Hyperthyroidism	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
N/A	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Previous abdominal surgery						0.006
No	83 (78.3)	12 (11.3)	2 (1.9)	9 (8.5)	106 (100.0)	
Yes	78 (72.2)	9 (8.3)	16 (14.8)	5 (4.6)	108 (100.0)	
N/A	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	
Jaundice						0.953
No	47 (73.4)	7 (10.9)	5 (7.8)	5 (7.8)	64 (100.0)	
Yes	117 (76.0)	14 (9.1)	13 (8.4)	10 (6.5)	154 (100.0)	

Pre-op ERCP & stent						0.746
Yes	44 (73.3)	7 (11.7)	5 (8.3)	4 (6.7)	60 (100.0)	
ERCP	6 (66.7)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	9 (100.0)	
No	107 (76.4)	11 (7.9)	13 (9.3)	9 (6.4)	140 (100.0)	
N/A	7 (77.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	9 (100.0)	
Neoadjuvant						0.715
No	155 (74.5)	21 (10.1)	18 (8.7)	14 (6.7)	208 (100.0)	
Yes	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
N/A	5 (83.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	6 (100.0)	
Histologic type						0.001
AdenoCa Pancreas	110 (82.1)	11 (8.2)	12 (9.0)	1 (0.7)	134 (100.0)	
AdenoCa Vater	16 (59.3)	4 (14.8)	2 (7.4)	5 (18.5)	27 (100.0)	
AdenoCa BD	13 (59.1)	3 (13.6)	2 (9.1)	4 (18.2)	22 (100.0)	
AdenoCa Duodenum	3 (60.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	5 (100.0)	
AdenoCa Gallbladder	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
IPMN	10 (76.9)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Adenoma	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	
NET Pancreas	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	
GIST Vater	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Papillary neoplasm	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
Melanoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	
AdenoCa metastatic large bowel	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Histologic type (grouped)						0.012
AdenoCa Pancreas	110 (82.1)	11 (8.2)	12 (9.0)	1 (0.7)	134 (100.0)	
AdenoCa Vater	16 (59.3)	4 (14.8)	2 (7.4)	5 (18.5)	27 (100.0)	
AdenoCa BD	13 (59.1)	3 (13.6)	2 (9.1)	4 (18.2)	22 (100.0)	
IPMN	10 (76.9)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Other	15 (68.2)	3 (13.6)	1 (4.5)	3 (13.6)	22 (100.0)	
Stage						0.321
I	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
IA	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)	
IB	26 (76.5)	3 (8.8)	4 (11.8)	1 (2.9)	34 (100.0)	
II	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
IIA	22 (75.9)	3 (10.3)	3 (10.3)	1 (3.4)	29 (100.0)	
IIB	55 (77.5)	7 (9.9)	5 (7.0)	4 (5.6)	71 (100.0)	
III	29 (85.3)	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	34 (100.0)	
IIIA	6 (46.2)	3 (23.1)	2 (15.4)	2 (15.4)	13 (100.0)	
IIIB	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	

Benign tumor	13 (61.9)	2 (9.5)	2 (9.5)	4 (19.0)	21 (100.0)	
Stage (grouped)						0.826
I/IA	9 (90.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	
IB	26 (76.5)	3 (8.8)	4 (11.8)	1 (2.9)	34 (100.0)	
II/IIA	24 (77.4)	3 (9.7)	3 (9.7)	1 (3.2)	31 (100.0)	
IIB	55 (77.5)	7 (9.9)	5 (7.0)	4 (5.6)	71 (100.0)	
III/IIIA/IIIB	37 (72.5)	5 (9.8)	4 (7.8)	5 (9.8)	51 (100.0)	
Benign tumor	13 (61.9)	2 (9.5)	2 (9.5)	4 (19.0)	21 (100.0)	
ASA score						0.155
I	16 (80.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	20 (100.0)	
II	87 (75.0)	13 (11.2)	10 (8.6)	6 (5.2)	116 (100.0)	
III	55 (75.3)	7 (9.6)	5 (6.8)	6 (8.2)	73 (100.0)	
IV	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	
N/A	6 (85.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	7 (100.0)	
Lymph Node Ratio (LNR)						0.306
0	78 (73.6)	12 (11.3)	9 (8.5)	7 (6.6)	106 (100.0)	
0.04-0.10	19 (70.4)	4 (14.8)	1 (3.7)	3 (11.1)	27 (100.0)	
0.11-0.17	21 (84.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	25 (100.0)	
0.18-0.38	22 (75.9)	1 (3.4)	6 (20.7)	0 (0.0)	29 (100.0)	
0.39-0.86	22 (78.6)	2 (7.1)	1 (3.6)	3 (10.7)	28 (100.0)	
.	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Operation Type						<0.001
Modified Whipple	106 (86.2)	11 (8.9)	2 (1.6)	4 (3.3)	123 (100.0)	
Classic Whipple	58 (61.1)	10 (10.5)	16 (16.8)	11 (11.6)	95 (100.0)	
Extra operation						0.122
Omnectomy	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Vein construction	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
No Extra operation	162 (75.3)	20 (9.3)	18 (8.4)	15 (7.0)	215 (100.0)	
Type of anaesthesia						0.326
General and epidural anaesthesia	103 (71.5)	17 (11.8)	14 (9.7)	10 (6.9)	144 (100.0)	
General anaesthesia	58 (81.7)	4 (5.6)	4 (5.6)	5 (7.0)	71 (100.0)	
N/A	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Midazolam						0.084
No	18 (64.3)	2 (7.1)	6 (21.4)	2 (7.1)	28 (100.0)	
Yes	137 (77.4)	17 (9.6)	12 (6.8)	11 (6.2)	177 (100.0)	
N/A	9 (69.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Fentanyl						0.885
No	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	

Yes	153 (75.4)	19 (9.4)	18 (8.9)	13 (6.4)	203 (100.0)	
N/A	9 (69.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Propofol						0.025
No	5 (62.5)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	8 (100.0)	
Yes	150 (76.1)	19 (9.6)	15 (7.6)	13 (6.6)	197 (100.0)	
N/A	9 (69.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Desflurane						0.374
No	128 (77.6)	13 (7.9)	13 (7.9)	11 (6.7)	165 (100.0)	
Yes	27 (67.5)	6 (15.0)	5 (12.5)	2 (5.0)	40 (100.0)	
N/A	9 (69.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Sevoflurane						0.984
No	54 (77.1)	6 (8.6)	6 (8.6)	4 (5.7)	70 (100.0)	
Yes	101 (74.8)	13 (9.6)	12 (8.9)	9 (6.7)	135 (100.0)	
N/A	9 (69.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Phenylephrine						0.394
No	130 (77.4)	13 (7.7)	15 (8.9)	10 (6.0)	168 (100.0)	
Yes	25 (67.6)	6 (16.2)	3 (8.1)	3 (8.1)	37 (100.0)	
N/A	9 (69.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Pentothal						0.831
No	105 (76.1)	14 (10.1)	11 (8.0)	8 (5.8)	138 (100.0)	
Yes	50 (74.6)	5 (7.5)	7 (10.4)	5 (7.5)	67 (100.0)	
N/A	9 (69.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Remifentanyl						0.384
No	134 (74.4)	19 (10.6)	16 (8.9)	11 (6.1)	180 (100.0)	
Yes	21 (84.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	25 (100.0)	
N/A	9 (69.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Demorphine						0.846
No	139 (76.0)	17 (9.3)	15 (8.2)	12 (6.6)	183 (100.0)	
Yes	16 (72.7)	2 (9.1)	3 (13.6)	1 (4.5)	22 (100.0)	
N/A	9 (69.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	13 (100.0)	
Mannitol						0.293
No	117 (73.1)	16 (10.0)	16 (10.0)	11 (6.9)	160 (100.0)	
Yes	37 (86.0)	3 (7.0)	1 (2.3)	2 (4.7)	43 (100.0)	
N/A	10 (66.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	15 (100.0)	
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>p-value</b>
Age (years)	67.00 (60.00, 75.00)	64.00 (58.00, 73.00)	69.00 (63.00, 77.00)	73.00 (58.00, 76.00)	67.00 (60.00, 75.00)	0.479



BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	24.82 (22.89, 27.89)	27.69 (24.56, 29.80)	27.45 (23.88, 29.41)	25.35 (24.30, 28.04)	25.34 (23.23, 28.58)	0.121
NLR	2.57 (1.92, 3.41)	2.46 (1.98, 3.51)	2.97 (1.92, 3.91)	3.66 (1.79, 5.15)	2.59 (1.92, 3.48)	0.355
CEA (ng/mL)	3.20 (1.80, 5.20)	3.20 (1.20, 5.80)	2.80 (2.00, 5.40)	2.15 (1.70, 3.20)	2.90 (1.70, 5.20)	0.451
CA19-9 (U/mL)	74.20 (16.50, 275.60)	23.50 (5.40, 49.70)	53.10 (39.20, 99.20)	17.60 (8.70, 79.10)	51.50 (15.30, 256.10)	0.108
Tumor size (cm)	3.00 (2.00, 3.70)	2.80 (1.85, 3.15)	2.60 (1.90, 3.50)	2.20 (1.90, 4.20)	2.85 (2.00, 3.60)	0.454
Lymph Node Ratio (LNR)	0.06 (0.00, 0.20)	0.00 (0.00, 0.11)	0.04 (0.00, 0.24)	0.06 (0.00, 0.17)	0.05 (0.00, 0.20)	0.821
Lymph Node	11.00 (7.00, 15.00)	11.00 (8.00, 15.00)	8.00 (6.00, 14.00)	13.00 (10.50, 22.00)	11.00 (7.00, 16.00)	0.260
Operation duration (min)	215.00 (185.00, 315.00)	250.00 (194.00, 343.00)	319.50 (230.00, 445.00)	330.00 (280.00, 410.00)	230.00 (185.00, 330.00)	0.003
RBC (units)	0.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00)	1.50 (0.00, 2.00)	3.00 (0.00, 3.00)	1.00 (0.00, 2.00)	0.027
FFP (units)	0.00 (0.00, 0.00)	1.00 (0.00, 2.00)	0.50 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 1.00)	0.002

### 3.3.8 Καθυστερημένη Γαστρική Κένωση - Delayed gastric emptying (DGE)

Ο έμετος μετά την επανέναρξη της πρόσληψης τροφής από το στόμα μπορεί να αποτελεί εκδήλωση καθυστερημένης γαστρικής κένωσης. Η μέση επίπτωση της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης είναι 17%, αν και το εύρος ποικίλλει ευρέως μεταξύ των δοκιμών.<sup>170</sup> Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για καθυστερημένη γαστρική κένωση περιλαμβάνουν προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά, ιστορικό χολαγγειίτιδας και σακχαρώδη διαβήτη [171-173]. Είναι σημαντικό να μην παραβλέπεται η πιθανότητα παγκρεατικού συριγγίου με ενδοκοιλιακή συλλογή υγρών ως αιτία καθυστερημένης γαστρικής κένωσης. Έτσι, θα πρέπει να γίνεται αξονική τομογραφία κοιλίας (CT) εάν εμφανιστεί έμετος.

Η καθυστερημένη γαστρική κένωση (DGE) θεωρείται ως η πιο συχνή επιπλοκή μετά από παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (PD). Οι απόψεις σχετικά με την DGE και την επίπτωσή της ποικίλλουν ευρέως μεταξύ μελετών και μεταξύ ιδρυμάτων. Για να ξεκαθαρίσουμε τις τρέχουσες αντιλήψεις σχετικά με την DGE καταφύγαμε σε συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση τεκμηρίωσης επιπέδου I. Βρήκαμε 16 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) στις οποίες μετρήθηκε η DGE, αλλά μόνο σε 4 από αυτές τις μελέτες δοκιμάστηκαν μέθοδοι για την επίδραση της DGE (ερυθρομυκίνη, εντερική διατροφή ή αντεκολική δωδεκαδακτυλοειδεκτομή). Παρατηρήθηκε σταθερή ετερογένεια όσον αφορά τον ορισμό της DGE. 13 RCTs χρησιμοποίησαν 6 διαφορετικούς κλινικούς ορισμούς με βάση κάποια μορφή απαίτησης σωλήνα NG μετά από χειρουργική επέμβαση, ενώ οι υπόλοιπες 3 RCTs χρησιμοποίησαν μη κλινικά αντικειμενικά κριτήρια. Το πιο κοινό στοιχείο των κλινικών ορισμών ήταν η ανάγκη για σωλήνα NG >10 μετεγχειρητικές ημέρες. Δέκα RCTs χρησιμοποίησαν κάποια μορφή αυτού του ορισμού και η αναφερόμενη μέση επίπτωση της DGE ήταν 17%, ωστόσο το εύρος κυμαινόταν από 5% έως 57%. Οι μελέτες με τον μικρότερο αριθμό περιπτώσεων φάνηκε να έχουν τη μεγαλύτερη διακύμανση στην επίπτωση της DGE. Μετά από αυτήν τη συστηματική ανασκόπηση καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι οι διαφορετικές απόψεις σχετικά με την DGE δεν μπορούσαν να διαμεσολαβηθούν με το υψηλότερο επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων. Οι μελέτες δεν είχαν επαρκή ισχύ ή διακυβεύονταν από την έλλειψη ομοιογένειας στον ορισμό και τον σχεδιασμό. Η συχνότητα εμφάνισης της DGE δεν μπορεί να μετρηθεί συνοπτικά – οι μεταβλητές που επηρεάζουν την DGE δεν είναι κατανοητές.

Η επίπτωση της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης δεν φαίνεται να διαφέρει μετά από συμβατική έναντι πυλωροδιατηρητικής παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής<sup>62</sup> ή γαστρεντερικής αποκατάστασης μονής θηλιάς έναντι Roux-en-Y.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση για την πιθανότητα μετεγχειρητικής DGE έδειξε ότι η StPD (P<0,001), η κλινικά σημαντική POPF (P=0,001) και η επανεπέμβαση (P=0,004) ήταν ανεξάρτητοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με αυξημένο ποσοστό DGE στους ασθενείς (Πίνακας V).

#### Multivariable logistic regression model for the probability of Delayed gastric emptying

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	6.87	(2.82, 16.72)	<0.001
Gender			
Male*	1		
Female	2.27	(0.98, 5.24)	0.055
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.32	(0.35, 5.03)	0.686
Clinically sig. post-op pancr. fistula			
Non-sig. (No or Grade A)*	1		
Significant (Grades B,C)	5.14	(1.97, 13.44)	0.001
Lung problem			
No*	1		
Yes	9.75	(1.96, 48.47)	0.005
Reoperation			
No*	1		
Yes	5.42	(1.72, 17.08)	0.004

\* Reference category

#### 3.3.9 Επανεπέμβαση - Reoperation

##### Multivariable logistic regression model for the probability of Reoperation

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	0.33	(0.07, 1.49)	0.150
Gender			
Male*	1		
Female	0.98	(0.27, 3.63)	0.981
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	0.80	(0.05, 13.27)	0.874
Previous abdominal surgery			
No*	1		
Yes	0.09	(0.01, 0.55)	0.009
Jaundice			
No*	1		
Yes	5.95	(1.04, 33.98)	0.045
Clinically sig. post-op pancr. fistula			
Non-sig. (No or Grade A)*	1		
Significant (Grades B,C)	20.63	(3.72, 114.42)	0.001
Hemorrhage			
No*	1		
Yes	38.06	(8.16, 177.46)	<0.001

\* Reference category

### 3.3.10 Clavien-Dindo classification

Percentage of Clavien–Dindo classification by potential predictors

	Clavien–Dindo classification							p-value
	No complications	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V	Overall	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
<i>Total</i>	93 (42.7)	30 (13.8)	37 (17.0)	24 (11.0)	15 (6.9)	19 (8.7)	218 (100.0)	
Age (grouped)								0.959
25-49	5 (45.5)	2 (18.2)	3 (27.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	11 (100.0)	
50-59	20 (47.6)	4 (9.5)	7 (16.7)	5 (11.9)	3 (7.1)	3 (7.1)	42 (100.0)	
60-69	31 (46.3)	9 (13.4)	12 (17.9)	8 (11.9)	3 (4.5)	4 (6.0)	67 (100.0)	
70-79	30 (38.5)	11 (14.1)	11 (14.1)	9 (11.5)	6 (7.7)	11 (14.1)	78 (100.0)	
80-89	7 (35.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	20 (100.0)	
Age (<80/80+)								0.886
25-79	86 (43.4)	26 (13.1)	33 (16.7)	22 (11.1)	13 (6.6)	18 (9.1)	198 (100.0)	
80-89	7 (35.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	20 (100.0)	
Gender								0.129
Male	46 (39.3)	18 (15.4)	20 (17.1)	13 (11.1)	5 (4.3)	15 (12.8)	117 (100.0)	
Female	47 (46.5)	12 (11.9)	17 (16.8)	11 (10.9)	10 (9.9)	4 (4.0)	101 (100.0)	
Smoking status								0.322
Smoker	38 (43.7)	8 (9.2)	19 (21.8)	7 (8.0)	7 (8.0)	8 (9.2)	87 (100.0)	
Non-smoker	42 (45.7)	13 (14.1)	11 (12.0)	13 (14.1)	7 (7.6)	6 (6.5)	92 (100.0)	
Ex-smoker	12 (33.3)	9 (25.0)	6 (16.7)	4 (11.1)	1 (2.8)	4 (11.1)	36 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Hypertension								0.584
No	49 (49.0)	11 (11.0)	15 (15.0)	11 (11.0)	6 (6.0)	8 (8.0)	100 (100.0)	
Yes	42 (36.8)	19 (16.7)	21 (18.4)	13 (11.4)	9 (7.9)	10 (8.8)	114 (100.0)	
N/A	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	
Diabetes Mellitus (DM)								0.434
Yes	20 (35.7)	7 (12.5)	10 (17.9)	7 (12.5)	7 (12.5)	5 (8.9)	56 (100.0)	

No	60 (42.3)	23 (16.2)	24 (16.9)	16 (11.3)	7 (4.9)	12 (8.5)	142 (100.0)	
Recently diagnosed	11 (68.8)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	16 (100.0)	
N/A	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	
Coronary disease								0.066
No	77 (43.0)	27 (15.1)	29 (16.2)	23 (12.8)	12 (6.7)	11 (6.1)	179 (100.0)	
Yes	15 (41.7)	3 (8.3)	7 (19.4)	1 (2.8)	3 (8.3)	7 (19.4)	36 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Dyslipidemia								0.861
No	65 (42.8)	21 (13.8)	28 (18.4)	16 (10.5)	9 (5.9)	13 (8.6)	152 (100.0)	
Yes	27 (42.9)	9 (14.3)	8 (12.7)	8 (12.7)	6 (9.5)	5 (7.9)	63 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Other Cancer								0.112
Breast	4 (80.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	
Kidney	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Large Bowel	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Lung	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	
Ovaries	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Ovaries, Breast	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Papillary Thyroid	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Prostate	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Systemic Mastocytosis	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Uterus	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
Vocal Cords	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
No other Cancer	81 (41.1)	29 (14.7)	36 (18.3)	19 (9.6)	15 (7.6)	17 (8.6)	197 (100.0)	
Other Cancer (y/n)								0.087
No	81 (41.1)	29 (14.7)	36 (18.3)	19 (9.6)	15 (7.6)	17 (8.6)	197 (100.0)	
Yes	12 (57.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	5 (23.8)	0 (0.0)	2 (9.5)	21 (100.0)	
Arrhythmias								0.812
No	85 (42.7)	29 (14.6)	33 (16.6)	23 (11.6)	13 (6.5)	16 (8.0)	199 (100.0)	
Yes	7 (43.8)	1 (6.3)	3 (18.8)	1 (6.3)	2 (12.5)	2 (12.5)	16 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	



Lung problem								0.444
No	90 (43.9)	28 (13.7)	34 (16.6)	22 (10.7)	15 (7.3)	16 (7.8)	205 (100.0)	
Yes	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	10 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Thyroid problem								0.345
No	84 (45.4)	27 (14.6)	29 (15.7)	19 (10.3)	12 (6.5)	14 (7.6)	185 (100.0)	
Hypothyroidism	7 (25.9)	2 (7.4)	7 (25.9)	5 (18.5)	3 (11.1)	3 (11.1)	27 (100.0)	
Hyperthyroidism	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Previous abdominal surgery								0.833
No	47 (44.3)	16 (15.1)	17 (16.0)	9 (8.5)	7 (6.6)	10 (9.4)	106 (100.0)	
Yes	44 (40.7)	14 (13.0)	19 (17.6)	15 (13.9)	8 (7.4)	8 (7.4)	108 (100.0)	
N/A	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	
Jaundice								0.367
No	30 (46.9)	11 (17.2)	12 (18.8)	6 (9.4)	3 (4.7)	2 (3.1)	64 (100.0)	
Yes	63 (40.9)	19 (12.3)	25 (16.2)	18 (11.7)	12 (7.8)	17 (11.0)	154 (100.0)	
Pre-op ERCP & stent								0.466
Yes	24 (40.0)	13 (21.7)	7 (11.7)	9 (15.0)	3 (5.0)	4 (6.7)	60 (100.0)	
ERCP	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	9 (100.0)	
No	64 (45.7)	13 (9.3)	25 (17.9)	14 (10.0)	12 (8.6)	12 (8.6)	140 (100.0)	
N/A	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	9 (100.0)	
Neoadjuvant								0.367
No	87 (41.8)	30 (14.4)	35 (16.8)	24 (11.5)	15 (7.2)	17 (8.2)	208 (100.0)	
Yes	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
N/A	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (100.0)	
Histologic type								0.120
AdenoCa Pancreas	62 (46.3)	19 (14.2)	23 (17.2)	14 (10.4)	10 (7.5)	6 (4.5)	134 (100.0)	
AdenoCa Vater	9 (33.3)	4 (14.8)	5 (18.5)	4 (14.8)	1 (3.7)	4 (14.8)	27 (100.0)	
AdenoCa BD	6 (27.3)	3 (13.6)	1 (4.5)	5 (22.7)	1 (4.5)	6 (27.3)	22 (100.0)	
AdenoCa Duodenum	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	

AdenoCa Gall-bladder	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
IPMN	6 (46.2)	0 (0.0)	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	13 (100.0)	
Adenoma	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	
NET Pancreas	5 (71.4)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	
GIST Vater	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Papillary neoplasm	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
Melanoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	
AdenoCa metastatic large bowel	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Histologic type (grouped)								0.134
AdenoCa Pancreas	62 (46.3)	19 (14.2)	23 (17.2)	14 (10.4)	10 (7.5)	6 (4.5)	134 (100.0)	
AdenoCa Vater	9 (33.3)	4 (14.8)	5 (18.5)	4 (14.8)	1 (3.7)	4 (14.8)	27 (100.0)	
AdenoCa BD	6 (27.3)	3 (13.6)	1 (4.5)	5 (22.7)	1 (4.5)	6 (27.3)	22 (100.0)	
IPMN	6 (46.2)	0 (0.0)	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	13 (100.0)	
Other	10 (45.5)	4 (18.2)	4 (18.2)	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (9.1)	22 (100.0)	
Stage								0.089
I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	
IA	5 (55.6)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	9 (100.0)	
IB	15 (44.1)	4 (11.8)	4 (11.8)	8 (23.5)	1 (2.9)	2 (5.9)	34 (100.0)	
II	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
IIA	16 (55.2)	2 (6.9)	5 (17.2)	4 (13.8)	1 (3.4)	1 (3.4)	29 (100.0)	
IIB	30 (42.3)	14 (19.7)	8 (11.3)	7 (9.9)	7 (9.9)	5 (7.0)	71 (100.0)	
III	14 (41.2)	4 (11.8)	9 (26.5)	2 (5.9)	3 (8.8)	2 (5.9)	34 (100.0)	
IIIA	3 (23.1)	4 (30.8)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	13 (100.0)	
IIIB	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	
Benign tumor	8 (38.1)	1 (4.8)	7 (33.3)	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (14.3)	21 (100.0)	
Stage (grouped)								0.349
I/IA	5 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	10 (100.0)	
IB	15 (44.1)	4 (11.8)	4 (11.8)	8 (23.5)	1 (2.9)	2 (5.9)	34 (100.0)	
II/IIA	17 (54.8)	2 (6.5)	5 (16.1)	4 (12.9)	2 (6.5)	1 (3.2)	31 (100.0)	
IIB	30 (42.3)	14 (19.7)	8 (11.3)	7 (9.9)	7 (9.9)	5 (7.0)	71 (100.0)	
III/IIIA/IIIB	18 (35.3)	8 (15.7)	12 (23.5)	4 (7.8)	3 (5.9)	6 (11.8)	51 (100.0)	
Benign tumor	8 (38.1)	1 (4.8)	7 (33.3)	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (14.3)	21 (100.0)	
ASA score								0.594
I	10 (50.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	20 (100.0)	

<i>II</i>	52 (44.8)	16 (13.8)	17 (14.7)	14 (12.1)	7 (6.0)	10 (8.6)	116 (100.0)	
<i>III</i>	30 (41.1)	11 (15.1)	13 (17.8)	7 (9.6)	5 (6.8)	7 (9.6)	73 (100.0)	
<i>IV</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
<i>N/A</i>	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (28.6)	7 (100.0)	
Lymph Node Ratio (LNR)								0.159
<i>0</i>	45 (42.5)	13 (12.3)	19 (17.9)	14 (13.2)	5 (4.7)	10 (9.4)	106 (100.0)	
<i>0.04-0.10</i>	10 (37.0)	7 (25.9)	1 (3.7)	2 (7.4)	5 (18.5)	2 (7.4)	27 (100.0)	
<i>0.11-0.17</i>	10 (40.0)	4 (16.0)	7 (28.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	25 (100.0)	
<i>0.18-0.38</i>	15 (51.7)	2 (6.9)	3 (10.3)	6 (20.7)	2 (6.9)	1 (3.4)	29 (100.0)	
<i>0.39-0.86</i>	11 (39.3)	4 (14.3)	7 (25.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	4 (14.3)	28 (100.0)	
<i>.</i>	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Operation Type								<0.001
<i>Modified Whipple</i>	72 (58.5)	21 (17.1)	12 (9.8)	6 (4.9)	7 (5.7)	5 (4.1)	123 (100.0)	
<i>Classic Whipple</i>	21 (22.1)	9 (9.5)	25 (26.3)	18 (18.9)	8 (8.4)	14 (14.7)	95 (100.0)	
Extra operation								<0.001
<i>Omunectomy</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<i>Vein construction</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
<i>No Extra operation</i>	93 (43.3)	30 (14.0)	36 (16.7)	24 (11.2)	13 (6.0)	19 (8.8)	215 (100.0)	
Type of anaesthesia								0.457
<i>General and epidural anaesthesia</i>	56 (38.9)	24 (16.7)	25 (17.4)	17 (11.8)	9 (6.3)	13 (9.0)	144 (100.0)	
<i>General anaesthesia</i>	36 (50.7)	6 (8.5)	10 (14.1)	7 (9.9)	6 (8.5)	6 (8.5)	71 (100.0)	
<i>N/A</i>	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Midazolam								0.212
<i>No</i>	6 (21.4)	6 (21.4)	7 (25.0)	4 (14.3)	2 (7.1)	3 (10.7)	28 (100.0)	
<i>Yes</i>	84 (47.5)	23 (13.0)	26 (14.7)	20 (11.3)	11 (6.2)	13 (7.3)	177 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (23.1)	13 (100.0)	
Fentanyl								0.746
<i>No</i>	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
<i>Yes</i>	89 (43.8)	28 (13.8)	33 (16.3)	24 (11.8)	13 (6.4)	16 (7.9)	203 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (23.1)	13 (100.0)	

Propofol								0.024
<i>No</i>	3 (37.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	
<i>Yes</i>	87 (44.2)	29 (14.7)	32 (16.2)	20 (10.2)	13 (6.6)	16 (8.1)	197 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (23.1)	13 (100.0)	
Desflurane								0.979
<i>No</i>	72 (43.6)	23 (13.9)	26 (15.8)	19 (11.5)	11 (6.7)	14 (8.5)	165 (100.0)	
<i>Yes</i>	18 (45.0)	6 (15.0)	7 (17.5)	5 (12.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	40 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (23.1)	13 (100.0)	
Sevoflurane								0.079
<i>No</i>	36 (51.4)	11 (15.7)	7 (10.0)	7 (10.0)	7 (10.0)	2 (2.9)	70 (100.0)	
<i>Yes</i>	54 (40.0)	18 (13.3)	26 (19.3)	17 (12.6)	6 (4.4)	14 (10.4)	135 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (23.1)	13 (100.0)	
Phenylephrine								0.861
<i>No</i>	76 (45.2)	22 (13.1)	26 (15.5)	20 (11.9)	10 (6.0)	14 (8.3)	168 (100.0)	
<i>Yes</i>	14 (37.8)	7 (18.9)	7 (18.9)	4 (10.8)	3 (8.1)	2 (5.4)	37 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (23.1)	13 (100.0)	
Pentothal								0.475
<i>No</i>	65 (47.1)	16 (11.6)	24 (17.4)	15 (10.9)	9 (6.5)	9 (6.5)	138 (100.0)	
<i>Yes</i>	25 (37.3)	13 (19.4)	9 (13.4)	9 (13.4)	4 (6.0)	7 (10.4)	67 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (23.1)	13 (100.0)	
Remifentanyl								0.165
<i>No</i>	77 (42.8)	28 (15.6)	31 (17.2)	21 (11.7)	9 (5.0)	14 (7.8)	180 (100.0)	
<i>Yes</i>	13 (52.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	25 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (23.1)	13 (100.0)	
Demorphine								0.917
<i>No</i>	81 (44.3)	26 (14.2)	29 (15.8)	20 (10.9)	12 (6.6)	15 (8.2)	183 (100.0)	
<i>Yes</i>	9 (40.9)	3 (13.6)	4 (18.2)	4 (18.2)	1 (4.5)	1 (4.5)	22 (100.0)	
<i>N/A</i>	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (23.1)	13 (100.0)	
Mannitol								0.004
<i>No</i>	61 (38.1)	26 (16.3)	29 (18.1)	22 (13.8)	12 (7.5)	10 (6.3)	160 (100.0)	
<i>Yes</i>	28 (65.1)	3 (7.0)	4 (9.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	6 (14.0)	43 (100.0)	
<i>N/A</i>	4 (26.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	15 (100.0)	

	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	p-value
Age (years)	66.0 (57.0, 73.0)	69.5 (63.0, 77.0)	65.0 (59.0, 75.0)	68.0 (61.5, 74.5)	71.0 (59.0, 78.0)	73.0 (64.0, 76.0)	67.0 (60.0, 75.0)	0.370
BMI (Kg/m2)	24.7 (22.0, 26.9)	25.6 (24.6, 28.3)	27.7 (23.9, 29.8)	26.4 (23.6, 29.8)	23.7 (21.1, 26.0)	25.8 (24.3, 29.9)	25.3 (23.2, 28.6)	0.014
NLR	2.6 (1.9, 3.5)	2.6 (1.9, 3.2)	2.4 (2.0, 3.5)	2.5 (1.8, 3.4)	2.6 (1.9, 3.3)	2.9 (2.1, 4.9)	2.6 (1.9, 3.5)	0.761
CEA (ng/mL)	3.5 (1.7, 5.7)	2.5 (1.5, 5.8)	2.9 (2.2, 4.9)	2.6 (1.9, 5.4)	2.5 (1.4, 4.6)	2.2 (1.7, 3.7)	2.9 (1.7, 5.2)	0.818
CA19-9 (U/mL)	74.2 (17.0, 296.9)	50.7 (19.9, 177.6)	48.3 (9.0, 258.3)	57.1 (37.4, 99.2)	98.9 (20.1, 209.2)	15.3 (1.2, 505.4)	51.5 (15.3, 256.1)	0.743
Tumor size (cm)	3.0 (2.0, 4.0)	2.8 (1.9, 3.0)	3.0 (2.0, 4.0)	2.3 (2.0, 3.2)	3.0 (2.4, 4.0)	2.3 (1.9, 3.0)	2.8 (2.0, 3.6)	0.160
Lymph Node Ratio (LNR)	0.1 (0.0, 0.2)	0.1 (0.0, 0.1)	0.0 (0.0, 0.2)	0.0 (0.0, 0.2)	0.1 (0.0, 0.1)	0.0 (0.0, 0.3)	0.1 (0.0, 0.2)	0.936
Lymph Node	10.0 (6.5, 14.5)	11.5 (7.0, 18.0)	11.5 (7.0, 16.0)	10.0 (7.0, 14.0)	14.0 (6.0, 20.0)	12.0 (9.0, 17.0)	11.0 (7.0, 16.0)	0.625
Operation duration (min)	205.0 (180.0, 280.0)	226.5 (180.0, 300.0)	320.0 (215.0, 405.0)	262.5 (200.0, 352.5)	280.0 (185.0, 510.0)	295.0 (250.0, 380.0)	230.0 (185.0, 330.0)	<0.001
RBC (units)	0.0 (0.0, 1.0)	1.0 (0.0, 2.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.5 (0.0, 1.5)	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.004
FFP (units)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.5)	0.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.030

### Multivariable ordinal logistic regression model for the probability of Clavien–Dindo classification

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	4.39	(2.47, 7.78)	<0.001
Gender			
Male*	1		
Female	0.83	(0.48, 1.45)	0.517
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	0.86	(0.36, 2.07)	0.735
RBC (units)			
per unit	1.50	(1.20, 1.87)	<0.001
Diabetes Mellitus (DM)			
Yes	1.90	(1.02, 3.56)	0.045
No*	1		
Recently diagnosed	0.28	(0.08, 0.92)	0.035
BMI (Kg/m2)			
per unit	1.09	(1.02, 1.16)	0.007
Histologic type (grouped)			
AdenoCa Pancreas*	1		
AdenoCa Vater	1.86	(0.82, 4.23)	0.137
AdenoCa BD	5.00	(1.93, 12.96)	0.001
IPMN	1.37	(0.48, 3.89)	0.556
Other	1.01	(0.39, 2.57)	0.987

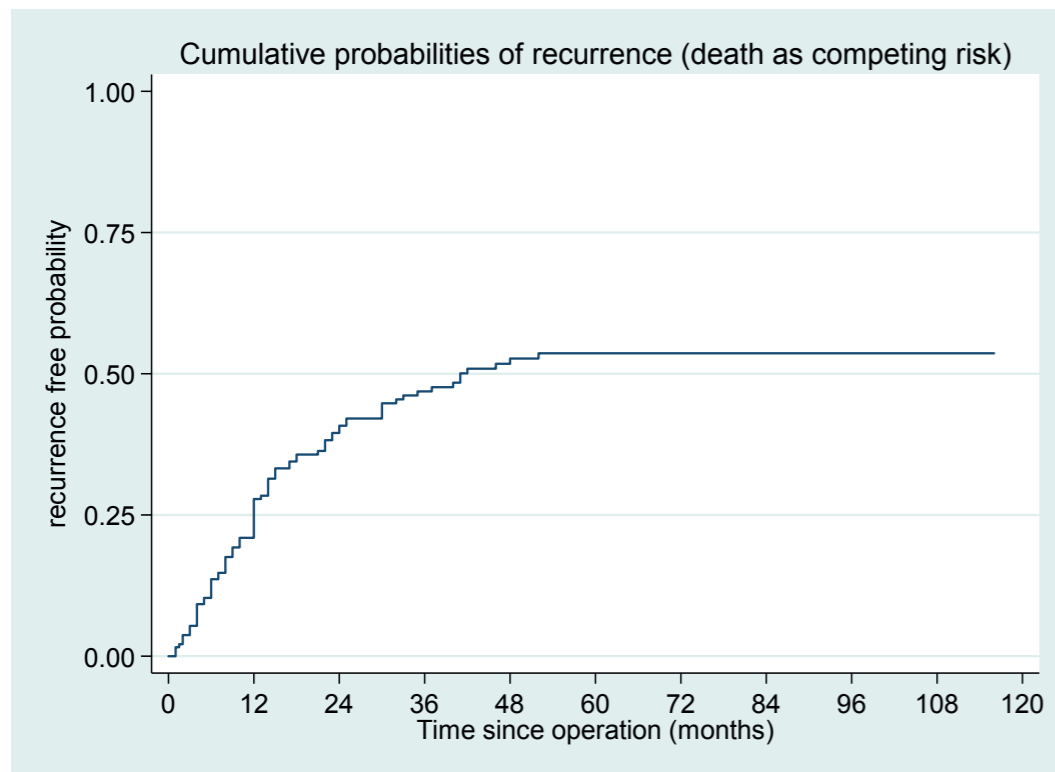
\* Reference category

Proportional Odds assumption p-value = 0.058



### 3.3.11 Υποτροπή - Recurrence

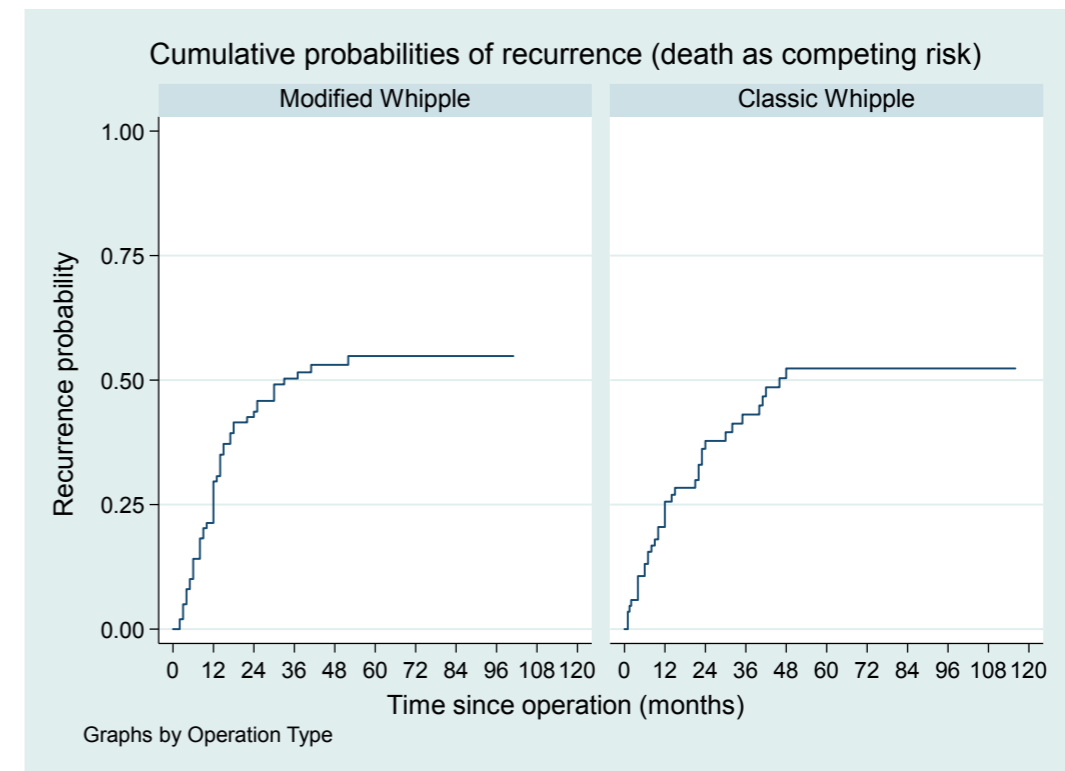
#### Cumulative probabilities of recurrence (death as competing risk)



#### Cumulative probability of recurrence by time since operation (death as competing risk)

	Overall
Time	Estimate (95% CI)
12	27.8 (21.9, 35.0)
24	40.8 (33.9, 48.6)
36	46.9 (39.6, 54.8)
48	52.7 (45.0, 60.8)
60	53.6 (45.9, 61.7)

#### Cumulative probabilities of recurrence by Operation Type

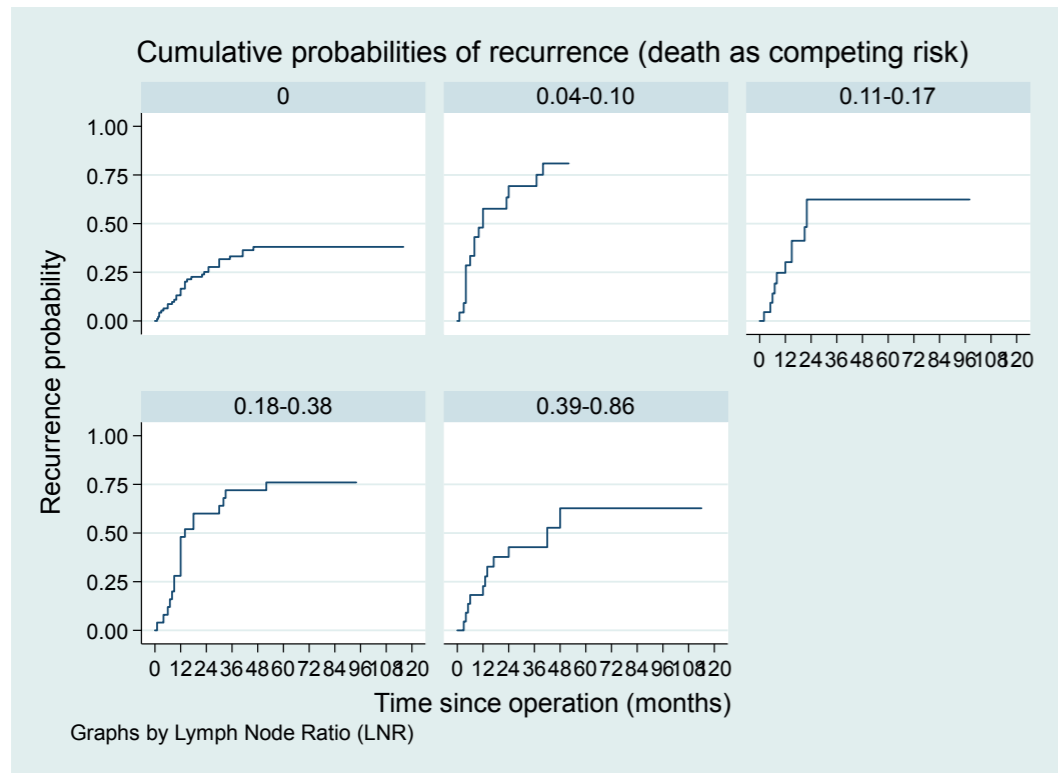


#### Cumulative probabilities of recurrence by time since operation (death as competing risk) and

#### Operation Type

	Operation Type	
	Modified Whipple	Classic Whipple
Time	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
12	29.7 (21.6, 39.8)	25.6 (17.5, 36.5)
24	43.7 (34.4, 54.2)	37.8 (27.8, 49.9)
36	50.3 (40.7, 60.8)	43.1 (32.4, 55.5)
48	53.1 (43.3, 63.6)	52.3 (40.8, 65.0)
60	54.8 (44.8, 65.4)	52.3 (40.8, 65.0)

**Cumulative probabilities of recurrence by Lymph Node Ratio (LNR)**



**Cumulative probabilities of recurrence by time since operation (death as competing risk) and**

**Lymph Node Ratio (LNR)**

	Lymph Node Ratio (LNR)				
	0	0.04-0.10	0.11-0.17	0.18-0.38	0.39-0.86
Time	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
12	16.6 (10.3, 26.0)	57.7 (38.0, 78.6)	30.2 (14.8, 55.5)	48.0 (30.8, 68.8)	22.7 (10.2, 46.3)
24	25.2 (17.3, 35.7)	69.3 (48.7, 87.6)	62.4 (40.0, 84.6)	60.0 (41.9, 78.7)	42.7 (24.9, 66.2)
36	33.2 (24.1, 44.5)	69.3 (48.7, 87.6)	62.4 (40.0, 84.6)	72.0 (54.0, 87.6)	42.7 (24.9, 66.2)
48	38.1 (28.3, 49.8)	80.9 (60.8, 94.7)	62.4 (40.0, 84.6)	72.0 (54.0, 87.6)	62.7 (38.3, 86.7)
60	38.1 (28.3, 49.8)	. (. .)	62.4 (40.0, 84.6)	76.0 (58.3, 90.2)	62.7 (38.3, 86.7)

**Multivariable Fine & Gray model for the probability of recurrence**

**Death before recurrence acts as a competing risk**

Factor	SHR**	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	0.67	(0.41, 1.09)	0.111
Gender			
Male*	1		
Female	1.03	(0.61, 1.73)	0.920
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.44	(0.54, 3.83)	0.461
Histologic type (grouped)			
AdenoCa Pancreas*	1		
AdenoCa Vater	0.11	(0.04, 0.31)	<0.001
AdenoCa BD	0.50	(0.24, 1.03)	0.060
IPMN	0.00	(0.00, 0.00)	<0.001
Other	0.05	(0.01, 0.25)	<0.001
Coronary disease			
No*	1		
Yes	0.11	(0.04, 0.28)	<0.001
Demorphine			
No*	1		
Yes	3.25	(1.89, 5.58)	<0.001
Pentothal			
No*	1		
Yes	0.50	(0.30, 0.84)	0.009
Stage (grouped)			
I/IA*	1		
IB	2.68	(0.56, 12.89)	0.217
II/IIA	3.49	(0.65, 18.83)	0.146
IIB	4.43	(0.94, 20.93)	0.060
III/IIIA/IIIB	5.39	(1.10, 26.43)	0.038
Benign tumor	0.00	(0.00, 0.00)	<0.001
Lung problem			
No*	1		
Yes	5.81	(1.47, 22.96)	0.012
Remifentanyl			
No*	1		
Yes	2.13	(1.04, 4.38)	0.040

\* Reference category; \*\* Subdistribution Hazard Ratio

### Multivariable Fine & Gray model for the probability of recurrence

Death before recurrence acts as a competing risk - DRUGS excluded

Factor	SHR**	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	0.81	(0.52, 1.26)	0.353
Gender			
Male*	1		
Female	0.81	(0.49, 1.32)	0.396
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.85	(0.74, 4.66)	0.190
Histologic type (grouped)			
AdenoCa Pancreas*	1		
AdenoCa Vater	0.12	(0.04, 0.31)	<0.001
AdenoCa BD	0.52	(0.26, 1.04)	0.066
IPMN	0.00	(0.00, 0.00)	<0.001
Other	0.07	(0.02, 0.26)	<0.001
Coronary disease			
No*	1		
Yes	0.16	(0.06, 0.46)	0.001
Stage (grouped)			
I/IA*	1		
IB	3.00	(0.65, 13.90)	0.160
II/IIA	4.55	(0.87, 23.90)	0.073
IIB	5.67	(1.23, 26.22)	0.026
III/IIIA/IIIB	6.94	(1.42, 33.78)	0.016
Benign tumor	0.00	(0.00, 0.00)	<0.001
Lung problem			
No*	1		
Yes	4.78	(1.19, 19.27)	0.028

\* Reference category; \*\* Subdistribution Hazard Ratio

### 3.3.12 Επιβίωση 30 ημερών - 30-day survival

Multivariable logistic regression model for the probability of 30-days mortality

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	4.74	(0.98, 22.83)	0.052
Gender			
Male*	1		
Female	0.73	(0.15, 3.53)	0.697
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.45	(0.14, 15.46)	0.760
Coronary disease			
No*	1		
Yes	5.11	(1.15, 22.82)	0.032
Reoperation			
No*	1		
Yes	23.31	(5.05, 107.66)	<0.001
Type of anaesthesia			
General and epidural anaesthesia*	1		
General anaesthesia	4.51	(1.02, 19.95)	0.047

\* Reference category

**Multivariable logistic regression (WITHOUT REOPERATION) model for the probability of 30-days mortality**

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	1.94	(0.42, 8.86)	0.392
Gender			
Male*	1		
Female	0.69	(0.15, 3.12)	0.627
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.01	(0.10, 9.66)	0.995
Clinically sig. post-op pancr. fistula			
Non-sig. (No or Grade A)*	1		
Significant (Grades B,C)	3.56	(0.80, 15.83)	0.095
Coronary disease			
No*	1		
Yes	4.96	(1.14, 21.61)	0.033
Hemorrhage			
No*	1		
Yes	5.33	(1.16, 24.53)	0.032

\* Reference category

**Multivariable logistic regression (WITHOUT ANY POST-OPERATIVE factor) model for the probability of 30-days mortality**

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	4.42	(1.14, 17.17)	0.032
Gender			
Male*	1		
Female	0.44	(0.11, 1.80)	0.254
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	0.90	(0.10, 8.18)	0.927
Coronary disease			
No*	1		
Yes	3.44	(0.96, 12.36)	0.058

\* Reference category



### 3.3.13 Διεχειρητική θνητότητα - Peri-operative mortality

#### Multivariable logistic regression model for the probability of Perioperative mortality

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	5.45	(1.15, 25.77)	0.033
Gender			
Male*	1		
Female	0.56	(0.11, 2.73)	0.470
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.50	(0.11, 20.22)	0.761
Mannitol			
No*	1		
Yes	13.35	(2.16, 82.67)	0.005
Coronary disease			
No*	1		
Yes	9.54	(1.81, 50.20)	0.008
Reoperation			
No*	1		
Yes	91.04	(13.26, 624.76)	<0.001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )			
per unit	1.18	(1.00, 1.40)	0.053

\* Reference category

#### Multivariable logistic regression (WITHOUT REOPERATION) model for the probability of Perioperative mortality

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	2.00	(0.48, 8.30)	0.342
Gender			
Male*	1		
Female	0.71	(0.18, 2.82)	0.622
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	0.65	(0.06, 6.76)	0.716
Mannitol			
No*	1		
Yes	7.27	(1.62, 32.57)	0.009
Coronary disease			
No*	1		
Yes	6.71	(1.49, 30.16)	0.013
Clinically sig. post-op pancr. fistula			
Non-sig. (No or Grade A)*	1		
Significant (Grades B,C)	5.13	(1.11, 23.75)	0.036
Hemorrhage			
No*	1		
Yes	9.89	(2.03, 48.12)	0.005

\* Reference category

**Multivariable logistic regression (WITHOUT ANY POST-OPERATIVE factor) model for the probability of Perioperative mortality**

Factor	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	3.70	(1.06, 12.91)	0.040
Gender			
Male*	1		
Female	0.34	(0.09, 1.25)	0.104
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	0.72	(0.08, 6.36)	0.771
Mannitol			
No*	1		
Yes	5.53	(1.54, 19.89)	0.009
Coronary disease			
No*	1		
Yes	3.74	(1.08, 12.89)	0.037
RBC (units)			
per unit	1.57	(1.04, 2.37)	0.032

\* Reference category

**3.3.14 Θάνατος - Death**

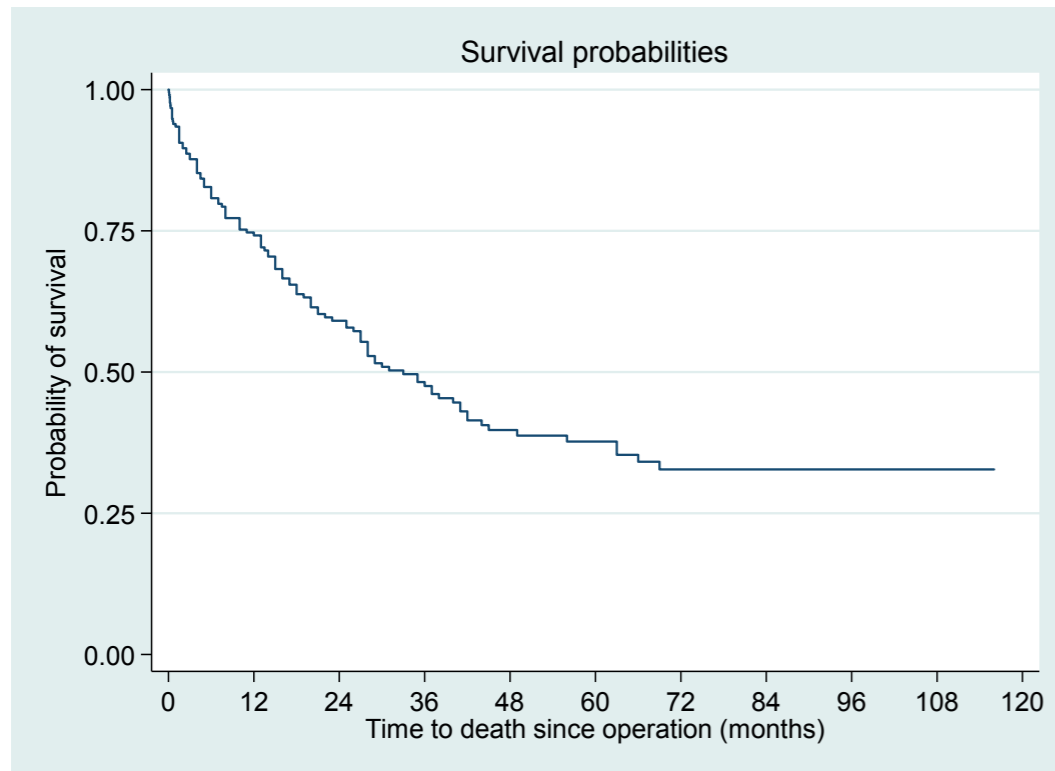
Αν και παλαιότερα σχετιζόταν με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας, σύγχρονες σειρές δείχνουν ότι σε έμπειρα χέρια η συμβατική επέμβαση Whipple σχετίζεται με περιεγχειρητική θνησιμότητα μικρότερη από 4% και πενταετή επιβίωση 20-30% σε ασθενείς που έχουν υποστεί πλήρη εκτομή.<sup>154-160</sup> Αυτό το σχετικά χαμηλό ποσοστό περιεγχειρητικής θνησιμότητας αντιπροσωπεύει μείωση πάνω από 15% στη δεκαετία του 1970, καθιστώντας την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή μια πιο ελκυστική επιλογή.

Ένας από τους σημαντικότερους λόγους γι' αυτό είναι η μεγαλύτερη εμπειρία περιορισμένου αριθμού χειρουργών που εκτελούν τακτικά την επέμβαση σε ιδρύματα υψηλού όγκου.<sup>161-164</sup> Η σχέση μεταξύ του όγκου των περιστατικών των χειρουργών και των νοσοκομείων και της μετεγχειρητικής θνησιμότητας και επιβίωσης μετά τη χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο του παγκρέατος έχει αξιολογηθεί από διάφορες μετα-αναλύσεις.<sup>165, 166</sup> Σε μία μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 14 μελέτες, υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του όγκου του νοσοκομείου και της μετεγχειρητικής θνησιμότητας (λόγος πιθανοτήτων [OR] 0,32, 95% CI 0,16-0,64), καθώς και της συνολικής επιβίωσης (λόγος κινδύνου για θάνατο 0,79, 95% CI 0,70-0,89).<sup>165</sup> Ωστόσο, τα ποσοστά νοσηρότητας παραμένουν υψηλά (40 έως 50 %).

Σε μια γαλλική μελέτη 3.195 ασθενών, που υποβλήθηκαν σε παγκρεατική εκτομή σε κέντρα υψηλού όγκου, το 4,4 % πέθανε εντός 90 ημερών από τη χειρουργική επέμβαση.<sup>167</sup> Η αιτία θανάτου προσδιορίστηκε στο 90% των θανάτων, εκ των οποίων το 30% μπορούσε να αποφευχθεί. Η νεαρή ηλικία και η αρτηριακή εκτομή (ιδίως η μη προγραμματισμένη) συσχετίστηκαν συχνά με θνησιμότητα που θα μπορούσε να αποφευχθεί.

Προηγούμενες μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η θνησιμότητα μετά από παγκρεατική εκτομή σχετίζεται με την αποτυχία διάσωσης παρά με επιπλοκές.<sup>168</sup> Ως εκ τούτου, η έγκαιρη αναγνώριση και η ελάχιστα επεμβατική αντιμετώπιση των μετεγχειρητικών επιπλοκών μπορεί να μειώσει τα ποσοστά θνησιμότητας.<sup>169</sup>

### Survival probabilities by time since operation



### Survival probabilities by time since operation

	Overall
Time	Estimate (95% CI)
3	87.7 (82.4, 91.4)
6	80.8 (74.7, 85.5)
12	74.2 (67.6, 79.6)
24	59.1 (51.7, 65.7)
36	47.5 (40.0, 54.7)
48	39.7 (32.1, 47.2)
60	37.7 (30.0, 45.4)
72	32.8 (24.8, 40.9)

Median survival time (months): 33 ( 95% CI: 26, 42)

### Percentage of Death by potential predictors

	Death			
	No	Yes	Overall	
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value
<i>Total</i>	100 (46.7)	114 (53.3)	214 (100.0)	
Age (grouped)				0.069
25-49	7 (63.6)	4 (36.4)	11 (100.0)	
50-59	22 (52.4)	20 (47.6)	42 (100.0)	
60-69	35 (53.0)	31 (47.0)	66 (100.0)	
70-79	25 (33.3)	50 (66.7)	75 (100.0)	
80-89	11 (55.0)	9 (45.0)	20 (100.0)	
Age (<80/80+)				0.577
25-79	89 (45.9)	105 (54.1)	194 (100.0)	
80-89	11 (55.0)	9 (45.0)	20 (100.0)	
Gender				0.501
Male	50 (44.2)	63 (55.8)	113 (100.0)	
Female	50 (49.5)	51 (50.5)	101 (100.0)	
Smoking status				0.644
Smoker	37 (42.5)	50 (57.5)	87 (100.0)	
Non-smoker	45 (50.6)	44 (49.4)	89 (100.0)	
Ex-smoker	17 (48.6)	18 (51.4)	35 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	
Hypertension				0.927
No	44 (45.4)	53 (54.6)	97 (100.0)	
Yes	55 (48.7)	58 (51.3)	113 (100.0)	
N/A	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	
Diabetes Mellitus (DM)				0.864
Yes	25 (45.5)	30 (54.5)	55 (100.0)	
No	67 (47.9)	73 (52.1)	140 (100.0)	
Recently diagnosed	7 (46.7)	8 (53.3)	15 (100.0)	
N/A	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	
Coronary disease				0.472
No	84 (47.2)	94 (52.8)	178 (100.0)	
Yes	15 (45.5)	18 (54.5)	33 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	
Dyslipidemia				0.984
No	69 (46.6)	79 (53.4)	148 (100.0)	
Yes	30 (47.6)	33 (52.4)	63 (100.0)	

N/A	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	
Other Cancer				<0.001
Breast	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (100.0)	
Kidney	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Large Bowel	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Lung	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	
Ovaries	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	
Ovaries, Breast	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	
Papillary Thyroid	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Prostate	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Systemic Mastocytosis	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	
Uterus	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	
Vocal Cords	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
No other Cancer	89 (46.1)	104 (53.9)	193 (100.0)	
Other Cancer (y/n)				0.328
No	89 (46.1)	104 (53.9)	193 (100.0)	
Yes	11 (52.4)	10 (47.6)	21 (100.0)	
Arrythmias				0.826
No	92 (47.2)	103 (52.8)	195 (100.0)	
Yes	7 (43.8)	9 (56.3)	16 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	
Lung problem				0.474
No	96 (47.5)	106 (52.5)	202 (100.0)	
Yes	3 (33.3)	6 (66.7)	9 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	
Thyroid problem				0.443
No	87 (48.1)	94 (51.9)	181 (100.0)	
Hypothyroidism	11 (40.7)	16 (59.3)	27 (100.0)	
Hyperthyroidism	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	
Previous abdominal surgery				0.760
No	49 (47.1)	55 (52.9)	104 (100.0)	
Yes	50 (47.2)	56 (52.8)	106 (100.0)	
N/A	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	
Jaundice				0.001
No	40 (64.5)	22 (35.5)	62 (100.0)	
Yes	60 (39.5)	92 (60.5)	152 (100.0)	
Pre-op ERCP & stent				0.201
Yes	30 (50.8)	29 (49.2)	59 (100.0)	

ERCP	1 (11.1)	8 (88.9)	9 (100.0)	
No	66 (48.2)	71 (51.8)	137 (100.0)	
N/A	3 (33.3)	6 (66.7)	9 (100.0)	
Neoadjuvant				0.908
No	96 (47.1)	108 (52.9)	204 (100.0)	
Yes	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	
N/A	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (100.0)	
Histologic type				<0.001
AdenoCa Pancreas	49 (37.4)	82 (62.6)	131 (100.0)	
AdenoCa Vater	15 (57.7)	11 (42.3)	26 (100.0)	
AdenoCa BD	8 (36.4)	14 (63.6)	22 (100.0)	
AdenoCa Duodenum	4 (80.0)	1 (20.0)	5 (100.0)	
AdenoCa Gallbladder	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
IPMN	12 (92.3)	1 (7.7)	13 (100.0)	
Adenoma	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	
NET Pancreas	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (100.0)	
GIST Vater	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Papillary neoplasm	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
Melanoma	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	
AdenoCa metastatic large bowel	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Histologic type (grouped)				<0.001
AdenoCa Pancreas	49 (37.4)	82 (62.6)	131 (100.0)	
AdenoCa Vater	15 (57.7)	11 (42.3)	26 (100.0)	
AdenoCa BD	8 (36.4)	14 (63.6)	22 (100.0)	
IPMN	12 (92.3)	1 (7.7)	13 (100.0)	
Other	16 (72.7)	6 (27.3)	22 (100.0)	
Stage				<0.001
I	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	
IA	6 (66.7)	3 (33.3)	9 (100.0)	
IB	19 (55.9)	15 (44.1)	34 (100.0)	
II	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	
IIA	16 (57.1)	12 (42.9)	28 (100.0)	
IIB	21 (30.0)	49 (70.0)	70 (100.0)	
III	12 (37.5)	20 (62.5)	32 (100.0)	
IIIA	7 (53.8)	6 (46.2)	13 (100.0)	
IIIB	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	
Benign tumor	17 (81.0)	4 (19.0)	21 (100.0)	
Stage (grouped)				<0.001
I/IA	6 (60.0)	4 (40.0)	10 (100.0)	

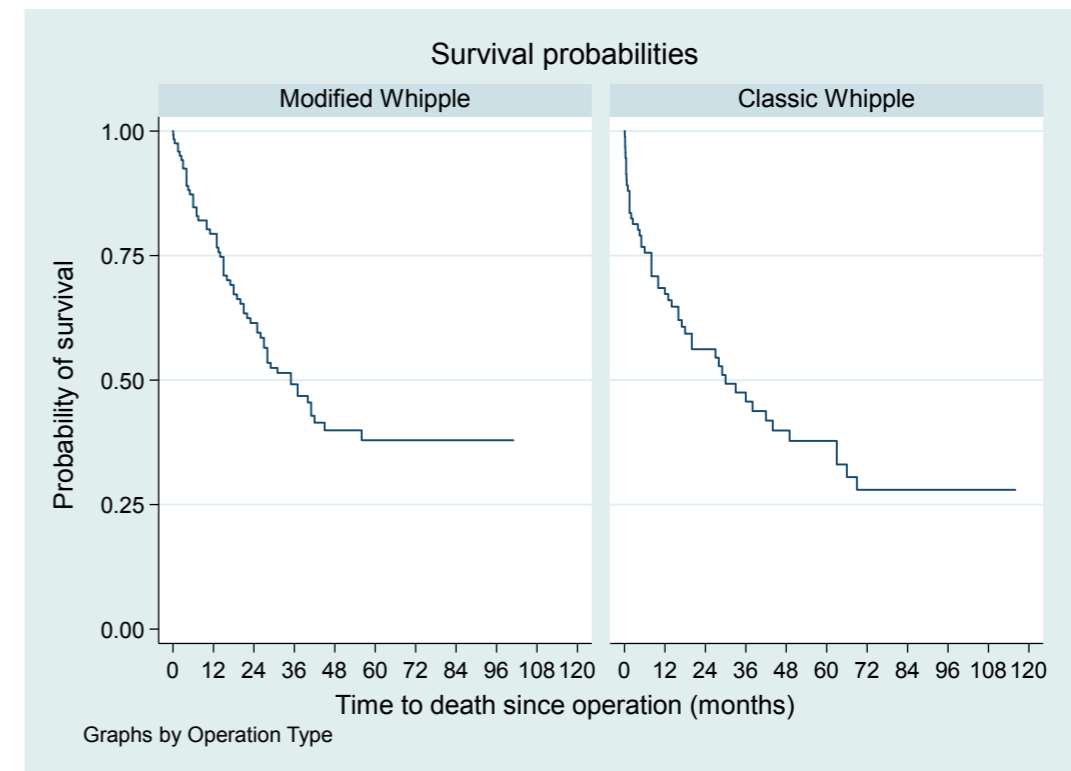


IB	19 (55.9)	15 (44.1)	34 (100.0)	
II/IIA	17 (56.7)	13 (43.3)	30 (100.0)	
IIB	21 (30.0)	49 (70.0)	70 (100.0)	
III/IIIA/IIIB	20 (40.8)	29 (59.2)	49 (100.0)	
Benign tumor	17 (81.0)	4 (19.0)	21 (100.0)	
ASA score				<0.001
I	17 (85.0)	3 (15.0)	20 (100.0)	
II	56 (49.1)	58 (50.9)	114 (100.0)	
III	24 (33.8)	47 (66.2)	71 (100.0)	
IV	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	
N/A	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (100.0)	
Lymph Node Ratio (LNR)				0.008
0	61 (58.1)	44 (41.9)	105 (100.0)	
0.04-0.10	9 (33.3)	18 (66.7)	27 (100.0)	
0.11-0.17	11 (47.8)	12 (52.2)	23 (100.0)	
0.18-0.38	7 (24.1)	22 (75.9)	29 (100.0)	
0.39-0.86	10 (37.0)	17 (63.0)	27 (100.0)	
.	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	
Operation Type				0.247
Modified Whipple	59 (48.4)	63 (51.6)	122 (100.0)	
Classic Whipple	41 (44.6)	51 (55.4)	92 (100.0)	
Extra operation				0.003
Omunectomy	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	
Vein construction	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	
No Extra operation	100 (47.4)	111 (52.6)	211 (100.0)	
Type of anaesthesia				0.581
General and epidural anaesthesia	67 (47.5)	74 (52.5)	141 (100.0)	
General anaesthesia	32 (45.7)	38 (54.3)	70 (100.0)	
N/A	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	
Midazolam				0.011
No	10 (35.7)	18 (64.3)	28 (100.0)	
Yes	86 (49.4)	88 (50.6)	174 (100.0)	
N/A	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (100.0)	
Fentanyl				0.301
No	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	
Yes	94 (47.0)	106 (53.0)	200 (100.0)	
N/A	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (100.0)	
Propofol				0.634
No	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (100.0)	

Yes	92 (47.4)	102 (52.6)	194 (100.0)	
N/A	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (100.0)	
Desflurane				0.525
No	78 (47.9)	85 (52.1)	163 (100.0)	
Yes	18 (46.2)	21 (53.8)	39 (100.0)	
N/A	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (100.0)	
Sevoflurane				0.644
No	31 (44.9)	38 (55.1)	69 (100.0)	
Yes	65 (48.9)	68 (51.1)	133 (100.0)	
N/A	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (100.0)	
Phenylephrine				0.981
No	75 (45.5)	90 (54.5)	165 (100.0)	
Yes	21 (56.8)	16 (43.2)	37 (100.0)	
N/A	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (100.0)	
Pentothal				0.929
No	66 (48.9)	69 (51.1)	135 (100.0)	
Yes	30 (44.8)	37 (55.2)	67 (100.0)	
N/A	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (100.0)	
Remifentanyl				0.479
No	86 (48.6)	91 (51.4)	177 (100.0)	
Yes	10 (40.0)	15 (60.0)	25 (100.0)	
N/A	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (100.0)	
Demorphine				0.008
No	90 (50.0)	90 (50.0)	180 (100.0)	
Yes	6 (27.3)	16 (72.7)	22 (100.0)	
N/A	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (100.0)	
Mannitol				0.277
No	75 (47.8)	82 (52.2)	157 (100.0)	
Yes	20 (46.5)	23 (53.5)	43 (100.0)	
N/A	5 (35.7)	9 (64.3)	14 (100.0)	
Post-op pancreatic fistula				0.084
No	79 (49.1)	82 (50.9)	161 (100.0)	
Yes	21 (39.6)	32 (60.4)	53 (100.0)	
Clinically sig. post-op pan-cr. fistula				0.120
Non-sig. (No or Grade A)	88 (48.6)	93 (51.4)	181 (100.0)	
Significant (Grades B,C)	12 (36.4)	21 (63.6)	33 (100.0)	
Fistula Grading				0.006
No Fistula	79 (49.1)	82 (50.9)	161 (100.0)	
A	9 (45.0)	11 (55.0)	20 (100.0)	

B	8 (44.4)	10 (55.6)	18 (100.0)	
C	4 (26.7)	11 (73.3)	15 (100.0)	
Hemorrhage				0.008
No	93 (48.4)	99 (51.6)	192 (100.0)	
Yes	7 (31.8)	15 (68.2)	22 (100.0)	
Abscess				0.545
No	94 (46.8)	107 (53.2)	201 (100.0)	
Yes	6 (46.2)	7 (53.8)	13 (100.0)	
Delayed gastric emptying				0.080
No	81 (48.5)	86 (51.5)	167 (100.0)	
Yes	19 (40.4)	28 (59.6)	47 (100.0)	
Reoperation				<0.001
No	95 (49.7)	96 (50.3)	191 (100.0)	
Yes	5 (21.7)	18 (78.3)	23 (100.0)	
Adjuvant therapy				0.783
No	36 (48.0)	39 (52.0)	75 (100.0)	
Yes	52 (42.3)	71 (57.7)	123 (100.0)	
N/A	12 (75.0)	4 (25.0)	16 (100.0)	
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>p-value</b>
Age (years)	65.00 (56.50, 73.00)	70.00 (62.00, 76.00)	67.00 (60.00, 75.00)	0.002
BMI (Kg/m2)	25.05 (22.04, 28.89)	25.35 (23.66, 28.34)	25.34 (23.23, 28.58)	0.878
NLR	2.44 (1.78, 3.48)	2.75 (2.05, 3.49)	2.65 (1.92, 3.48)	0.256
CEA (ng/mL)	2.50 (1.70, 4.00)	3.20 (1.90, 5.70)	2.90 (1.75, 5.15)	0.411
CA19-9 (U/mL)	45.00 (17.90, 205.30)	87.80 (10.70, 360.10)	51.60 (15.40, 256.60)	0.060
Tumor size (cm)	2.50 (2.00, 3.70)	3.00 (2.00, 3.60)	2.80 (2.00, 3.60)	0.056
Lymph Node Ratio (LNR)	0.00 (0.00, 0.13)	0.10 (0.00, 0.25)	0.05 (0.00, 0.20)	0.006
Lymph Node	9.00 (6.00, 15.00)	11.50 (8.00, 17.50)	11.00 (7.00, 15.50)	0.122
Operation duration (min)	231.00 (185.00, 332.50)	228.00 (187.00, 320.00)	230.00 (185.00, 330.00)	0.021
RBC (units)	1.00 (0.00, 1.50)	1.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00)	0.036
FFP (units)	0.00 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 1.00)	0.057

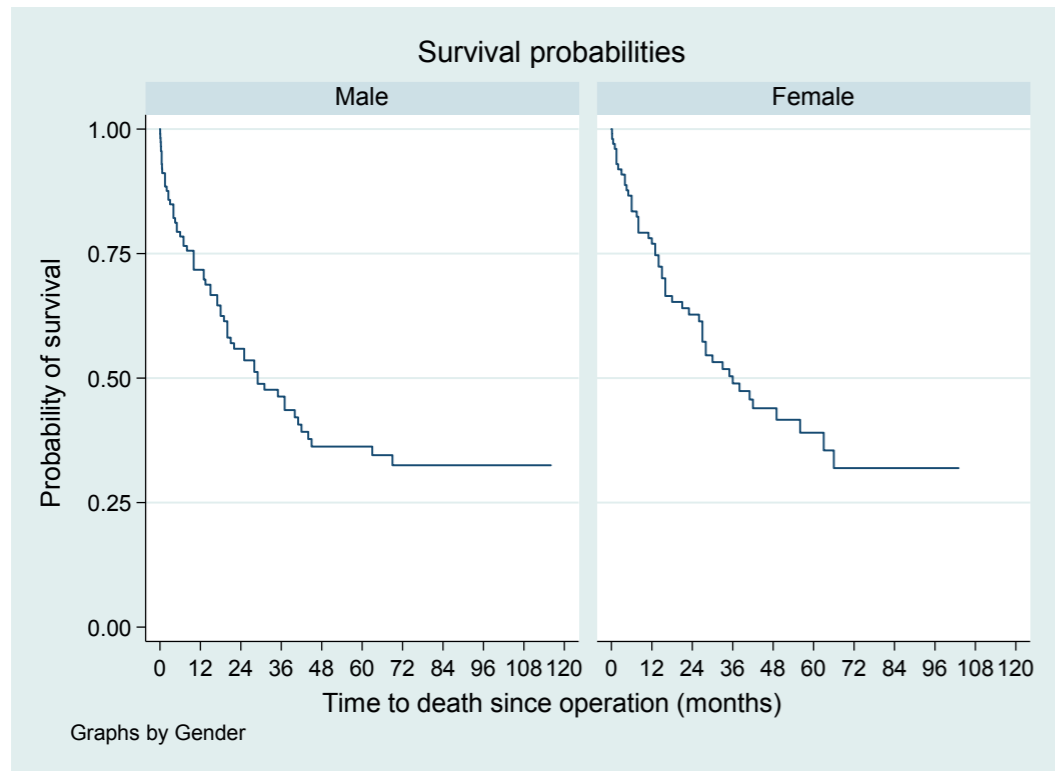
### Survival probabilities by Operation Type



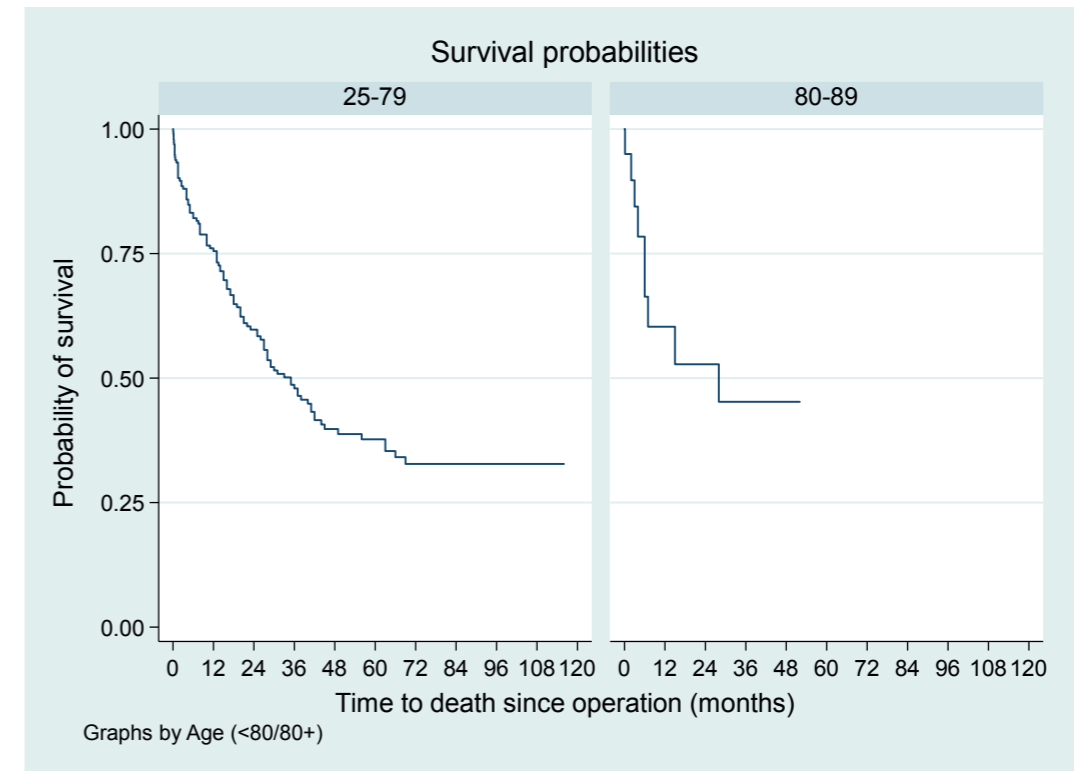
### Survival probabilities by time since operation (death as competing risk) and Operation Type

	Operation Type	
	Modified Whipple	Classic Whipple
Time	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
3	92.5 (86.0, 96.0)	81.3 (71.7, 88.0)
6	84.7 (76.8, 90.1)	75.6 (65.3, 83.2)
12	79.4 (70.8, 85.7)	67.3 (56.4, 76.0)
24	61.5 (51.7, 69.8)	56.2 (44.7, 66.2)
36	49.2 (39.3, 58.3)	45.7 (33.8, 56.8)
48	39.9 (30.0, 49.7)	39.9 (28.1, 51.4)
60	37.9 (27.8, 48.0)	37.8 (26.0, 49.5)
72	37.9 (27.8, 48.0)	28.0 (16.7, 40.4)

### Survival probabilities by Gender



### Survival probabilities by Age (<80/80+)



### Survival probabilities by time since operation (death as competing risk) and Gender

#### Gender

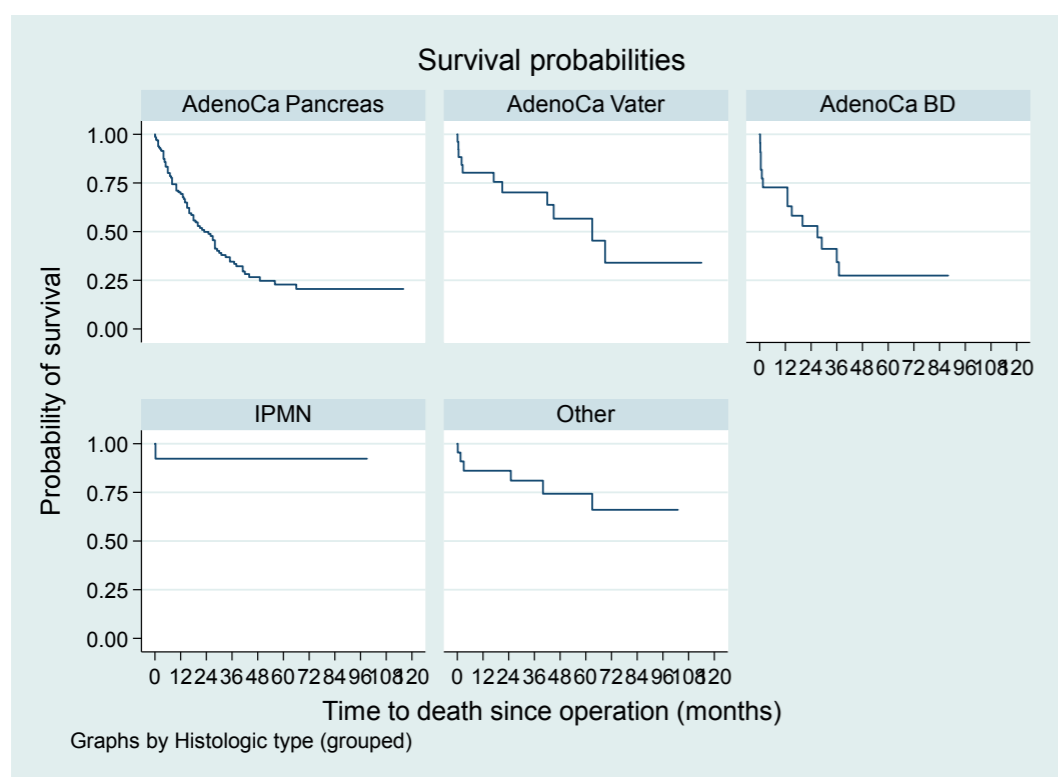
Time	Gender	
	Male	Female
	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
3	84.9 (76.8, 90.3)	90.9 (83.2, 95.1)
6	78.4 (69.5, 85.0)	83.5 (74.4, 89.5)
12	71.8 (62.3, 79.2)	77.0 (67.1, 84.2)
24	55.9 (45.7, 64.9)	62.8 (51.9, 71.9)
36	46.3 (36.0, 55.9)	48.9 (37.7, 59.2)
48	36.3 (26.1, 46.4)	43.9 (32.6, 54.7)
60	36.3 (26.1, 46.4)	39.0 (27.3, 50.6)
72	32.5 (22.4, 43.0)	31.9 (19.5, 45.1)

### Survival probabilities by time since operation (death as competing risk) and Age (<80/80+)

#### Age (<80/80+)

Time	Age (<80/80+)	
	25-79	80-89
	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
3	88.0 (82.5, 91.9)	84.4 (59.1, 94.7)
6	82.1 (75.9, 86.9)	66.3 (39.6, 83.4)
12	75.5 (68.7, 81.0)	60.3 (34.0, 78.9)
24	59.7 (52.1, 66.6)	52.8 (26.7, 73.4)
36	47.9 (40.0, 55.4)	45.2 (20.3, 67.4)
48	39.8 (31.9, 47.6)	45.2 (20.3, 67.4)
60	37.7 (29.8, 45.6)	. (. .)
72	32.8 (24.7, 41.1)	. (. .)

### Survival probabilities by Histologic type (grouped)



### Survival probabilities by time since operation (death as competing risk) and Histologic type (grouped)

	Histologic type (grouped)				
	AdenoCa Pancreas	AdenoCa Vater	AdenoCa BD	IPMN	Other
Time	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
3	91.4 (85.1, 95.2)	80.3 (58.9, 91.3)	72.7 (49.1, 86.7)	92.3 (56.6, 98.9)	86.1 (62.9, 95.3)
6	80.1 (72.0, 86.1)	80.3 (58.9, 91.3)	72.7 (49.1, 86.7)	92.3 (56.6, 98.9)	86.1 (62.9, 95.3)
12	69.4 (60.4, 76.7)	80.3 (58.9, 91.3)	72.7 (49.1, 86.7)	92.3 (56.6, 98.9)	86.1 (62.9, 95.3)
24	49.9 (40.4, 58.6)	70.1 (46.9, 84.7)	52.9 (30.0, 71.4)	92.3 (56.6, 98.9)	86.1 (62.9, 95.3)
36	34.6 (25.5, 43.8)	70.1 (46.9, 84.7)	34.3 (14.2, 55.6)	92.3 (56.6, 98.9)	81.1 (57.0, 92.5)
48	26.6 (18.0, 36.0)	56.7 (31.6, 75.6)	27.4 (9.4, 49.2)	92.3 (56.6, 98.9)	74.3 (48.1, 88.7)
60	22.8 (14.4, 32.5)	56.7 (31.6, 75.6)	27.4 (9.4, 49.2)	92.3 (56.6, 98.9)	74.3 (48.1, 88.7)
72	20.5 (12.2, 30.4)	34.0 (9.9, 60.4)	27.4 (9.4, 49.2)	92.3 (56.6, 98.9)	66.0 (37.8, 83.8)

### Survival probabilities by ASA score

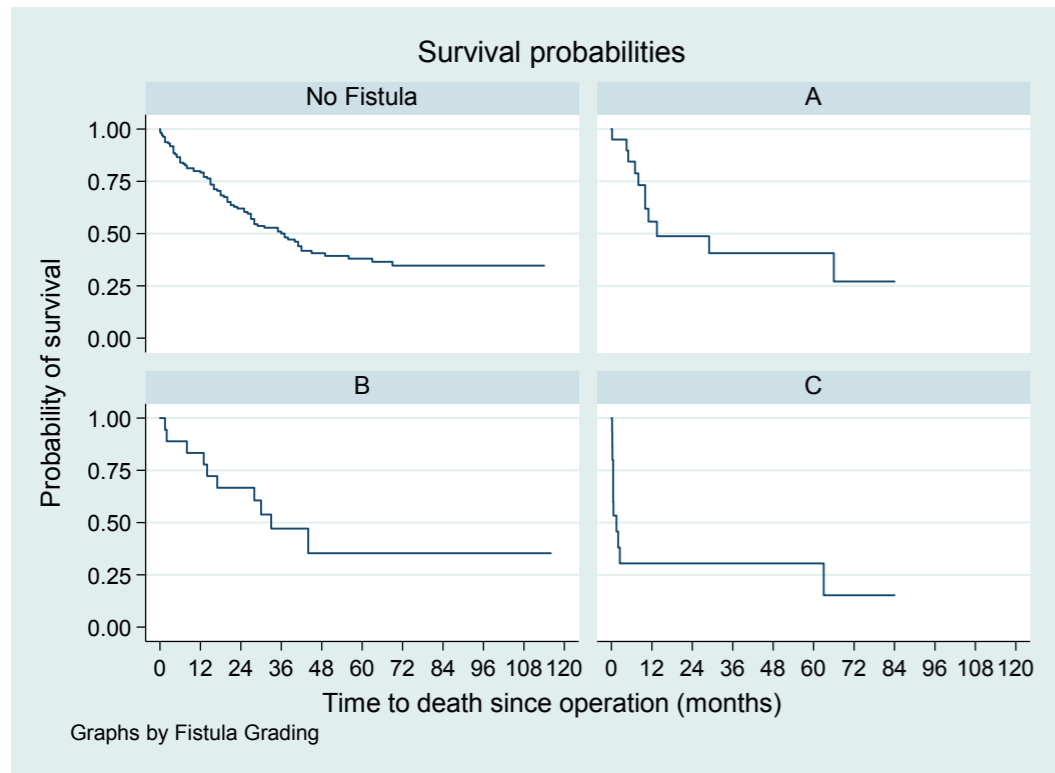


### Survival probabilities by time since operation (death as competing risk) and ASA score

	ASA score			
	I	II	III	IV
Time	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
3	100.0 (., .)	88.5 (81.1, 93.2)	84.0 (72.9, 90.8)	100.0 (., .)
6	100.0 (., .)	84.0 (75.8, 89.6)	71.7 (59.3, 81.0)	100.0 (., .)
12	100.0 (., .)	78.4 (69.5, 85.0)	61.1 (48.3, 71.6)	100.0 (., .)
24	93.3 (61.3, 99.0)	61.7 (51.5, 70.3)	44.5 (32.0, 56.2)	100.0 (., .)
36	77.8 (45.5, 92.3)	53.3 (42.8, 62.7)	31.6 (20.2, 43.5)	. (., .)
48	77.8 (45.5, 92.3)	44.2 (33.4, 54.5)	22.3 (12.2, 34.4)	. (., .)
60	77.8 (45.5, 92.3)	42.1 (31.2, 52.7)	22.3 (12.2, 34.4)	. (., .)
72	77.8 (45.5, 92.3)	31.4 (19.7, 43.8)	22.3 (12.2, 34.4)	. (., .)



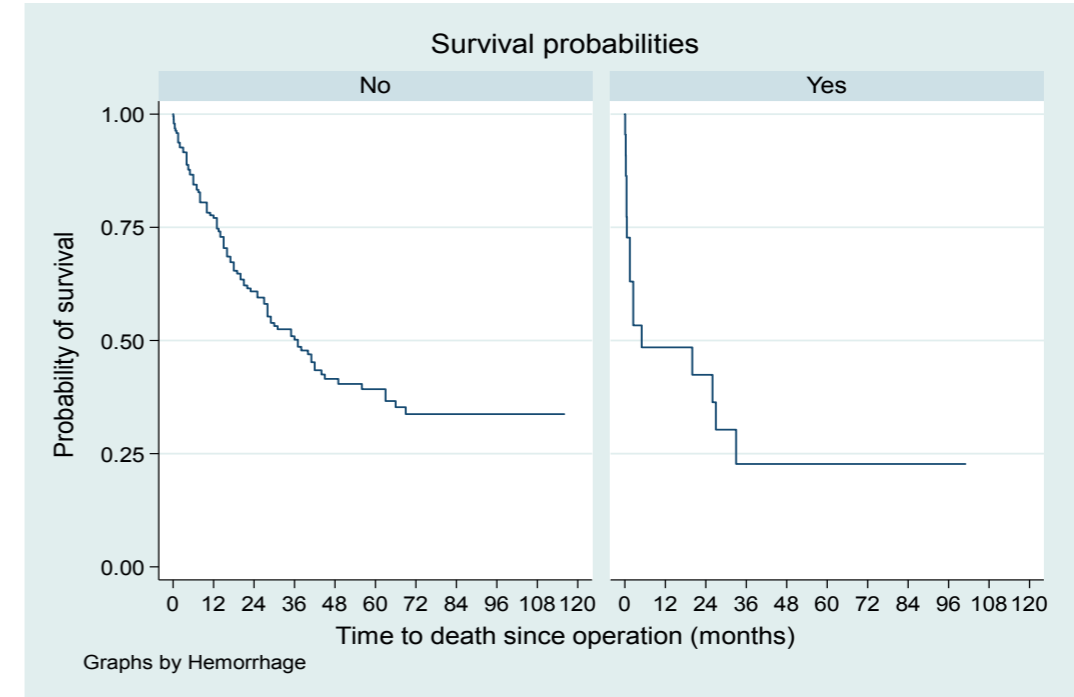
### Survival probabilities by Fistula Grading



### Survival probabilities by time since operation (death as competing risk) and Fistula Grading

Fistula Grading					
		No Fistula	A	B	C
Time	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
3	91.8 (86.3, 95.2)	95.0 (69.5, 99.3)	88.9 (62.4, 97.1)	30.5 (9.8, 54.5)	
6	83.9 (77.1, 88.8)	84.4 (59.1, 94.7)	88.9 (62.4, 97.1)	30.5 (9.8, 54.5)	
12	79.2 (71.9, 84.8)	55.7 (30.4, 75.0)	83.3 (56.8, 94.3)	30.5 (9.8, 54.5)	
24	62.0 (53.4, 69.4)	48.8 (24.1, 69.6)	66.7 (40.4, 83.4)	30.5 (9.8, 54.5)	
36	50.0 (41.2, 58.2)	40.6 (17.1, 63.2)	47.1 (22.6, 68.4)	30.5 (9.8, 54.5)	
48	40.6 (31.7, 49.4)	40.6 (17.1, 63.2)	35.4 (11.4, 60.7)	30.5 (9.8, 54.5)	
60	38.0 (29.0, 47.0)	40.6 (17.1, 63.2)	35.4 (11.4, 60.7)	30.5 (9.8, 54.5)	
72	34.7 (25.5, 44.0)	27.1 (6.0, 54.6)	35.4 (11.4, 60.7)	15.2 (1.2, 44.7)	

### Survival probabilities by Hemorrhage



### Survival probabilities by time since operation (death as competing risk) and Hemorrhage

		Hemorrhage	
		No	Yes
Time	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
3	91.6 (86.6, 94.7)	53.3 (30.6, 71.6)	
6	84.4 (78.4, 88.9)	48.5 (26.5, 67.4)	
12	77.1 (70.3, 82.5)	48.5 (26.5, 67.4)	
24	60.8 (53.1, 67.7)	42.4 (21.1, 62.4)	
36	50.2 (42.1, 57.7)	22.7 (6.6, 44.5)	
48	41.5 (33.4, 49.5)	22.7 (6.6, 44.5)	
60	39.2 (31.0, 47.4)	22.7 (6.6, 44.5)	
72	33.7 (25.2, 42.4)	22.7 (6.6, 44.5)	

### Multivariable Cox model for the risk of Death

Factor	Hazard Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	1.22	(0.77, 1.94)	0.404
Gender			
Male*	1		
Female	0.85	(0.55, 1.30)	0.450
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.46	(0.67, 3.18)	0.339
Histologic type (grouped)			
AdenoCa Pancreas*	1		
AdenoCa Vater	0.26	(0.11, 0.59)	0.002
AdenoCa BD	0.68	(0.36, 1.28)	0.230
IPMN	0.02	(0.00, 0.18)	<0.001
Other	0.18	(0.07, 0.47)	<0.001
ASA score			
I*	1		
II	4.07	(1.17, 14.18)	0.028
III	8.88	(2.47, 31.90)	0.001
IV	0.27	(0.02, 3.09)	0.291
Fistula Grading			
No Fistula*	1		
A	2.25	(1.07, 4.69)	0.032
B	1.10	(0.53, 2.30)	0.792
C	10.89	(4.03, 29.41)	<0.001
Dyslipidemia			
No*	1		
Yes	0.58	(0.35, 0.94)	0.029
Lung problem			
No*	1		
Yes	4.58	(1.77, 11.84)	0.002
Hemorrhage			
No*	1		
Yes	2.61	(1.30, 5.26)	0.007
Jaundice			
No*	1		
Yes	2.09	(1.20, 3.65)	0.009
Pre-op ERCP & stent			
Yes*	1		

ERCP	2.02	(0.87, 4.73)	0.103
No	1.81	(1.10, 2.96)	0.019

\* Reference category

**Multivariable Cox model (WITHOUT ANY POST-OPERATIVE factor) for the risk of Death**

Factor	Hazard Ratio	95% C.I.	p-value
Operation Type			
Modified Whipple*	1		
Classic Whipple	1.60	(1.04, 2.45)	0.032
Gender			
Male*	1		
Female	0.77	(0.50, 1.17)	0.216
Age (<80/80+)			
25-79*	1		
80-89	1.20	(0.56, 2.56)	0.635
Histologic type (grouped)			
AdenoCa Pancreas*	1		
AdenoCa Vater	0.54	(0.26, 1.10)	0.090
AdenoCa BD	0.69	(0.37, 1.29)	0.247
IPMN	0.06	(0.01, 0.46)	0.007
Other	0.31	(0.13, 0.74)	0.009
ASA score			
I*	1		
II	3.43	(1.05, 11.18)	0.041
III	7.83	(2.31, 26.55)	0.001
IV	2.53	(0.25, 25.27)	0.428
Dyslipidemia			
No*	1		
Yes	0.58	(0.36, 0.94)	0.027
Lung problem			
No*	1		
Yes	3.23	(1.29, 8.09)	0.012
Jaundice			
No*	1		
Yes	1.78	(1.04, 3.03)	0.034
Pre-op ERCP & stent			
Yes*	1		
ERCP	1.74	(0.75, 4.03)	0.196
No	1.58	(0.99, 2.53)	0.055

\* Reference category

## 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το 1945, ο Allen O. Whipple ανέφερε για πρώτη φορά μια διαδικασία ενός σταδίου για την αφαίρεση περιληκυθικών νεοπλασιών με μετεγχειρητική θνησιμότητα 31%. Έκτοτε, πάνω από 70 χρόνια εμπειρίας στη διαδικασία PD έχουν οδηγήσει σε μείωση της νοσοκομειακής θνησιμότητας σε <5% σε κέντρα υψηλού όγκου.<sup>154</sup>

Αξιοσημείωτο είναι ότι στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό διεγχειρητικής θνησιμότητας κατά τη χρήση μαννιτόλης, με αποτέλεσμα την παράλειψη του διουρητικού από την πρακτική των αναισθησιολόγων. Ο λόγος αυτής της συσχέτισης δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί και μπορεί να αξιολογηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Τα συνολικά ποσοστά νοσηρότητας της ΠΔ παραμένουν υψηλά και κυμαίνονται μεταξύ 32-52%, ενώ η πλειονότητα των επιπλοκών προκύπτει από το POPF, με ποσοστό επίπτωσης 10-28,5%, και την καθυστερημένη γαστρική κένωση, με ποσοστό επίπτωσης 20-40%.<sup>155-160</sup> Ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία για την απεικόνιση της νοσηρότητας είναι η ταξινόμηση Clavien-Dindo. Στην παρούσα μελέτη, σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές (βαθμοί Clavien-Dindo III-V) ανιχνεύθηκαν μόνο στο 14,7% των ασθενών στην ομάδα τροποποιημένης ΠΔ, ενώ στην ομάδα κλασικής ΠΔ η συνολική νοσηρότητα παρέμεινε σχετικά υψηλή στο 42%.

Τα παγκρεατικά συρίγγια παραμένουν σημαντική επιπλοκή της ΠΔ και συμβάλλουν σημαντικά στη συνολική νοσηρότητα. Στους παράγοντες κινδύνου για το POPF περιλαμβάνονται η μαλακή υφή του παρεγχύματος, ο μικρός παγκρεατικός πόρος, η παρουσία ενεργοποιημένων πεπτικών υγρών, η μειωμένη περιφερειακή αιμάτωση, η εμπειρία του χειρουργού και η υποκείμενη παθολογία της νόσου. Αρκετοί χειρουργοί έχουν αξιολογήσει διαφορετικές προσεγγίσεις για την εξάλειψη της POPF και των σοβαρών επιπλοκών της. Παρ' όλα αυτά, επί του παρόντος, δεν υπάρχει συγκεκριμένη τεχνική που να μπορεί να εξαλείψει ουσιαστικά την ανάπτυξη της POPF.<sup>161</sup> Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση ορισμένων προεγχειρητικών και διεγχειρητικών παραγόντων και ο προσδιορισμός του τρόπου με τον οποίο μεταβάλλουν τη μετεγχειρητική πορεία μετά από μια ΠΔ. Μεταξύ αυτών των



περιεχειρητικών παραγόντων, αποκαλύφθηκε ότι ο τύπος της επέμβασης που διενεργήθηκε σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά νοσηρότητας (14,7% έναντι 42,0%,  $P < 0,001$ ) και περιεχειρητικής θνησιμότητας (4,1% έναντι 14,7%,  $P = 0,007$ ). Η παρούσα μελέτη εισήγαγε μια νέα τεχνική όσον αφορά την αποκατάσταση της συνέχειας του γαστρεντερικού συστήματος, η οποία περιλαμβάνει μια διαμόρφωση Roux-en-Y, με την παγκρεατονησιδική και τη γαστρονησιδική αναστόμωση στο βραχύ σκέλος και την ηπατονησιδική αναστόμωση ξεχωριστά στο μακρύ εντερικό σκέλος. Η παγκρεατική διαρροή είναι ο κύριος κίνδυνος της StPD, ενώ η βελτιστοποίηση του τύπου της αναστόμωσης θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο των διαρροών.

Η θεωρία πίσω από αυτή την προσέγγιση είναι ότι η ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων (λιπάση, πρωτεάση, αμυλάση) από τα χολικά άλατα και το αλκαλικό pH θα μπορούσε ενδεχομένως να αποφευχθεί όταν η παγκρεατική αναστόμωση τοποθετείται μακριά από το χολικό δέντρο και πιο κοντά στο χαμηλό pH του γαστρικού υγρού. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η δραστηριότητα της παγκρεατικής αμυλάσης και λιπάσης εξαρτάται από το pH και, συνεπώς, μειώνεται όταν τοποθετείται μακριά από την ηπατονησιδική αναστόμωση.<sup>162</sup> Τα παρόντα αποτελέσματα έδειξαν ότι, συνολικά, κλινικά σημαντικό POPF περιέπλεξε το 15,1% των περιπτώσεων. Παρ' όλα αυτά, τα ποσοστά ήταν διαφορετικά μεταξύ των δύο ομάδων. Μόνο το 4,9% των ασθενών που χειρουργήθηκαν με την τροποποιημένη τεχνική εμφάνισαν κλινικά σημαντικό POPF, ενώ στην ομάδα της κλασικής τεχνικής το ποσοστό POPF ήταν 28,4%. Επιπλέον, στην πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ο τύπος της ΠΔ που εκτελέστηκε αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την πιθανότητα εμφάνισης POPF.

Οι Lee και συνεργάτες πρότειναν ότι η διατήρηση του πυλωρού αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καθυστερημένη γαστρική κένωση – τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι υπήρχε σημαντική διαφορά στα ποσοστά DGE μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΠΔ με διατήρηση του πυλωρού και σε ΠΔ με εκτομή του πυλωρού (39,2% έναντι 8,8%,  $P < 0,001$ ).<sup>158</sup> Στην τροποποιημένη ΠΔ που περιγράφεται στην παρούσα μελέτη, ο πυλωρός διατηρήθηκε. Παρ' όλα αυτά, ένα βασικό βήμα της προτεινόμενης διαδικασίας είναι η πρόσθετη μηχανική διαστολή των μυϊκών ινών του πυλωρού πριν από την κατασκευή της αναστόμωσης. Αυτό επιτρέπει τη μελλοντική διατήρηση της προώθησης του πυλωρού, ενώ παράλληλα απομακρύνεται το εμπόδιο ενός στενωμένου μυός κατά τις πρώτες μετεχειρητικές ημέρες. Επιπλέον,

η μη ενεργοποίηση των παγκρεατικών προενζύμων (τρυψινογόνο, χυμοτρυψινογόνο, προκαρβοξυπεπτιδάση) κοντά στις παγκρεατο-εντερικές αναστομώσεις θα μπορούσε να σχετίζεται με μειωμένη τοπική φλεγμονή και γαστροπάρεση, ενώ η τοποθέτηση της ηπατο-νησιδικής αναστόμωσης απομακρυσμένα από το στομάχι αποτρέπει την παλινδρόμηση χολικών αλάτων.<sup>163</sup> Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει τα εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά DGE που καταγράφηκαν στην ομάδα της τροποποιημένης ΠΔ, σε σύγκριση όχι μόνο με την ομάδα της κλασικής ΠΔ (7,3 έναντι 42,1%), αλλά και με όλα τα συνήθη ποσοστά που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία.

Σε μακροπρόθεσμη βάση, η πιο σημαντική πτυχή μιας νέας χειρουργικής τεχνικής είναι η ικανότητα παράτασης της διάρκειας ζωής ενός ασθενούς. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας που σχετίζεται με την ΠΔ έχει μειωθεί σταθερά σε εξειδικευμένα κέντρα στο 5%.<sup>155-160</sup> Οι Arjunan και συνεργάτες παρατήρησαν ότι δεν υπήρχε αξιοσημείωτη σημαντική διαφορά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με POPF και εκείνων χωρίς POPF ( $P = 0,457$ ). Οι Veillette και συνεργάτες κατέδειξαν ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση της θνησιμότητας με την παρουσία συριγγίου ( $P < 0,01$ ), με μια αύξηση ~8 φορές που διαπιστώθηκε (9,3% των ασθενών με συρίγγιο και 1,2% στην ομάδα χωρίς συρίγγιο).<sup>164</sup> Σε προηγούμενη μελέτη αποκαλύφθηκε ότι το κυριότερο μέσο με το οποίο ένα συρίγγιο μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο είναι η αιμορραγία.<sup>165</sup> Έτσι μπορούμε εύκολα να συμπεράνουμε ότι η παρουσία ενός POPF αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας, αλλά όχι θνησιμότητας. Όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο, το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος έχει αναφερθεί ότι έχει τη χειρότερη πρόγνωση.<sup>166</sup> Οι Cameron και He έδειξαν ότι το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για το PDAC ήταν 19% στις πρώτες 1.000 PD και 24% στις δεύτερες 1.000 ( $P = 0,02$ ). Η διαφορά μεταξύ αυτών των δύο ομάδων μπορεί να καταδεικνύει την αύξηση των οριακά αρνητικών εκτομών και τη βελτίωση της επικουρικής θεραπείας, αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά.<sup>154</sup> Τα αποτελέσματα αυτά ήταν παρόμοια με τα παρόντα αποτελέσματα, με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 22,8% για το PDAC.

Στις δύο ομάδες μελέτης υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην περιεχειρητική θνησιμότητα (4,1 έναντι 14,7%,  $P = 0,007$ ), αλλά όχι στο ποσοστό 5ετούς επιβίωσης (51,2% έναντι 53,7%,  $P = 0,678$ ). Επομένως, ακόμη και αν η περιεχειρητική θνησιμότητα και νοσηρότητα ήταν ριζικά μειωμένες στην ομάδα με την τροποποιημένη ΠΔ, η συνολική μακροπρόθεσμη έκβαση μετά από τις δύο επεμβάσεις ήταν παρόμοια. Παρ' όλα αυτά, η πολυπαραγοντική ανάλυση για την πιθανότητα

θανάτου αποκάλυψε ότι η κλασική ΠΔ (P=0,032) ήταν ένας ανεξάρτητος σημαντικός παράγοντας κινδύνου που σχετιζόταν με αυξημένο ποσοστό θανάτου. Από την άλλη πλευρά, η ιστοπαθολογία του IPMN (P=0,007) φάνηκε να δρα ως προστατευτικός παράγοντας έναντι της συχνότητας θανάτου. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να συναχθεί το συμπέρασμα εάν η τροποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη μπορεί να αυξήσει την OS των ασθενών.

Η παρούσα μελέτη υπογραμμίζει τη σημασία της τήρησης μιας ενιαίας αναπαραγωγίσιμης αναστομωτικής τεχνικής για τη μείωση της νοσηρότητας, και τα δεδομένα επιβίωσης προσθέτουν στη βιβλιογραφία σχετικά με τη φροντίδα του καρκίνου.

Η προχωρημένη ηλικία φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου όσον αφορά τον καρκίνο του παγκρέατος. Καθώς το τμήμα του ελληνικού πληθυσμού άνω των 80 ετών έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, όπως και σε άλλα κράτη μέλη της Ε.Ε., στο τριτοβάθμιο κέντρο παραπομπής μας είδαμε να αυξάνεται και το ποσοστό των οχδοντάχρονων που παρουσιάζονται με περιπαγκρεατική κακοήθεια και λαμβάνουν ΠΔ. Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι οι ασθενείς άνω των 80 ετών μπορούν να υποβληθούν με ασφάλεια σε ΠΔ. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν να αναμένουν ένα προφίλ περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που δεν διαφέρει από αυτό των νεότερων ασθενών.<sup>143</sup> Μάλιστα διαπιστώσαμε ότι οι οχδοντάρηδες που περιθάλπονται στο κέντρο μας μπορούν να αναμένουν μια ικανοποιητική ογκολογική έκβαση με συνολική διάμεση επιβίωση υψηλότερη των δύο ετών μετά την επιτυχή πραγματοποίηση της επέμβασής τους, χωρίς την εφαρμογή συγκεκριμένων μέτρων για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Το μεγαλύτερο μέρος των οχδοντάχρονων χειρουργήθηκε σε ευνοϊκότερο στάδιο (45%-Στάδιο IB) από τους νεότερους ασθενείς. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί λόγω της βραδύτερης εξέλιξης του καρκίνου στους ηλικιωμένους και των συχνών απεικονιστικών εξετάσεων των ηλικιωμένων ασθενών λόγω άλλων συννοσηροτήτων.

Προηγούμενες μελέτες έχουν αναλύσει τα αποτελέσματα της ΠΔ σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών. Μεταξύ αυτών, οι μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι οχδοντάχρονοι είναι πιο επιρρεπείς στη νοσηρότητα, και όταν εμφανίζεται σοβαρή νοσηρότητα, είναι πιο επιρρεπείς στη θνησιμότητα.<sup>145-151</sup> Συμπερασματικά, οι οχδοντάρηδες μπορούν να υποβληθούν με ασφάλεια σε μια σύνθετη γαστρεντερική επέμβαση· αν και είναι πιο

εύθραυστοι, φαίνεται να ανέχονται τις επιπλοκές περισσότερο από τους νεότερους ασθενείς. Στη μελέτη μας, παρόλο που οι οκταετείς είχαν περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές από τους νεότερους ασθενείς, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνητότητα 30 ημερών και στην OS. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο μικρό δείγμα και δεν είναι αντιπροσωπευτικό.

Ανεξάρτητα από αυτό, οι συγγραφείς φαίνεται να συμφωνούν ότι η ΠΔ είναι μια ασφαλής επιλογή για τους ηλικιωμένους ασθενείς, αρκεί να υπάρχει προσεκτική επιλογή ανάλογα με τον προεγχειρητικό τους έλεγχο.<sup>145-151</sup> Σε αυτές τις σειρές, η ηλικία φαίνεται να είναι λιγότερο σημαντική από τη φυσιολογική ικανότητα. Επιπροσθέτως, ορισμένοι συγγραφείς έχουν προτείνει ειδικά κριτήρια για τους ηλικιωμένους ασθενείς που ποσοτικοποιούν αυτήν τη φυσιολογική ικανότητα, μέσω της αξιολόγησης της καρδιακής και πνευμονικής λειτουργίας, της κατάστασης διατροφής, της κατάστασης καθημερινής δραστηριότητας, καθώς και της ψυχολογικής κατάστασης και της κατάστασης ανεξαρτησίας.<sup>150</sup> Παρόλο που οι συγκεκριμένες βαθμολογίες δεν χρησιμοποιούνταν τακτικά κατά την προηγούμενη χρονική περίοδο, η διεπιστημονική ομάδα, μετά τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, επιλέγει τους ασθενείς που θα λάβουν χειρουργική θεραπεία, λαμβάνοντας προσεκτικά υπόψη τον δείκτη Frailty, το Performance status score και το CCI. Ο δείκτης Frailty θα μπορούσε να αποτελέσει ένα αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της φυσιολογικής ικανότητας των ηλικιωμένων ασθενών.

Η διενέργεια παγκρεατεκτομής σε οχδοντάχρονους με καρκίνο του παγκρέατος έχει αμφισβητηθεί πρόσφατα: μια πολυκεντρική μελέτη του 2015 από την Ιαπωνία, η οποία συνέκρινε μια ομάδα οχδοντάχρονων που χειρουργήθηκαν για κακοήθεια του παγκρέατος με μια ομάδα ηλικιωμένων ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία και ενδεχομένως ακτινοβολία, δεν έδειξε υπεροχή της χειρουργικής επέμβασης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, αν και οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν και την εκτομή και τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία είχαν την καλύτερη συνολική επιβίωση.<sup>152</sup> Η ίδια ομάδα δημοσίευσε επίσης το 2016 την εμπειρία της στην εκτομή του παγκρέατος, συγκρίνοντας τους οχδοντάχρονους σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς της και διαπίστωσε ότι η πρόγνωση των οχδοντάχρονων ήταν χειρότερη από εκείνη των νεότερων ασθενών τόσο για τους εξαιρεσίμους όσο και για τους οριακά εξαιρεσίμους όγκους – είναι σημαντικό ότι υπήρχαν λίγοι μακροχρόνια επιζώντες στην ομάδα των ηλικιωμένων, ιδίως μεταξύ εκείνων με οριακά εξαιρεσίμο

καρκίνο του παγκρέατος.<sup>153</sup> Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν σαφώς τη σημασία της προσεκτικής επιλογής των ασθενών, ιδίως στο ακραίο σημείο της ηλικίας, και υπογραμμίζουν επίσης τη σημασία της παραπομπής αυτών των ασθενών σε ένα τεταρτοβάθμιο κέντρο.

Η μελέτη μας έχει αρκετούς πιθανούς περιορισμούς. Ο κύριος περιορισμός είναι ο αναδρομικός χαρακτήρας της ανασκόπησης. Χρησιμοποιήσαμε μεθοδολογικές στρατηγικές για να ελαχιστοποιήσουμε τις δυσκολίες στην ακριβή συλλογή των αναδρομικών δεδομένων νοσηρότητας. Πρώτον, αποκλείστηκαν επιπλοκές όπως η πνευμονία, η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ή η λοίμωξη τραύματος (όλες θεωρούνται ως ταξινομήσεις Clavien-Dindo <3), οι οποίες θα μπορούσαν να έχουν υποκαταγραφεί στο σύστημα καταγραφής των ιατρικών φακέλων των ασθενών μας κατά τη διάρκεια των ετών. Επίσης, δεν ήμασταν σε θέση να καταγράψουμε ορισμένες προεγχειρητικές παραμέτρους, όπως η τοποθέτηση στεντ στη χολή, τα επίπεδα χολερυθρίνης, η παρουσία χολαγγειίτιδας, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τα επίπεδα λευκωματίνης ορού. Από την άλλη πλευρά, η συνολική νοσηρότητα καταγράφηκε με ακρίβεια, διότι η σύνοψη εξόδου μάς διευκρινίζει εάν η μετεγχειρητική πορεία κάθε ασθενούς ήταν ομαλή ή όχι. Δεύτερον, δεδομένου ότι η ημερομηνία της επέμβασης και η ημερομηνία εξόδου από το νοσοκομείο περιγράφονται πάντα στον ηλεκτρονικό ιατρικό φάκελο, οι ημέρες νοσηλείας χρησιμοποιήθηκαν ως πρόσθετο μέτρο ποιότητας για την αξιολόγηση της υποδηλωμένης μετεγχειρητικής νοσηρότητας. Τα αποτελέσματα μας δείχνουν παρόμοια διάρκεια παραμονής για τους ηλικιωμένους ασθενείς (14 ημέρες έναντι 16 ημερών), γεγονός που υποστηρίζει τη διαπίστωση ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη νοσηρότητα των ασθενών. Στο παρόν δείξαμε ότι οι οχδοντάχρονοι ασθενείς μας είχαν χειρότερη συνολική βαθμολογία ASA από τους νεότερους ασθενείς μας. Δεν καταγράφηκαν οι ασθενείς που είτε έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, είτε δεν χειρουργήθηκαν, είτε αρνήθηκαν τη χειρουργική θεραπεία, παρότι είχαν πλήρη ενημέρωση. Θα ήταν ενδιαφέρον να συγκριθούν τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης με την προαναφερθείσα ομάδα ασθενών. Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι προσθέσαμε έναν μικρό αριθμό ασθενών και στις δύο ομάδες μας που είχαν IPMN, μια προ κακοήθη οντότητα, καθώς και ορισμένα αδενώματα, γεγονός που γέρνει τη ζυγαριά προς μια καλύτερη μέση επιβίωση και για τις δύο ομάδες. Ο βαθμός του IPMN δεν καταγράφηκε στη μελέτη μας.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ο πληθυσμός θα εξακολουθήσει να γερνάει και, ως

εκ τούτου, περισσότεροι ασθενείς στην ακραία ηλικία θα παρουσιάσουν περιληκυθική παθολογία και κακοήθεια. Στη μελέτη μας δείξαμε ότι η υποβολή σε ΠΔ είναι ασφαλής και αποδίδει σημαντικό όφελος επιβίωσης στους οχδοντάχρονους. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να στερούνται μια θεραπευτική χειρουργική επιλογή για την περιληκυθική νόσο, αποκλειστικά και μόνο με βάση την προχωρημένη ηλικία. Μελλοντικές μελέτες, με τη χρήση μεγαλύτερων και προοπτικών βάσεων δεδομένων, θα πρέπει να περιλαμβάνουν προεγχειρητικές παραμέτρους και συγκεκριμένα κριτήρια επιλογής, καθώς η προσεκτική και λεπτομερής προεγχειρητική αξιολόγηση καθίσταται κρίσιμη για την επιλογή της ΠΔ ως ασφαλούς θεραπευτικής επιλογής στους οχδοντάχρονους.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η προτεινόμενη διαμόρφωση για την ΠΔ σχετίζεται με καλύτερα μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Υποτίθεται ότι η τεχνική αυτή δημιουργεί μια βιοχημική ισορροπία. Αυτή η ισορροπία, και όχι η χειρουργική επιδεξιότητα, μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή και να ενισχύσει τη διαδικασία επούλωσης, οδηγώντας σε καλύτερα αποτελέσματα. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με αυτήν την τεχνική Roux-en-Y για την αποκατάσταση του εντέρου στην ΠΔ και τη συμβολή της στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με το POPF. Δεδομένου του αναδρομικού χαρακτήρα της παρούσας έρευνας, είναι απαραίτητη μια τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη από άλλα παγκρεατικά κέντρα για την επικύρωση των αποτελεσμάτων.

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. **Brief Report on a Novel Reconstruction Technique Following Pancreaticoduodenectomy.** Parasyris S, Ntella V, Mantanis Z, Kokoropoulos P, Vassiliu P, Smyrniotis V, Arkadopoulou N. Ann Surg Open. 2021 Mar 17;2(1):e055. doi: 10.1097/AS9.0000000000000055. PMID: 37638244; PMCID: PMC10455375.<sup>162</sup>
2. **Severity of Pancreatic Leak in Relation to Gut Restoration After Pancreaticoduodenectomy: The Role of the Roux-en-Y Configuration.** Smyrniotis V, Parasyris S, Gemenetzi G, Margaritis I, Petropoulou Z, Papadoliopoulou M, Sidiropoulos T, Dellaportas D, Vezakis A, Polydorou A, Kokoropoulos P, Theodoraki K, Matsota P, Vassiliu P, Arkadopoulou N. Ann Surg Open. 2022 May 16;3(2):e161. doi: 10.1097/AS9.0000000000000161. PMID: 37601609; PMCID: PMC10431257.<sup>167</sup>
3. **Pancreaticoduodenectomy as a feasible choice for periampullary malignancy in octogenarians.** Parasyris S, Hatzaras I, Ntella V, Sidiropoulos T, Margaritis I, Pantazis N, Kokoropoulos P, Vassiliu P, Matsota P, Smyrniotis V, Arkadopoulou N. Mol Clin Oncol. 2022 Aug 17;17(4):148. doi: 10.3892/mco.2022.2581. PMID: 36157314; PMCID: PMC9468856.<sup>168</sup>

## ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

1. 10/2021 - **Congress of American College of Surgeons, USA** - Could a modified reconstruction approach after pancreaticoduodenectomy improve post-operative outcomes? Results from a multivariate cohort analysis
2. 10/2020 - **ESSO Virtual Congress** - Pancreaticoduodenectomy in octogenarians in Greece; results from a tertiary level center.

## 5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



1. Busnardo AC, Didio LJA, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. *Am J Surg*. 1983;146(5). doi:10.1016/0002-9610(83)90286-6
2. Sartelli M, Scibé R, Gesuelli GC, Patrizi I. Surgical Anatomy of the Pancreas. *Surg Treat Pancreat Dis*. Published online 2009:11-20. doi:10.1007/978-88-470-0856-4\_2
3. LJ S, JS R, SW G, JE S. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. *Surg Clin North Am*. 1993;73(4):661-697. doi:10.1016/S0039-6109(16)46080-9
4. Longnecker DS, Gorelick F, Thompson ED. Anatomy, Histology, and Fine Structure of the Pancreas. *Pancreas*. Published online March 7, 2018:10-23. doi:10.1002/9781119188421.CH2
5. RE J, AA B, R K-W, et al. Development of the human pancreas from foregut to endocrine commitment. *Diabetes*. 2013;62(10):3514-3522. doi:10.2337/DB12-1479
6. PS L. Physiology of the pancreas. *Adv Exp Med Biol*. 2010;690:13-27. doi:10.1007/978-90-481-9060-7\_2
7. Petersen OH. Physiology of Acinar Cell Secretion. *Pancreas*. Published online March 7, 2018:41-55. doi:10.1002/9781119188421.CH4
8. Zeng M, Vachel L, Muallem S. Physiology of Duct Cell Secretion. *Pancreas*. Published online March 7, 2018:56-62. doi:10.1002/9781119188421.CH5
9. Barreto SG, Toouli J. Physiology and Pathophysiology of Function of Sphincter of Oddi. *Pancreas*. Published online March 7, 2018:75-83. doi:10.1002/9781119188421.CH7
10. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem*. 2003;72:137-174. doi:10.1146/ANNUREV.BIO-CHEM.72.121801.161712

11. Tran QT, Tran VH, Sendler M, et al. Role of Bile Acids and Bile Salts in Acute Pancreatitis: From the Experimental to Clinical Studies. *Pancreas*. 2021;50(1):3. doi:10.1097/MPA.0000000000001706
12. Verbeke CS. Endocrine tumours of the pancreas. *Histopathology*. 2010;56(6):669-682. doi:10.1111/J.1365-2559.2010.03490.X
13. Ehrhardt JD, Gomez F. Embryology, Pancreas. *StatPearls*. Published online August 11, 2021. Accessed August 29, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545243/>
14. Johansson KA, Grapin-Botton A. Development and diseases of the pancreas. *Clin Genet*. 2002;62(1):14-23. doi:10.1034/J.1399-0004.2002.620102.X
15. Sheridan MB, Ward J, Guthrie JA, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the preoperative assessment of suspected pancreatic cancer: A comparative study with receiver operating characteristic analysis. *Am J Roentgenol*. 1999;173(3):583-590. doi:10.2214/ajr.173.3.10470884
16. Yamashita Y, Kitano M. Endoscopic ultrasonography for pancreatic solid lesions. *J Med Ultrason (2001)*. 2020;47(3):377-387. doi:10.1007/S10396-019-00959-X
17. Squires MH, Volkan Adsay N, Schuster DM, et al. Octreoscan Versus FDG-PET for Neuroendocrine Tumor Staging: A Biological Approach. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2295-2301. doi:10.1245/S10434-015-4471-X
18. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829-837. doi:10.3748/WJG.V19.I6.829
19. De Herder WW. Insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1(SUPPL. 1):20-22. doi:10.1159/000080735
20. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-686. doi:10.1097/MPA.000000000000110
21. Pasiaka JL, Chambers AJ. Gastrinoma. *Cancer Treat Res*. 2010;153:213-233. doi:10.1007/978-1-4419-0857-5\_12
22. Passaro E, Howard TJ, Sawicki MP, Watt PC, Stabile BE. The origin of sporadic gastrinomas within the gastrinoma triangle: a theory. *Arch Surg*. 1998;133(1):13-16. doi:10.1001/ARCHSURG.133.1.13
23. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, et al. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol*. 2021;27(35):5890-5907. doi:10.3748/WJG.V27.I35.5890
24. Cisco RM, Norton JA. Surgery for gastrinoma. *Adv Surg*. 2007;41:165-176. doi:10.1016/J.YASU.2007.05.010
25. Belei OA, Heredea ER, Boeriu E, et al. Verner-Morrison syndrome. Literature review. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(2):371-376.
26. Vasoactive Intestinal Peptide-Secreting Tumor (VIPoma) - PubMed. Accessed January 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905195/>
27. McIntyre RC. The VIPoma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022;93(5):567-571. doi:10.1097/TA.0000000000003643
28. Montenegro-Rodas F, Samaan NA. Glucagonoma tumors and syndrome. *Curr Probl Cancer*. 1981;6(6):1-54. doi:10.1016/S0147-0272(81)80014-1
29. John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2016-2022. doi:10.1111/JDV.13752
30. Perrier M, Brugel M, Gérard L, et al. Characteristics and treatment options of glucagonomas: a national study from the French Group of Endocrine Tumors and ENDOCAN-RENATEN network. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(6):575-583. doi:10.1093/EJENDO/LVAD157
31. Somatostatinoma - PubMed. Accessed January 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869077/>
32. Kuo JH, Lee JA, Chabot JA. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am*. 2014;94(3):689-708. doi:10.1016/J.SUC.2014.02.010
33. Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, Langer P. Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(7):419-428. doi:10.1038/NRCLINONC.2009.82

34. Machado MCC. Surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):145-148. doi:10.6061/CLINICS/2012(SUP01)24
35. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. doi:10.3322/CAAC.21654
36. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. *Cancer Res*. 2014;74(11):2913-2921. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0155/659355/P/PROJECTING-CANCER-INCIDENCE-AND-DEATHS-TO-2030-THE
37. Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, et al. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol*. 2016;12(16):1929-1946. doi:10.2217/FON-2016-0010
38. Goral V. Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(14):5619-5624. doi:10.7314/APJCP.2015.16.14.5619
39. Weissman S, Takakura K, Eibl G, Pandol SJ, Saruta M. The Diverse Involvement of Cigarette Smoking in Pancreatic Cancer Development and Prognosis. *Pancreas*. 2020;49(5):612-620. doi:10.1097/MPA.0000000000001550
40. Hu JX, Lin YY, Zhao CF, et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol*. 2021;27(27):4298. doi:10.3748/WJG.V27.I27.4298
41. Lilly AC, Astsaturov I, Golemis EA. Intrapancreatic fat, pancreatitis, and pancreatic cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2023;80(8). doi:10.1007/S00018-023-04855-Z
42. Uemura T, Hibi K, Kaneko T, et al. Detection of K-ras mutations in the plasma DNA of pancreatic cancer patients. *J Gastroenterol*. 2004;39(1):56-60. doi:10.1007/s00535-003-1245-1
43. Hruban RH, Van Mansfeld ADM, Offerhaus GJA, et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas: A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Pathol*. 1993;143(2):545-554.
44. Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS, et al. Overexpression of HER2/neu oncogene in human pancreatic carcinoma. *Hum Pathol*. 1993;24(10):1127-1134. doi:10.1016/0046-8177(93)90194-L
45. Minamoto T, Ougolkov A V., Mai M. Detection of oncogenes in the diagnosis of cancers with active oncogenic signaling. *Expert Rev Mol Diagn*. 2002;2(6):565-575. doi:10.1586/14737159.2.6.565
46. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52. doi:10.1038/NATURE16965
47. Saba H, Goggins M. Familial Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(3):561-575. doi:10.1016/J.GTC.2022.06.006
48. Kasuga A, Okamoto T, Udagawa S, et al. Molecular Features and Clinical Management of Hereditary Pancreatic Cancer Syndromes and Familial Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3). doi:10.3390/IJMS23031205
49. Ozawa F, Friess H, Tempia-Caliera A, Kleeff J, Büchler MW. Growth Factors and Their Receptors in Pancreatic Cancer. *Teratog Carcinog Mutagen*. 2001;21:27-44. doi:10.1002/1520-6866
50. Fisher WE, Muscarella P, Boros LG, Schirmer WJ. Gastrointestinal hormones as potential adjuvant treatment of exocrine pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol*. 1998;24(3):169-180. doi:10.1007/BF02788419/METRICS
51. Qiang L, Hoffman MT, Ali LR, et al. Transforming Growth Factor- $\beta$  Blockade in Pancreatic Cancer Enhances Sensitivity to Combination Chemotherapy. *Gastroenterology*. 2023;165(4):874-890.e10. doi:10.1053/J.GASTRO.2023.05.038
52. Wang L, Xie D, Wei D. Pancreatic Acinar-to-Ductal Metaplasia and Pancreatic Cancer. *Methods Mol Biol*. 2019;1882:299-308. doi:10.1007/978-1-4939-8879-2\_26
53. Scarlett CJ, Salisbury EL, Biankin A V., Kench J. Precursor lesions in pancreatic cancer: Morphological and molecular pathology. *Pathology*. 2011;43(3):183-200. doi:10.1097/PAT.0b013e3283445e3a
54. Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatol*. 2018;18(1):61-67. doi:10.1016/J.PAN.2017.11.007

55. Noë M, Brosens LAA. Pathology of Pancreatic Cancer Precursor Lesions. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(4):561-580. doi:10.1016/J.PATH.2016.05.004
56. Wilentz RE, Hruban RH. Pathology of Cancer of the Pancreas. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998;7(1):43-65. doi:10.1016/S1055-3207(18)30284-9
57. Calimano-Ramirez LF, Daoud T, Gopireddy DR, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2022;28(40):5827-5844. doi:10.3748/WJG.V28.I40.5827
58. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr*. 2016;7(2):418-419. doi:10.3945/AN.116.012211
59. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v56-v68. doi:10.1093/ANNONC/MDV295
60. Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic Adenocarcinoma Staging in the Era of Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology*. 2018;287(2):374-390. doi:10.1148/RADIOL.2018171670
61. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-1825. doi:10.1056/NEJMOA1011923/SUPPL\_FILE/NEJMOA1011923\_DISCLOSURES.PDF
62. Klimstra DS, Pitman MB, Hruban RH. An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(3):454-464. doi:10.5858/133.3.454
63. Adsay NV, Pierson C, Sarkar F, et al. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(1):26-42. doi:10.1097/00000478-200101000-00003
64. Pokrzywa CJ, Abbott DE, Matkowskyj KA, et al. Natural History and Treatment Trends in Pancreatic Cancer Subtypes. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(4):768-778. doi:10.1007/S11605-019-04113-3
65. Kuo PC, Chen SC, Shyr YM, Kuo YJ, Lee RC, Wang SE. Hepatoid carcinoma of the pancreas. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1). doi:10.1186/S12957-015-0586-6
66. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2001;234(6):758-768. doi:10.1097/00000658-200112000-00007
67. Rutter CE, Park HS, Corso CD, et al. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2015;121(23):4141-4149. doi:10.1002/CNCR.29652
68. Luchini C, Capelli P, Scarpa A. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(4):547-560. doi:10.1016/J.PATH.2016.05.003
69. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846-4861. doi:10.3748/WJG.V24.I43.4846
70. Goh BKP, Tan YM, Chung YFA, et al. A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. *World J Surg*. 2006;30(12):2236-2245. doi:10.1007/S00268-006-0126-1
71. Bowman AW, Bolan CW. MRI evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis, mimics, and staging. *Abdom Radiol (New York)*. 2019;44(3):936-949. doi:10.1007/S00261-018-1686-X
72. Fletcher JG, Wiersema MJ, Farrell MA, et al. Pancreatic malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multi-detector row CT. *Radiology*. 2003;229(1):81-90. doi:10.1148/RADIOL.2291020582
73. Macari M, Spieler B, Kim D, et al. Dual-source dual-energy MDCT of pancreatic adenocarcinoma: initial observations with data generated at 80 kVp and at simulated weighted-average 120 kVp. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(1). doi:10.2214/AJR.09.2737
74. Kim JH, Park SH, Yu ES, et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology*. 2010;257(1):87-96. doi:10.1148/RADIOL.10100015



75. Yarandi SS, Runge T, Wang L, et al. Increased Incidence of Benign Pancreatic Pathology following Pancreaticoduodenectomy for Presumed Malignancy over 10 Years despite Increased Use of Endoscopic Ultrasound. *Diagn Ther Endosc.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/701535
76. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, O'Brien TR, Pfeiffer RM. Impact of Classification of Hilar Cholangiocarcinomas (Klatskin Tumors) on the Incidence of Intra- and Extrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2006;98(12):873-875. doi:10.1093/JNCI/DJJ234
77. Björnsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(3):502-508. doi:10.1111/J.1572-0241.2004.04106.X
78. De-novo cholangiocarcinoma in native common bile duct remnant following OLT for primary sclerosing cholangitis - PubMed. Accessed January 22, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20009140/>
79. Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ, Laryea M, Molinari M. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB (Oxford).* 2011;13(2):79. doi:10.1111/J.1477-2574.2010.00268.X
80. Ryder NM, Ko CY, Hines OJ, Gloor B, Reber HA. Primary duodenal adenocarcinoma: a 40-year experience. *Arch Surg.* 2000;135(9):1070-1075. doi:10.1001/ARCHSURG.135.9.1070
81. Söreide K, Körner H, Havnen J, Söreide JA. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg.* 2004;91(12):1538-1548. doi:10.1002/BJS.4815
82. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective - PubMed. Accessed January 23, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10769604/>
83. Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(4). doi:10.6004/JNCCN.2009.0027
84. Königer J, Friess H, Wagner M, Kadmon M, Büchler MW. [Technique of pancreas-preserving duodenectomy]. *Chirurg.* 2005;76(3):273-281. doi:10.1007/S00104-004-0992-8
85. Wu LM, Jiang XX, Gu HY, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of bile duct strictures and gallbladder masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(2):113-120. doi:10.1097/MEG.0B013E3283426313
86. Gabbert C, Warndorf M, Easler J, Chennat J. Advanced techniques for endoscopic biliary imaging: cholangioscopy, endoscopic ultrasonography, confocal, and beyond. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2013;23(3):625-646. doi:10.1016/J.GIEC.2013.03.009
87. Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, Malaguarnera M, Bertino G, Berretta M. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dis Markers.* 2013;34(4):219-228. doi:10.3233/DMA-130964
88. Screening and diagnosis of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis - PubMed. Accessed January 23, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19668124/>
89. He J, Ahuja N, Makary MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB.* 2014;16(1):83-90. doi:10.1111/HPB.12078
90. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of Vater: Demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol.* 2009;100(7):598-605. doi:10.1002/JSO.21374
91. anatomy JK-J of, 1944 undefined. Observations on the histology of the choledochoduodenal junction and papilla duodeni, with particular reference to the ampulla of Vater and sphincter of Oddi. *ncbi.nlm.nih.gov/J Kirkj anatomy, 1944•ncbi.nlm.nih.gov.* Accessed January 21, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1272499/>
92. Adsay V, Ohike N, Tajiri T, et al. Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and

prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11):1592-1608. doi:10.1097/PAS.0B013E31826399D8

93. Pomianowska E, Grzyb K, Westgaard A, Clausen OPF, Gladhaug IP. Reclassification of tumour origin in resected periampullary adenocarcinomas reveals underestimation of distal bile duct cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(11):1043-1050. doi:10.1016/J.EJSO.2012.07.113
94. Perysinakis I, Margaris I, Kouraklis G. Ampullary cancer--a separate clinical entity? *Histopathology*. 2014;64(6):759-768. doi:10.1111/HIS.12324
95. Overman MJ, Hu CY, Kopetz S, Abbruzzese JL, Wolff RA, Chang GJ. A population-based comparison of adenocarcinoma of the large and small intestine: insights into a rare disease. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1439-1445. doi:10.1245/S10434-011-2173-6
96. Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA. Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann Surg*. 1998;227(6):821. doi:10.1097/00000658-199806000-00005
97. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg*. 2007;142(3):229-235. doi:10.1001/ARCHSURG.142.3.229
98. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg*. 2009;249(1):63-71. doi:10.1097/SLA.0B013E31818E4641
99. Ross RK, Hartnett NM, Bernstein L, Henderson BE. Epidemiology of adenocarcinomas of the small intestine: is bile a small bowel carcinogen? *Br J Cancer*. 1991;63(1):143. doi:10.1038/BJC.1991.29
100. Risk factors for adenocarcinoma of the small intestine - PubMed. Accessed January 21, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10389747/>
101. The epidemiology of cancer of the small bowel - PubMed. Accessed January 21, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9521441/>
102. Duodenal lesions in familial polyposis of the colon - PubMed. Accessed January

21, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/908488/>

103. Tocchi A, Mazzoni G, Puma F, et al. Adenocarcinoma of the third and fourth portions of the duodenum: results of surgical treatment. *Arch Surg*. 2003;138(1):80-85. doi:10.1001/ARCHSURG.138.1.80
104. Investigations on the significance of the adenoma-carcinoma sequence in the small bowel - PubMed. Accessed January 21, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2167140/>
105. Zhang S, Cui Y, Zhong B, et al. Clinicopathological characteristics and survival analysis of primary duodenal cancers: a 14-year experience in a tertiary centre in South China. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(2):219-226. doi:10.1007/S00384-010-1063-X
106. Jaganmohan S, Lynch PM, Raju RP, et al. Endoscopic management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis--a single-center experience. *Dig Dis Sci*. 2012;57(3):732-737. doi:10.1007/S10620-011-1917-2
107. Markogiannakis H, Theodorou D, Toutouzas KG, Gloustanou G, Katsaragakis S, Bramis I. Adenocarcinoma of the third and fourth portion of the duodenum: a case report and review of the literature. *Cases J*. 2008;1(1). doi:10.1186/1757-1626-1-98
108. Ishida H, Konno K, Sato M, et al. Duodenal carcinoma: sonographic findings. *Abdom Imaging*. 2001;26(5):469-473. doi:10.1007/S002610000187
109. Poultsides GA, Huang LC, Cameron JL, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1928-1935. doi:10.1245/S10434-011-2168-3
110. Solaini L, Jamieson NB, Metcalfe M, et al. Outcome after surgical resection for duodenal adenocarcinoma in the UK. *Br J Surg*. 2015;102(6):676-681. doi:10.1002/BJS.9791
111. Cloyd JM, Norton JA, Visser BC, Poultsides GA. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):573-580. doi:10.1245/S10434-014-4020-Z
112. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a

- platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 2008;113(8):2038-2045. doi:10.1002/CNCR.23822
113. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist*. 2005;10(2):132-137. doi:10.1634/THEONCOLOGIST.10-2-132
114. Jiang QL, Huang XH, Chen YT, Zhang JW, Wang CF. Prognostic Factors and Clinical Characteristics of Patients with Primary Duodenal Adenocarcinoma: A Single-Center Experience from China. *Biomed Res Int*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/6491049
115. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006;244(1):10-15. doi:10.1097/01.SLA.0000217673.04165.EA
116. Meguid RA, Ahuja N, Chang DC. What constitutes a “high-volume” hospital for pancreatic resection? *J Am Coll Surg*. 2008;206(4):622.e1-622.e9. doi:10.1016/J.JAMCOLLSURG.2007.11.011
117. WHIPPLE AO, PARSONS WB, MULLINS CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg*. 1935;102(4):763-779. doi:10.1097/00000658-193510000-00023
118. COFFEY RC. XVII. Pancreato-enterostomy and Pancreatectomy: A Preliminary Report. *Ann Surg*. 1909;50(6):1238-1264. doi:10.1097/00000658-190912000-00017
119. Thomas HS, Weiser TG, Drake TM, et al. Pooled analysis of who surgical safety checklist use and mortality after emergency laparotomy. *Br J Surg*. 2019;106(2). doi:10.1002/bjs.11051
120. Owens FM. The Problem of Peptic Ulcer Following Pancreatectomy. *Ann Surg*. 1948;128(1):15-20. doi:10.1097/00000658-194807000-00004
121. Schnelldorfer T, Adams DB, Warshaw AL, Lillemoe KD, Sarr MG. Forgotten pioneers of pancreatic surgery: beyond the favorite few. *Ann Surg*. 2008;247(1):191-202. doi:10.1097/SLA.0B013E3181559A97
122. Tsiotos GG, Sarr MG. Pancreas-preserving total duodenectomy. *Dig Surg*. 1998;15(5):398-403. doi:10.1159/000018652
123. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas - PubMed. Accessed April 29, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20983134/>
124. Brunschwig A. Resection of head of pancreas and duodenum for carcinoma--pancreatoduodenectomy. *CA Cancer J Clin*. 1974;24(6):8-14. doi:10.3322/CANJCLIN.24.6.363
125. A reminiscence: pancreaticoduodenectomy - PubMed. Accessed April 29, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14000261/>
126. Cameron JL. William Stewart Halsted. Our surgical heritage. *Ann Surg*. 1997;225(5):445-458. doi:10.1097/00000658-199705000-00002
127. Rutkow IM. Moments in surgical history: William Stewart Halsted. *Arch Surg*. 2000;135(12):1478. doi:10.1001/ARCHSURG.135.12.1478
128. HALSTED WS. Contributions to the Surgery of the Bile Passages, Especially of the Common Bile-Duct. <http://dx.doi.org/101056/NEJM189912281412601>. 2010;141(26):645-654. doi:10.1056/NEJM189912281412601
129. Rutkow IM. William Halsted and Theodor Kocher: “an exquisite friendship.” *Ann Surg*. 1978;188(5):630-637. doi:10.1097/00000658-197811000-00008
130. McFadden DW, Nussbaum MS, Fischer JE. Mont R. Reid, M.D. (1889-1943). A centennial tribute. *Ann Surg*. 1990;211(1):91-96. doi:10.1097/00000658-199001000-00016
131. Specht G, Stinshoff K. [Walther Kausch (1867-1928) and his significance in pancreatic surgery]. *Zentralbl Chir*. 2001;126(6):479-481. doi:10.1055/S-2001-14772
132. Fuhrman GM. The legacy of Allen Oldfather Whipple. *Curr Surg*. 2005;62(2):275-276. doi:10.1016/j.cursur.2004.04.001
133. The first report of a successful pancreaticoduodenectomy - PubMed. Accessed May 1, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7661489/>
134. Peters JH, Carey LC. Historical review of pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 1991;161(2):219-225. doi:10.1016/0002-9610(91)91134-5
135. Howard JM. Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. *World J Surg*. 1999;23(9):901-906. doi:10.1007/S002689900597



136. A. Hester C, Dogeas E, M. Augustine M, et al. Incidence and comparative outcomes of periampullary cancer: A population-based analysis demonstrating improved outcomes and increased use of adjuvant therapy from 2004 to 2012. *J Surg Oncol*. 2019;119(3):303-317. doi:10.1002/JSO.25336
137. Ageing Europe - statistics on population developments - Statistics Explained. Accessed May 15, 2024. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing\\_Europe\\_-\\_statistics\\_on\\_population\\_developments](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing_Europe_-_statistics_on_population_developments)
138. Higuera O, Ghanem I, Nasimi R, Prieto I, Koren L, Feliu J. Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):764-775. doi:10.3748/WJG.V22.I2.764
139. Key Statistics for Pancreatic Cancer | American Cancer Society. Accessed May 15, 2024. <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-cancer/about/key-statistics.html>
140. Wiltberger G, Krenzien F, Atanasov G, et al. Pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer: does the tumour entity influence perioperative morbidity and long-term outcome? *Acta Chir Belg*. 2018;118(6):341-347. doi:10.1080/00015458.2017.1385894
141. Pędziwiatr M, Małczak P, Mizera M, et al. Pancreatoduodenectomy for pancreatic head tumors in the elderly - Systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2018;27(3):346-364. doi:10.1016/J.SURONC.2018.05.021
142. Miyazaki Y, Kokudo T, Amikura K, et al. Age does not affect complications and overall survival rate after pancreaticoduodenectomy: Single-center experience and systematic review of literature. *Biosci Trends*. 2016;10(4):300-306. doi:10.5582/BST.2016.01093
143. Kim SY, Weinberg L, Christophi C, Nikfarjam M. The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017;19(6):475-482. doi:10.1016/J.HPB.2017.01.018
144. Casadei R, Ricci C, Lazzarini E, et al. Pancreatic resection in patients 80 years or older: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas*. 2014;43(8):1208-1218. doi:10.1097/MPA.0000000000000182
145. Langan RC, Zheng C, Harris K, Verstraete R, Al-Refaie WB, Johnson LB. Hospital-level resource use by the oldest-old for pancreaticoduodenectomy at high-volume hospitals. *Surgery*. 2015;158(2):366-372. doi:10.1016/J.SURG.2015.02.022
146. Liang DH, Shirkey BA, Rosenberg WR, Martinez S. Clinical outcomes of pancreaticoduodenectomy in octogenarians: a surgeon's experience from 2007 to 2015. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(4):540-546. doi:10.21037/JGO.2016.03.04
147. Sugimachi K, Iguchi T, Mano Y, et al. The Impact of Immunonutritional and Physical Status on Surgical Outcome After Pancreaticoduodenectomy in Elderly Patients. *Anticancer Res*. 2019;39(11):6347-6353. doi:10.21873/ANTICANRES.13846
148. Oguro S, Shimada K, Kishi Y, Nara S, Esaki M, Kosuge T. Perioperative and long-term outcomes after pancreaticoduodenectomy in elderly patients 80 years of age and older. *Langenbeck's Arch Surg*. 2013;398(4):531-538. doi:10.1007/S00423-013-1072-7
149. Melis M, Marcon F, Masi A, et al. The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits. *HPB (Oxford)*. 2012;14(9):583-588. doi:10.1111/J.1477-2574.2012.00484.X
150. Shiozawa S, Usui T, Kuhara K, et al. Eligibility Criteria Specific to Pancreaticoduodenectomy for Octogenarians: Single-center Opinion. *Anticancer Res*. 2017;37(4):2037-2043. doi:10.21873/ANTICANRES.11549
151. Lee HG, You D Do, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic factors for primary duodenal adenocarcinoma. *World J Surg*. 2008;32(10):2246-2252. doi:10.1007/S00268-008-9678-6
152. Kinoshita S, Sho M, Yanagimoto H, et al. Potential role of surgical resection for pancreatic cancer in the very elderly. *Pancreatology*. 2015;15(3):240-246. doi:10.1016/J.PAN.2015.03.015
153. Sho M, Murakami Y, Kawai M, et al. Prognosis after surgical treatment for pancreatic cancer in patients aged 80 years or older: a multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23(3):188-197. doi:10.1002/JHBP.320



154. Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg*. 2015;220(4):530-536. doi:10.1016/J.JAMCOLLSURG.2014.12.031
155. WHIPPLE AO. Pancreaticoduodenectomy for Islet Carcinoma : A Five-Year Follow-Up. *Ann Surg*. 1945;121(6):847-852. doi:10.1097/00000658-194506000-00008
156. Arjunan R, Karthik SDS, Chowdappa R, Althaf S, Srinivas C. Contemporary Surgical, Oncological, and Survival Outcomes of Pancreaticoduodenectomy for Periapillary Tumours: a 5-Year Experience from Tertiary Cancer Center. *Indian J Surg Oncol*. 2021;12(3):603. doi:10.1007/S13193-021-01385-7
157. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8-13. doi:10.1016/j.surg.2005.05.001
158. Lee YH, Hur YH, Kim HJ, Kim CY, Kim JW. Is delayed gastric emptying associated with pylorus ring preservation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy? *Asian J Surg*. 2021;44(1):137-142. doi:10.1016/J.ASJSUR.2020.08.012
159. Romano G, Agrusa A, Galia M, et al. Whipple's pancreaticoduodenectomy: Surgical technique and perioperative clinical outcomes in a single center. *Int J Surg*. 2015;21 Suppl 1(S1):S68-S71. doi:10.1016/J.IJSU.2015.06.062
160. Mirrieles JA, Weber SM, Abbott DE, Greenberg CC, Minter RM, Scarborough JE. Pancreatic Fistula and Delayed Gastric Emptying Are the Highest-Impact Complications After Whipple. *J Surg Res*. 2020;250:80-87. doi:10.1016/J.JSS.2019.12.041
161. Shrikhande S V., Sivasanker M, Vollmer CM, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2017;161(5):1221-1234. doi:10.1016/J.SURG.2016.11.021
162. Parasyris S, Ntella V, Mantanis Z, et al. Brief Report on a Novel Reconstruction Technique Following Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Open*. 2021;2(1). doi:10.1097/as9.0000000000000055
163. Gubern JM, Martinez-Rodenas F, Sitges-Serra A. Use of mannitol as a measure to prevent postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice. *Am J Surg*. 1990;159(4):444. doi:10.1016/S0002-9610(05)81291-7
164. Veillette G, Dominguez I, Ferrone C, et al. Implications and Management of Pancreatic Fistulas Following Pancreaticoduodenectomy: The Massachusetts General Hospital Experience. *Arch Surg*. 2008;143(5):476. doi:10.1001/archsurg.143.5.476
165. Zakaria H, sallam AN, Ayoub II, et al. Prognostic factors for long-term survival after pancreaticoduodenectomy for periapillary adenocarcinoma. A retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. 2020;57:321. doi:10.1016/J.AMSU.2020.07.059
166. Liang TJ, Wang BW, Liu SI, et al. Number of involved lymph nodes is important in the prediction of prognosis for primary duodenal adenocarcinoma. *J Chin Med Assoc*. 2012;75(11):573-580. doi:10.1016/J.JCMA.2012.08.002
167. Smyrniotis V, Parasyris S, Gemenetzis G, et al. Severity of Pancreatic Leak in Relation to Gut Restoration After Pancreaticoduodenectomy: The Role of the Roux-en-Y Configuration. *Ann Surg open Perspect Surg Hist Educ Clin approaches*. 2022;3(2):e161. doi:10.1097/AS9.0000000000000161
168. Parasyris S, Hatzaras I, Ntella V, et al. Pancreaticoduodenectomy as a feasible choice for periapillary malignancy in octogenarians. *Mol Clin Oncol*. 2022;17(4). doi:10.3892/MCO.2022.2581