

Indicazioni e risultati del trattamento chirurgico nella pancreatite cronica: revisione della letteratura

M. PERICOLI RIDOLFINI, S. GOURGIOTIS¹, S. ALFIERI, D. DI MICELI, F. ROTONDI,
G. QUERO, F. LIMONGELLI, A.M. SANCHEZ, G.B. DOGLIETTO

RIASSUNTO: Indicazioni e risultati del trattamento chirurgico nella pancreatite cronica: revisione della letteratura.

M. PERICOLI RIDOLFINI, S. GOURGIOTIS¹, S. ALFIERI, D. DI MICELI, F. ROTONDI, G. QUERO, F. LIMONGELLI, A.M. SANCHEZ, G.B. DOGLIETTO

Il management chirurgico nella pancreatite cronica rimane ancora motivo di discussione tra i chirurghi. Negli ultimi 10 anni le ulteriori acquisizioni sui meccanismi fisiopatologici della pancreatite cronica, sui risultati delle procedure chirurgiche resettive pancreatiche e sulle nuove tecniche diagnostiche hanno portato ad un significativo cambiamento nell'approccio chirurgico di questa patologia. Il dolore intrattabile, il sospetto di malignità e il coinvolgimento delle strutture contigue sono le più importanti indicazioni al trattamento chirurgico, mentre il miglioramento della qualità di vita dei pazienti è il suo principale obiettivo.

Il trattamento chirurgico deve essere specifico per ogni caso e prendere in considerazione alcuni peculiari aspetti della malattia come le alterazioni dell'anatomia pancreaticata, le caratteristiche del dolore, la funzionalità endocrina ed esocrina e la comorbilità. Generalmente comprende le procedure di drenaggio duttale e resettive, come la pancreaticodigiunostomia longitudinale, la duodenopancreatosectomia (con o senza preservazione del piloro), la pancreasectomia distale, la pancreasectomia totale, le resezioni cefalopancreatiche con risparmio del duodeno (Beger) e la resezione cefalopancreatica subtotala con pancreaticodigiunostomia longitudinale (Frey). Recentemente è stato anche descritto un trattamento endoscopico non pancreatico per il dolore (splancnicectomia). Le tecniche chirurgiche hanno l'obiettivo di ridurre il dolore a lungo termine, migliorare la qualità di vita preservando il più possibile la funzione endocrina ed esocrina pancreaticata con un basso tasso di morbidità e mortalità. In ogni caso sono necessari ulteriori studi per determinare quale sia la procedura più adeguata ed efficace nei pazienti con pancreatite cronica.

SUMMARY: Indications and outcomes of surgical management of chronic pancreatitis: literature review.

M. PERICOLI RIDOLFINI, S. GOURGIOTIS¹, S. ALFIERI, D. DI MICELI, F. ROTONDI, G. QUERO, F. LIMONGELLI, A.M. SANCHEZ, G.B. DOGLIETTO

Surgical management of chronic pancreatitis remains a challenge for surgeons. Last decades, the improvement of knowledge regarding to pathophysiology of chronic pancreatitis, improved results of major pancreatic resections, and new diagnostic techniques in clinical practice resulted in significant changes in the surgical approach of this condition. Intractable pain, suspicion of malignancy, and involvement of adjacent organs are the main indications for surgery, while the improvement of patient's quality of life is the main purpose of surgical treatment.

The surgical approach to chronic pancreatitis should be individualized based on pancreatic anatomy, pain characteristics, exocrine and endocrine function, and medical co-morbidity. The surgical treatment approach usually involves pancreatic duct drainage procedures and resectional procedures including longitudinal pancreatojejunostomy, pancreatoduodenectomy, pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, distal pancreatectomy, total pancreatectomy, duodenum-preserving pancreatic head resection (Beger's procedure), and local resection of the pancreatic head with longitudinal pancreatojejunostomy (Frey's procedure). Recently, non-pancreatic and endoscopic management of pain have also been described (splancnicectomy). Surgical procedures provide long-term pain relief, improve the patients quality of life with preservation of endocrine and exocrine pancreatic function, and are associated with low mortality and morbidity rates. However, new studies are needed to determine which procedure is safe and effective for the surgical management of patients with chronic pancreatitis.

KEY WORDS: Pancreatite cronica - Dolore pancreatico - Carcinoma pancreatico.
Chronic pancreatitis - Pancreatic pain - Pancreatic cancer.

Introduzione

La pancreatite cronica è una condizione clinica caratterizzata da flogosi pancreaticata associata spesso a complicanze che possono richiedere l'intervento chirurgico (1-3). La sua incidenza annuale in Europa è

Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico "A. Gemelli", Roma
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Unità di Chirurgia Digestiva
¹ Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK
Division of General Surgery and Oncology
© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

approssimativamente di 5-10 casi ogni 100.000 abitanti (4, 5) ed è quasi quadruplicata negli ultimi 30 anni, probabilmente per un aumento della diagnosi secondario ai progressi dell'*imaging* piuttosto che ad un aumento della sua reale incidenza. A causa delle limitate conoscenze sulla sua patogenesi, dell'imprevedibilità del decorso clinico e delle controversie sui criteri diagnostici e sulle opzioni terapeutiche, la gestione dei pazienti rimane un problema difficile ed impegnativo.

Nella maggior parte dei casi è sufficiente un trattamento medico-conservativo senza che sia mai necessario il ricorso alla chirurgia (6). Questa interviene esclusivamente nel trattamento delle sue complicanze. La scelta della procedura può essere influenzata da numerosi fattori, come la localizzazione della malattia o il sospetto di una neoplasia, senza dimenticare un importante obiettivo, ovvero la preservazione della massima funzionalità pancreatica esocrina ed endocrina. Questa *review* prende in esame le indicazioni chirurgiche nella pancreatite cronica, le numerose tecniche utilizzate e i risultati, cercando di valutare l'attuale ruolo del trattamento chirurgico in una patologia dalla gestione complessa.

Caratteristiche cliniche

Patogenesi

La causa più comune di pancreatite cronica è senz'altro l'abuso di alcool, anche se questa patologia ha un'incidenza 30 volte inferiore all'epatite alcolica. Il tabagismo può svolgere un ruolo importante ed è ritenuto da alcuni Autori un fattore di rischio (7-9). Oggi si conoscono molto bene anche le mutazioni genetiche (mutazione R122H del gene *PRSS1*) che sono alla base della pancreatite ereditaria, malattia autosomica dominante con una prevalenza dell'80% (10). Clinicamente la pancreatite ereditaria è indistinguibile da quella alcolica ad eccezione del suo più precoce esordio che generalmente avviene in età adolescenziale. Più raramente la pancreatite cronica può essere dovuta a calcoli, a malattie metaboliche (ipertrigliceridemia, ipercalcemia), a malattie autoimmuni (colangite sclerosante primitiva, sindrome di Sjögren, cirrosi biliare primitiva), a malattie genetiche (fibrosi cistica), a varianti anatomiche secondarie allo sviluppo embrionale del pancreas (pancreas divisum, pancreas anulare), a disfunzione dello sfintere di Oddi, a traumi e in alcuni casi a fattori sconosciuti (pancreatite idiopatica).

Sintomatologia

Il caratteristico sintomo della pancreatite cronica è il dolore addominale epigastrico con irradiazione al dorso. Il dolore può essere persistente con saltuarie esacerbazioni oppure episodico, che scompare completa-

mente tra un episodio e l'altro. Altri segni possono essere disturbi addominali postprandiali, l'anoressia e il calo ponderale. In circa un quarto dei pazienti è presente steatorrea, indicativa di un deficit della funzionalità esocrina, mentre in circa un terzo si sviluppa il diabete mellito insulino-dipendente segno del quasi completo coinvolgimento della ghiandola. Quest'ultimo pertanto si manifesta solamente nelle fasi più avanzate della malattia. Il pancreas, infatti, risponde ad un insulto infiammatorio ripetuto con una fibrosi parenchimale che, se estesa, può seriamente compromettere le sue funzioni esocrine ed endocrine.

Diagnosi

Solo l'*imaging* ci consente di fare diagnosi di pancreatite cronica. Patognomonico è il riscontro di calcificazioni pancreatiche intraduttali evidenziabili sia all'esame ecografico che alla TC. Altre caratteristiche sono la dilatazione del Wirsung, le pseudocisti e le alterazioni strutturali della ghiandola (piccola e atrofica o diffusamente ingrandita). Le anomalie del sistema duttale (dilatazione globale del Wirsung o dilatazioni intervallate da restringimenti) possono essere meglio studiate con la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE), oggi esame fondamentale per questa patologia (11). Anche l'ecografia endoscopica può dare delle immagini ad alta risoluzione per identificare le alterazioni pancreatiche (12). La RMN, essendo in grado di evidenziare l'intero albero biliare e pancreatico con le stenosi e i calcoli intraduttali, risolve un grande limite della CPRE, ovvero di visualizzare soltanto i dotti pancreatici e/o biliari a monte delle stenosi.

Il dolore nella pancreatite cronica

Il dolore può essere considerato non solo il sintomo che modifica significativamente la qualità di vita di questi pazienti ma anche l'indicazione più frequente all'intervento chirurgico. In molti casi può essere trattato con la terapia medica mediante analgesici ed enzimi pancreatici per os, anche se il loro effetto risulta piuttosto modesto (13). Molti pazienti infatti, nonostante la terapia, necessitano di frequenti ricoveri ospedalieri per le esacerbazioni del dolore. Recenti studi hanno identificato nell'insufficiente apporto dietetico di metionina, vitamina C e selenio un fattore critico nel metabolismo dei pazienti con pancreatite cronica in quanto aumenterebbe il carico di sostanze ossidanti (14-17). In uno studio di Uomo et al. (18), la somministrazione per os di una terapia antiossidante con sulfadenosil-metionina (SAME), vitamina C, vitamina A, vitamina E e selenio ha determinato una significativa riduzione del numero dei giorni con dolore e del con-

sumo quotidiano di analgesici, senza effetti collaterali.

I meccanismi del dolore rimangono ancora poco conosciuti (19) anche se le ipotesi sono molteplici e probabilmente rappresentano l'insieme di diversi fattori, come l'aumentata pressione parenchimale e duttale secondaria alla fibrosi (20-23), lo stress ossidativo (18), un aumento del numero di terminazioni nervose intrapancreatiche e del rilascio di neurotrasmettitori, mediato dai fenomeni flogistici, come la sostanza P o il peptide gene-correlato alla calcitonina (24, 25).

Trattamento chirurgico

Drenaggio duttale

La decompressione ed il drenaggio duttale, che trovano fondamento in uno dei fattori alla base del dolore nella pancreatite cronica, ovvero l'ostruzione e la distensione di dotti pancreatici, sono indicati in presenza di un Wirsung dilatato e stenotico, con o senza la presenza di calcoli. Nel 1954 Duval (26) descrisse la pancreaticodigiunostomia caudale termino-terminale e nel 1958 Puestow e Gillesby (27) descrissero la pancreaticodigiunostomia longitudinale latero-laterale, successivamente modificata da Partington e Rochelle nel 1960 (28) e che permetteva, a differenza della prima, di decomprimere l'intero dotto del Wirsung, risolvendo anche il problema delle stenosi multiple e facilitava la rimozione dei calcoli.

L'intervento di Puestow rimane ancora oggi la procedura di scelta per la decompressione duttale (29). Deve essere presa in considerazione nei pazienti con dilatazione del Wirsung ≥ 7 mm e la lunghezza dell'anastomosi deve essere superiore ai 6 cm (29-32). L'ecografia intraoperatoria può essere d'aiuto nei casi in cui risulta difficoltosa l'identificazione del Wirsung mediante la palpazione e l'aspirazione con ago. La pan-

creaticodigiunostomia risolve il dolore addominale dal 65% al 95% dei casi (Tab. 1) con tassi di morbilità e mortalità relativamente bassi, rispettivamente del 20% e del 2% (30, 31, 33-41). D'altra parte il follow-up a lungo termine rivela che oltre il 50% dei pazienti sviluppa recidiva della sintomatologia e nel 10-35% non si ha remissione del dolore (41, 42). Tantia et al. (43) e Kurian et al. (44) riportano il successo di questa procedura anche con la tecnica laparoscopica.

Resezione pancreatica

L'ipotesi di Longmire, che cioè la testa del pancreas rappresenta nella pancreatite cronica il 'pacemaker' del dolore pancreatico (45) e che la fibrosi dei nervi intrapancreatici è un importante fattore della sua patogenesi, e la presenza di dolore cronico intrattabile associato ad un Wirsung di piccolo calibro e di una massa infiammatoria limitata ad una sola porzione pancreatica (testa, corpo, collo) sono le principali indicazioni ad un intervento chirurgico resettivo (46-51). Recenti comparazioni prospettiche tra la duodenocefalopancreasectomia e le tecniche con risparmio duodenale hanno mostrato, anche se in modo disomogeneo, migliori risultati a favore di quest'ultime (2, 52-66) (Tab. 2).

Duodenocefalopancreasectomia (DCP) - Questa procedura (Whipple), originariamente descritta per la resezione dei tumori maligni ampollari (67) e successivamente introdotta anche nel trattamento della pancreatite cronica, dovrebbe essere presa in considerazione nei casi senza dilatazione duttale e con danno parenchimale che interessa principalmente la regione cefalopancreatica con coinvolgimento del duodeno e della via biliare. Ha una bassa mortalità (0%-5%) nei grandi centri di chirurgia pancreatica (68), con buoni risultati in termini di risoluzione del dolore (50%-75%) anche a lungo termine (34, 58, 61). Purtroppo in alcuni studi i risultati rimangono deludenti in termini

TABELLA 1 - RISULTATI DELLA PANCREATICODIGIUNOSTOMIA LONGITUDINALE (PUESTOW) NELLA PANCREATITE CRONICA.

Autore (ref.)	Anno	Pazienti (n)	Follow-up (anni)	Risoluzione dolore (%)
Perez (30)	1981	43	8	65
Sarles (34)	1982	69	5	85
Warshaw (35)	1984	33	4	88
Holmberg (36)	1985	51	8	72
Bradley (30)	1986	48	6	66
Nealon (31)	1988	41	1	93
Greenlee (37)	1990	50	8	82
Delcore (38)	1994	28	3.5	86
Nealon (39)	1999	124	6.5	86

TABELLA 2 - CONFRONTO DEI RISULTATI NELLE DIVERSE PROCEDURE.

Autore ref.	Anno	Procedura	Pazienti (n)	Follow-up (mesi)	Risultati
Strate (97)	2005	Beger vs. Frey	74	72-144	Nessuna differenza statisticamente significativa di mortalità, qualità di vita, risoluzione del dolore e funzionalità endocrina ed esocrina.
Witzigman (59)	2003	CPdp vs. DCP	70	34	Migliori risultati su risoluzione del dolore, qualità di vita, stato nutrizionale e permanenza ospedaliera con CPdp. Nessuna differenza sulla funzionalità endocrina ed esocrina.
Izbicki (62)	1998	DCPpp vs. Frey	61	24	Migliore qualità di vita e minori complicanze nella tecnica di Frey; uguali risultati nella risoluzione del dolore e nella funzionalità pancreatica.
Izbicki (63)	1997	Beger vs. Frey	74	30	Inferiore tasso di mortalità nella tecnica di Frey; stessi risultati nella risoluzione del dolore, nella funzionalità pancreatica e nella qualità di vita.
Izbicki (64)	1995	Beger vs. Frey	42	18	Stessi risultati in termini di risoluzione del dolore, incremento del peso corporeo, funzionalità pancreatica e qualità di vita.
Buchler (65)	1995	CPdp vs. DCPpp	40	6	Migliori risultati con la CPdp (risoluzione del dolore, incremento di peso, funzionalità endocrina e inferiore mortalità).
Klempa (66)	1995	CPdp vs. DCP	43	36-66	Migliore risoluzione del dolore e inferiore incidenza di diabete con la CPdp; stesse morbidity e mortalità.

CPdp: cefalopancreasectomia duodeno-preserving; DCPpp: duodenocefalopancreasectomia piloro-preserving; DCP: duodenocefalopancreasectomia senza preservazione del piloro.

globali di qualità di vita in quanto i pazienti lamentano a distanza di tempo alterazioni della funzionalità digestiva (diarrea, dispepsia, ulcere peptiche) e diabete mellito (62, 69-71).

Lo stesso intervento ma con preservazione del piloro, descritto da Traverso e Longmire nel 1978 (72), mostra una riduzione significativa dell'incidenza dei disturbi gastroenterici rispetto alla Whipple (73) con miglioramento della qualità di vita (74), anche se non c'è evidente differenza sulla funzionalità pancreatica (53, 75).

Pancreasectomia distale - Da riservare ai pazienti senza dilatazione del Wirsung e con malattia limitata a corpo-coda (76), può essere eseguita con o senza preservazione delle milza. Ha una mortalità operato-

ria di 0%-3.8% e una morbidity del 15%-31% (52, 54). Dal 70% al 90% dei pazienti presentano una buona riduzione della sintomatologia dolorosa (76-79) anche se Rattner et al. (80) ottengono questo risultato solo nel 31% dei casi. La pancreasectomia distale espone però ad un elevato rischio di diabete mellito insulino-dipendente come riportato da Hutchins et al. (79) con il 46% di pazienti che ha sviluppato questa complicanza a due anni. Schoenberg et al. (81), nonostante un'incidenza di diabete del 22%, sottolineano una riduzione del dolore nell'88% con un incremento del peso corporeo nel 66% dei pazienti ad un follow-up di 58 mesi.

Pancreasectomia totale - Viene eseguita, preservando la milza ed il duodeno, nei pazienti con coinvolgimen-

to flogistico dell'intera ghiandola in caso di dolore refrattario ad ogni altro tipo di trattamento e in caso di precedenti insuccessi chirurgici (82). Il sospetto della concomitante presenza di una neoplasia pancreatica è però una controindicazione assoluta alla preservazione del duodeno e in tal caso l'intervento deve seguire i criteri di una resezione per neoplasia maligna. La totale insufficienza pancreatica esocrina ed endocrina, secondaria a questa procedura, impone un'attenta selezione dei pazienti ed essa può essere presa in considerazione quando è già presente un marcato deficit funzionale della ghiandola (83). Tra il 75% e l'83% dei pazienti ottiene risultati soddisfacenti con completa remissione del dolore (61, 71, 77, 83). Da alcuni Autori è stata avanzata l'ipotesi di sottoporre a pancreasectomia totale anche i pazienti con pancreatite ereditaria e familiarità per cancro pancreatico come trattamento profilattico (84-87). Oggi, l'avvento dell'autotrapianto di cellule insulari (mediante la loro infusione nella vena porta), nonostante risultati discordanti sul controllo della funzionalità endocrina, ha rinnovato l'interesse per la pancreasectomia totale nella pancreatite cronica (88-92).

Intervento di Beger - Obiettivo di questa tecnica, descritta per la prima volta da Beger (47), è quello di trattare solo la pancreatite cronica a sede cefalica risparmiando la 'C' duodenale. Le indicazioni sono le stesse della DCP ma è controindicata in caso di sospetto di neoplasia (57). Consiste nella resezione della testa del pancreas con risparmio del duodeno e in una doppia anastomosi digiunale su ansa alla Roux con il pancreas distale residuo e con la piccola porzione pancreatica, sulla faccia mediale della 'C' duodenale (93). Beger et al. riportano un'esperienza di 26 anni in cui sono stati trattati 504 pazienti con risoluzione del dolore nel 91.3% a 5.7 anni e con una mortalità ospedaliera di 0.8% e tardiva di 1.9%-12.3% (57). Non ci sono dati omogenei sulla funzionalità pancreatica esocrina ma anche Bucher et al. (65) sottolineano i buoni risultati di questa tecnica rispetto alla DCP piloro-*preserving* con significativa riduzione della sintomatologia dolorosa e rapida ripresa del peso corporeo entro i primi 6 mesi dall'intervento.

Intervento di Frey - Descritto per la prima volta da Frey e Smith nel 1987 (48), consiste nella resezione subtotale della testa del pancreas con risparmio del duodeno e confezionamento di una pancreaticodigiunostomia longitudinale latero-laterale su ansa ad Y alla Roux (94). Rispetto alla tecnica di Beger ha il vantaggio tecnico di non dover confezionare due anastomosi pancreatico-digestive separate (94). È indicato nella pancreatite cronica con prevalente coinvolgimento cefalico e ostruzione duttale prossimale e nei casi di insuccesso di una Puestow per inadeguata decompressione del Wirsung (48, 94, 95). L'impossibilità di escludere una neoplasia è una controindicazione a que-

sto intervento (94). La procedura di Frey ha una bassa mortalità operatoria, che in molte casistiche è dello 0%, ed una morbidity del 22% (60, 94) con ottimi risultati sulla remissione del dolore (80%-90%) (96, 97).

In un recente studio randomizzato su 74 pazienti che mette a confronto i risultati della tecnica di Beger e quella di Frey, non si evidenziano differenze statisticamente significative in merito alla globale qualità di vita (66.7 vs. 58.35 in una scala 0-100) e alla presenza di dolore (11.25 vs. 11.25 in una scala 0-100) ad un follow-up medio di 104 mesi (97).

Splancnicectomia

Negli anni sono state sviluppate diverse tecniche per controllare il dolore invalidante nella pancreatite cronica senza dover sottoporre necessariamente il paziente ad un intervento chirurgico resettivo pancreatico. Queste tecniche, utilizzate con successo nel trattamento del dolore nel carcinoma pancreatico (98), consistono nell'ablazione del plesso celiaco mediante un approccio chirurgico diretto (retroduodenopancreatico, sottopancreatico, sovragastrico, retroperitoneale) o mediante neurolisi percutanea (alcolizzazione del plesso) (99). Tuttavia, nel primo caso si tratterebbe comunque di sottoporre il paziente ad un intervento di chirurgia maggiore, nella neurolisi percutanea invece i risultati a lungo termine non sono incoraggianti (soltanto il 50% circa ha un significativo miglioramento a breve termine), soprattutto se consideriamo che l'aspettativa di vita è di gran lunga superiore ai pazienti con carcinoma del pancreas (100, 101).

Altra tecnica di ablazione neurale è la splancnicectomia, monolaterale (generalmente sinistra) o bilaterale, con approccio toracoscopico (102, 103). Questa tecnica, meno invasiva e di semplice esecuzione, consiste nel posizionamento di due trocars da 5 mm (8° spazio intercostale sulla linea ascellare posteriore e 7° spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore), nell'incisione della pleura parietale e nell'identificazione e sezione delle branche splancniche (104, 105). Bradley et al. riportano una percentuale di miglioramento della sintomatologia dolorosa nel 78.4% (99).

Tecniche endoscopiche

La riduzione della pressione pancreatica nei pazienti sintomatici con stenosi duttali fibrotiche o da calcoli può essere trattata in alternativa con la sfinterotomia endoscopica, il posizionamento di endoprotesi pancreatiche e l'estrazione dei calcoli intraduttali mediante l'esecuzione di una CPRE (106-115). In mani esperte questa procedura risulta sicura e con notevole ed immediata risoluzione del dolore, anche se non è scevra da complicanze come l'esacerbazione della pancreatite, l'occlusione della protesi e la sua migrazione

(116). Prima dello *stenting* possono essere rimossi i calcoli mediante la sfinterotomia, ma talvolta può essere necessaria più di una seduta di litotrissia extracorporea per frantumarli e facilitarne l'estrazione (117-119). Sono ancora pochi i risultati a lungo termine ma molto incoraggianti, con un tasso di risoluzione del dolore dal 31% al 60%, ad un follow-up medio di 5 anni (113, 115, 120).

Trattamento delle complicanze

Le stenosi biliare e duodenale sono complicanze ben conosciute nella pancreatite cronica con un'incidenza del 6%-35% e dell'1.2%-35% rispettivamente (35, 121-123). Generalmente il paziente presenta livelli elevati di bilirubina e fosfatasi alcalina mentre la colangite e la cirrosi biliare sono piuttosto rare. I trattamenti più indicati in questi casi sono il posizionamento di uno stent biliare (che consente una rapida risoluzione dell'ittero, anche se il trattamento chirurgico fornisce dei risultati migliori a lungo termine) o un intervento di derivazione biliare (epaticodigiunoanastomosi su ansa alla Roux) (121, 122, 124-129). La pseudocisti pancreatica, la cui incidenza è del 30%-40% (130), se asintomatica, va preferibilmente trattata in modo conservativo; l'approccio chirurgico viene riservato ai pazienti sintomatici (dolore, compressione biliare, difficoltà all'alimentazione per compressione gastrica o duodenale), in caso di progressivo aumento volumetrico della pseudocisti e in presenza di complicanze (infezione, rottura, sanguinamento) (127-137). Le opzioni terapeutiche includono interventi di drenaggio interno, come la cistodigiunostomia su ansa alla Roux, la cistoduodenostomia (se in stretto rapporto con la prima e la terza porzione duodenale) e la cistogastrostomia (se contro rapporti con la parete posteriore dello stomaco).

In una recente *review* Rosso et al. (138) riportano un tasso di successo di cistoduodenostomia, cistogastrostomia e cistodigiunostomia del 100%, 90% e 92% rispettivamente, con un range complessivo di morbidità del 9%-36% includendo il sanguinamento della neovascolatura chirurgica, l'infezione e la rottura della pseudocisti. L'intervento resettivo deve essere limitato alle pseudocisti della coda (pancreasectomia distale) e nel sospetto di una neoplasia (importante il dosaggio dei markers tumorali nel liquido cistico) (139).

I trattamenti non chirurgici includono il drenaggio endoscopico transampollare, per il quale è necessaria una stretta contiguità della cisti con il Wirsung, e il drenaggio transgastrico, da sconsigliare in caso di interposizione di vasi collaterali secondari alla trombosi splenica. Quest'ultimo ha un tasso di successo dell'80%-90% con una morbidità dello 0%-30%

(135, 138, 140). Complicanza più rara ma con un'incidenza crescente negli ultimi anni è la trombosi della vena splenica con ipertensione portale, ipersplenismo secondario e varici esofagee (141-146). Heider et al. (147) riportano una casistica di 55 pazienti con diagnosi di pancreatite cronica e trombosi della vena splenica in cui il 77% ha sviluppato varici gastrospleniche ma solo in 2 casi è stata necessaria una splenectomia per sanguinamento.

Un ultimo gruppo di complicanze è rappresentato dalla rottura del dotto pancreatico o della pseudocisti con conseguente fistola pancreatica esterna o interna (ascite pancreatica) (148-152). La maggior parte delle fistole pancreatiche esterne si risolve con la chiusura spontanea senza necessità di procedure invasive. In caso di fistola refrattaria si può ottenere una chiusura della fistola (esterna o interna) con la sfinterotomia e il posizionamento endoscopico di uno stent con lo scopo di ridurre la pressione all'interno del Wirsung, facilitando la via di deflusso nel duodeno. Se il trattamento endoscopico risulta inefficace, è indicato un intervento chirurgico derivativo.

Carcinoma pancreatico

Oggi è ben conosciuta una correlazione tra pancreatite cronica e carcinoma pancreatico, specialmente nei fumatori (7, 153), con un rischio che è stato calcolato di 2.3%-26.7% (153-155) ma che nei pazienti con pancreatite cronica ereditaria può salire fino al 75% (84). In aggiunta la neoplasia può essere 'nascosta' da un quadro di pancreatite peritumorale e in più del 30% dei casi può essere impossibile per il chirurgo una diagnosi preoperatoria (156-160) e intraoperatoria (161-164) di malignità.

Conclusioni

Il *management* chirurgico della pancreatite cronica rimane ancora controverso. Le tecniche endoscopiche sembrano aver raggiunto ottimi risultati nel trattamento del dolore permettendo anche il risparmio della funzionalità pancreatica endocrina ed esocrina. L'intervento di Whipple, con o senza preservazione del piloro, rappresenta una scelta obbligata nel sospetto di una lesione neoplastica e vanta ormai un basso tasso di mortalità, anche se la DCP piloro-*preserving* sembra fornire migliori risultati a lungo termine sulla qualità di vita e sul miglioramento della sintomatologia dolorosa. La pancreasectomia totale ha un ruolo più marginale essendo riservata ai pazienti con dolore incoercibile o già sottoposti ad altri interventi senza successo, mentre la pancreasectomia distale è indicata nella

pancreatite di corpo-coda. Grande interesse hanno assunto negli ultimi anni gli interventi resettivi con risparmio del duodeno (Beger e Frey) in virtù dei loro risultati, ma sono controindicati in caso di una sospetta neoplasia maligna.

In considerazione delle ampie possibilità di scelta sul trattamento, tutte con buoni risultati a medio e lungo termine, e della mancanza di dati comparativi tra di esse, risulta ancora difficile determinare il *management* chirurgico più efficace per questi pazienti.

Bibliografia

1. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993;54:148-155.
2. Evans JD, Wilson PG, Carver C, Bramhall SR, Buckels JA, Mayer AD, McMaster P, Neoptolemos JP. Outcome of surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1997;84:624-629.
3. Bell RH Jr. Surgical options in the patient with chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:146-151.
4. Secknus R, Mossner J. Changes in incidence and prevalence of acute and chronic pancreatitis in Germany. *Chirurg* 2000;71:249-252.
5. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
6. Buhler L, Schmidlin F, de Perrot M, Borst F, Mentha G, Morel P. Long-term results after surgical management of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1986-1989.
7. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia F, Rigo L, Castagnini A, Di Francesco V, Frulloni L, Bovo P, Vaona B, Angelini G, Vantini I, Cavallini G, Pederzoli P. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 1999;84:1303-1311.
8. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, Bovo P, Rigo L, Castagnini A, Angelini G, Vantini I, Pederzoli P, Cavallini G. Cigarette smoking an independent risk factor in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996;12:131-137.
9. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Malhotra B, Cavallini G, Lankisch PG, Anderson JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L, Frulloni L, Ammann RW. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005;54:510-514.
10. Howes N, Levan M, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhaye M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Montford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-261.
11. Serrero M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984;25:756-759.
12. Kahl S, Glasbrenner B, Zimmermann S, Malfertheiner P. Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. *Dig Dis* 2002;20:120-126.
13. Singh VV, Toskes PP. Medical therapy for chronic pancreatitis pain. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:110-116.
14. De las Heras Castano G, Garcia de la Paz A, Fernandez MD, Fernandez Forcelledo JL. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:375-385.
15. Bilton D, Scofield G, Mei G, Kay PM, Bottiglieri T, Braganza JM. Placebo-controlled trial of antioxidant therapy including S-adenosylmethionine in patients with recurrent non-gallstone pancreatitis. *Drug Invest* 1997;8:10-20.
16. Braganza JM, Hewitt CD, Day JP. Serum selenium in patients with chronic pancreatitis: lower values during painful exacerbations. *Trace Elements Med* 1988;5:79-84.
17. Whiteley G, Kienkle A, Lee J, Taylor P, Schofield D, Braganza JM. Micronutrient therapy in the non surgical management of painful chronic pancreatitis: long-term observations. *Pancreas* 1994;9:807.
18. Uomo G, Talamini G, Rabitti PG. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients. *Dig Liver Dis* 2001;33:58-62.
19. Andren-Sandberg A, Hoem D, Gislason H. Pain management in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:957-970.
20. Karanjia ND, Singh SM, Widdison AL, Lutrin FJ, Reber HA. Pancreatic ductal and interstitial pressure in cats with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1992;37:268-273.
21. Karanjia ND, Widdison AL, Leung F, Alvarez C, Lutrin FJ, Reber HA. Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct. *Br J Surg* 1994;81:259-264.
22. Bradley EL. Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1982;144:313-316.
23. Ebbelohj N, Svendsen LB, Madsen P. Pancreatic tissue pressure: techniques and pathophysiologic aspects. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:1066-1068.
24. Tsiotou AG, Sakorafas GH. Pathophysiology of pain in chronic pancreatitis. Clinical implications from a surgical perspective. *Int Surg* 2000;85:291-296.
25. Buchler M, Weihe E. Distribution of neurotransmitters in afferent human pancreatic nerves. *Digestion* 1988;38:8-14.
26. Du Val MK. Caudal pancreaticojejunostomy for chronic relapsing pancreatitis. *Ann Surg* 1954;140:775-785.
27. Puestow CB, Gillesby WJ. Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic relapsing pancreatitis. *AMA Arch Surg* 1958;76:898-907.
28. Partington PF, Rochelle RE. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg* 1960;152:1037-1043.
29. Harrison JL, Prinz RA. The surgical management of chronic pancreatitis: pancreatic duct drainage. *Adv Surg* 1999;32:1-21.
30. Bradley EL. Long-term results of pancreaticojejunostomy in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1987;153:207-213.
31. Nealon WH, Townsend CM Jr, Thompson JC. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal pro-

- spective analysis of the modified Puestow procedure. *Ann Surg* 1993;217:458-466.
32. Wilson TG, Hollands MJ, Little JM. Pancreatojejunostomy for chronic pancreatitis. *ANZ J Surg* 62;111-115.
 33. Prinz RA, Greenlee HB. Pancreatic duct drainage in 100 patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1981;194:313-320.
 34. Sarles JC, Nacchiero M, Garani F, Salasc B. Surgical treatment of chronic pancreatitis: report of 134 cases treated by resection or drainage. *Am J Surg* 1982;144:317-321.
 35. Warshaw AL. Conservation of pancreatic tissue by combined gastric, biliary, and pancreatic duct drainage for pain from chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1985;149:563-569.
 36. Holmberg JT, Isaksson G, Ihse I. Long term results of pancreaticojejunostomy in chronic pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:339-346.
 37. Greenlee HB, Prinz RA, Aranha GV. Long-term results of side-to-side pancreaticojejunostomy. *World J Surg* 1990;14:70-76.
 38. Delcore R, Rodriguez FJ, Thomas JH, Forster J, Hermreck AS. The role of pancreaticojejunostomy in patients without dilated pancreatic ducts. *Am J Surg* 1994;168:598-602.
 39. Nealon WH, Matin S. Analysis of surgical success in preventing recurrent acute exacerbations in chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2001;233:793-800.
 40. Kalady MF, Broome AH, Meyers WC, Pappas TN. Immediate and long-term outcomes after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *Am Surg* 2001;67:478-483.
 41. Rober HA. Chronic pancreatitis. In: Zinner MJ (ed), *Maignot's abdominal operations*, 10th edn., Appleton: Lange Stamford, pp 1941-1960.
 42. Prinz RA, Aranha GV, Greenlee HB. Redrainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1986;151:150-156.
 43. Tania O, Jindal MK, Khanna S, Sen B. Laparoscopic lateral pancreaticojejunostomy our experience of 17 cases. *Surg Endosc* 2004;18:1054-1057.
 44. Kurian MS, Gagner M. Laparoscopic side-to-side pancreaticojejunostomy (Partington-Rochelle) for chronic pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:382-386.
 45. Traverso LW. The surgical management of chronic pancreatitis: the Whipple procedure. *Adv Surg* 1999;32:23-39.
 46. Sakorafas GH, Siota AG. Proximal pancreatectomy in the surgical management of chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:72-76.
 47. Beger HG, Arantzberger W, Bittner R, Buchler M, Limmer J. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 1983;97:467-473.
 48. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987;2:701-707.
 49. Buchler MW, Friess H, Muller MW, Wheatley AM, Beger HG. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1995;169:65-69.
 50. Jimenez RE, Fernandez-Del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003;27:1211-1216.
 51. Farkas G, Leindler L, Daroczi M, Farkas G Jr. Organ-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2003;90:29-32.
 52. Heise JW, Katoh M, Luthen R, Roher HD. Long-term results following different extent of resection in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:864-868.
 53. Jimenez RE, Fernandez-Del Castillo C, Rattner DW, Chang Y, Warshaw AL. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2000;231:292-300.
 54. Sakorafas GH, Sarr MG, Rowland CM, Farnell MB. Postobstructive chronic pancreatitis: results with distal resection. *Arch Surg* 2001;136:643-649.
 55. Sakorafas GH, Farnell MB, Nagorney DM, Sarr MG, Rowland CM. Pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Arch Surg* 2000;135:517-524.
 56. Vickers SM, Chan C, Heslin MJ, Bartolucci A, Aldrete JS. The role of pancreaticoduodenectomy in the treatment of severe chronic pancreatitis. *Am Surg* 1999;65:1108-1112.
 57. Beger HG, Sauerer W, Friess HM, Buchler MW. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience. *Ann Surg* 1999;230:512-519.
 58. Traverso LW, Kozarek RA. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: anatomic selection criteria and subsequent long-term outcome analysis. *Ann Surg* 1997;226:429-435.
 59. Witzigman H, Max D, Uhlmann D, Geissler F, Schwarz R, Ludwig S, Lohmann T, Caca K, Keim V, Tannapfel A, Hauss J. Outcome after duodenum-preserving pancreatic head resection compared with classic Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis. *Surgery* 2003;134:53-62.
 60. Frey CF, Akimura K. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1994;220:492-504.
 61. Stone WM, Sarr MG, Nagorney DM, McIlrath DC. Chronic pancreatitis. Results of Whipple's resection and total pancreatectomy. *Arch Surg* 1988;123:815-819.
 62. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998;228:771-779.
 63. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Soehendra N, Broelsch CE. Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study. *Chirurg* 1997;68:369-377.
 64. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 1995;221:350-358.
 65. Buchler MW, Friess H, Muller MW, Wheatley AM, Beger HG. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1995;169:65-69.
 66. Klempa I, Spatny M, Menzel J, BacaI, Nustede R, Stockmann F, Arnold W. Pancreatic function and quality of life

- after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis: a prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation (in German). *Chirurg* 1995;66:350-359.
67. Whipple AO, Pearson WB, Mullius CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102:763-779.
 68. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248-257.
 69. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. One hundred and eighteen consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447-458.
 70. Eckhauser FE, Knol JA, Mulholland MW, Colletti LM. Pancreatic surgery. *Curr Opin Gastroenterol* 1996;12:448-456.
 71. Sakorafas GH, Farnell MB, Farley DR, Rowland CM, Sarr MG. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27:131-142.
 72. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:959-962.
 73. Grace PA, Pitt HA, Longmire WP. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: an overview. *Br J Surg* 1990;77:968-974.
 74. Wenger FA, Jacobi CA, Haubold K, Zieren HU, Muller JM. Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective, randomized study: pancreatoduodenectomy or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Cancer* 1999;70:1454-1459.
 75. Berberat PO, Friess H, Martignoni MF, Tempa A, Buchler MW. What should be the standard operation in chronic pancreatitis: Whipple or duodenum-preserving pancreatic head resection? *Ann Ital Chir* 2000;71:81-86.
 76. Sawyers R, Frey CF. Is there still a role for distal pancreatectomy in surgery for chronic pancreatitis? *Am J Surg* 1994;168:6-9.
 77. White SA, Sutton CD, Weymss-Holden S, Berry DP, Poland C, Rees Y, Dennison AR. The feasibility of spleen-preserving pancreatectomy for end-stage chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2000;179:294-297.
 78. Govil S, Imrie CW. Value of splenic preservation during distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86:895-898.
 79. Hutchings KR, Hart RS, Pacifico M, Bradley NJ, Williamson RC. Long-term results of distal pancreatectomy for chronic pancreatitis in 90 patients. *Ann Surg* 2002;236:612-618.
 80. Fattner DW, Fernandez-Del Castillo C, Warshaw AL. Pitfalls of distal pancreatectomy for relief of pain in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1996;171:142-146.
 81. Schoenberg MH, Schlosser W, Ruck W, Beger HG. Distal pancreatectomy in chronic pancreatitis. *Dig Surg* 1999;16:130-136.
 82. Warshaw AL, Banks PA, Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:765-776.
 83. Alexakis N, Ghaneh P, Connor S, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP. Duodenum- and spleen-preserving total pancreatectomy for end-stage chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2003;90:1401-1408.
 84. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elistur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-446.
 85. Rylyak SJ, Brentnall TA. Inherited pancreatic cancer: surveillance and treatment strategies for affected families. *Pancreatology* 2001;1:477-485.
 86. Wong T, Howes N, Threadgold J, Smith HL, Lombard MG, Gilmore I, Sutton R, Greenhalf W, Ellis P, Neoptolemos JP. Molecular diagnosis of early pancreatic ductal adenocarcinoma in high-risk patients. *Pancreatology* 2001;1:486-509.
 87. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis P, Sina-Sney M, Rieder H, Korte B, Gerdes B, Kress P, Ziebler A, Raeburn JA, Campra D, Grutzmann R, Rehder H, Rothmund M, Schmiegel W, Neoptolemos JP, Buchler M. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:217-221.
 88. Berney T, Rudolph T, Oberholzer J, Caulfield A, Morel P. Long-term metabolic results after pancreatic resection for severe chronic pancreatitis. *Arch Surg* 2000;135:1106-1111.
 89. White SA, Davies JE, Pollard C, Swift SM, Clayton HA, Sutton CD, Weymss-Holden S, Musto PP, Berry DP, Dennison AR. Pancreas resection and islet autotransplantation for end-stage chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2001;233:423-431.
 90. Clayton HA, Davies JE, Pollard C, White SA, Musto PP, Dennison AR. Pancreatectomy with islet autotransplantation for the treatment of severe chronic pancreatitis: the first 40 patients at the Leicester General Hospital. *Transplantation* 2003;76:92-98.
 91. Robertson RP. Insights into alloislets from successful autoislet transplantation in patients with chronic pancreatitis. *J Investig Med* 2001;49:563-565.
 92. White SA, Pollard C, Davies JE, Sutton CD, Hales CN, Dennison AR. Temporal relationship of insulin, intact proinsulin and split proinsulin after islet autotransplantation. *Transplant Proc* 2001;33:680.
 93. Beger HG, Schlosser W, Siech M, Poch B. The surgical management of chronic pancreatitis: duodenum preserving pancreatectomy. *Adv Surg* 1999;32:87-104.
 94. Frey CF. The surgical management of chronic pancreatitis: the Frey procedure. *Adv Surg* 1999;32:41-85.
 95. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure). *World J Surg* 2003;27:1217-1230.
 96. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Proximal pancreatectomy in the surgical management of chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:72-76.
 97. Strate T, Taherpour Z, Bloechle C, Mann O, Bruhn JP, Schneider C, Kuechler T, Yekebas E, Izbicki JR. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2005;241:591-598.
 98. Leung JW, Bowen-Wright M, Aveling W, Shorvon PJ, Cotton PB. Coeliac plexus block for pain in pancreatic cancer

- and chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1983;70:730-732.
99. Bradley EL, Bem J. Nerve blocks and neuroablative surgery for chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003;27:1241-1248.
100. Ihse I, Borch K, Larsson J. Chronic pancreatitis: results of operations for relief of pain. *World J Surg* 1990;14:53-58.
101. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol* 2001;96:409-416.
102. Flores R, Park B, Rusch V. Video-assisted thoracic surgery. In: Souba W, Fink M, Jurkovich G (eds), *ACS surgery principles and practice* 34, WebMD 2005, pp 1-33.
103. Glasbrenner B, Adler G. Evaluating pain and the quality of life in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:957-970.
104. Pietrabissa A, Vistoli F, Carobbi A, Boggi U, Bisà M, Mosca F. Thorascopic splanchnicectomy for pain relief in unresectable pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000;135:332-335.
105. Basinski A, Stefaniak T, Vingerhoets AD, Makarewicz W, Kuska L, Stanek A, Lachinski AJ, Sledzinski Z. Effect of NCPB and VSPL on pain and quality of life in chronic pancreatic patients. *World J Gastroenterol* 2005;11:5010-5014.
106. McCarthy J, Geenen JE, Hogan WJ. Preliminary experience with endoscopic stent placement in benign pancreatic diseases. *Gastrointest Endosc* 1988;34:16-18.
107. Kozarek RA, Patterson DJ, Ball TJ, Traverso LW. Endoscopic placement of pancreatic stents and drains in the management of pancreatitis. *Ann Surg* 1989;209:261-266.
108. Cremer M, Deviere J, Delhaye M, Baize M, Vendermeeren A. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients. *Endoscopy* 1991;23:171-176.
109. Geenen JE, Rolny P. Endoscopic therapy of acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1991;37:377-382.
110. Binmoeller KE, Jue P, Seifert H, Naini WC, Izbicki J, Soehendra N. Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: long-term results. *Endoscopy* 1995;27:638-644.
111. Ponchon T, Bory RM, Heclius J, Roubein LD, Paliard P, Napoleon B, Chavaillon A. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc* 1995;42:452-456.
112. Hammarstrom LE, Stridbeck H, Ihse I. Endoscopic drainage in benign pancreatic disease: immediate and medium term outcomes. *Eur J Surg* 1997;163:577-589.
113. Rosch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, Fric C, Haber G, Riemann JF, Jakobs R, Hintze R, Adler A, Neuhaus H, Zavoral M, Zavada F, Schusdziarra V, Soehendra N. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. European Society of Gastrointestinal Endoscopy Research Group. *Endoscopy* 2002;34:765-771.
114. Morgan DE, Smith JK, Hawkins K, Wilcox CM. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency. *Am J Gastroenterol* 2003;98:821-826.
115. Gabbriellini A, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V, Petruzzello L, Costamagna G. Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. *Gastrointest Endosc* 2005;61:576-581.
116. Ikenberry SO, Sherman S, Hawes RH, Smith M, Lehman GA. The occlusion rate of pancreatic stents. *Gastrointest Endosc* 1994;40:611-613.
117. Deviere J, Delhaye M, Cremer M. Pancreatic duct stones management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;8:163-179.
118. Dumonceau JM, Deviere J, Le Moine O, Delhaye M, Vendermeeren A, Baize M, Van Gansbeke D, Cremer M. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc* 1996;43:547-555.
119. Farnbacher MJ, Schoen C, Ralston T, Benninger J, Hahn EG, Schneider HT. Pancreatic duct stones in chronic pancreatitis: criteria for treatment intensity and success. *Gastrointest Endosc* 2002;56:500-506.
120. Boerma D, van Gulik TM, Maars EA, Obertop H, Gouma DJ. Outcome of pancreaticojunostomy after previous endoscopic stenting in patients with chronic pancreatitis. *Eur J Surg* 2002;168:223-228.
121. Cunha JE, Bacchella T, Mott CB, Jukemura J, Abdo EE, Machado MC. Surgical treatment of biliary complications from calcifying chronic pancreatitis. *Int Surg* 1984;69:149-151.
122. Vignacco JD, Prinz RA. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003;27:1258-1270.
123. Frey CF, Suzuki M, Isaji S. Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum. *World J Surg* 1990;14:59-69.
124. Aranha CV, Prinz RA, Greenlee HB. Biliary enteric bypass for benign and malignant disease. *Am Surg* 1987;53:403-406.
125. Cunha JE, Penteado S, Jukemura J, Machado MC, Bacchella T. Surgical and interventional treatment of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2004;4:540-550.
126. Sezgin O, Oguz D, Altintas E, Saritas U, Sahin B. Endoscopic management of biliary obstruction caused by cavernous transformation of the portal vein. *Gastrointest Endosc* 2003;58:602-608.
127. Vitale GC, Reed DN Jr, Nguyen CT, Lawhon JC, Larson GM. Endoscopic treatment of distal bile duct stricture from chronic pancreatitis. *Surg Endosc* 2000;14:227-231.
128. Born P, Rosch T, Bruhl K, Ulm K, Sandschin W, Frimberger E, Allescher H, Classen M. Long-term results of endoscopic treatment of biliary duct obstruction due to pancreatic disease. *Hepatogastroenterology* 1998;45:833-839.
129. Kahl S, Zimmermann S, Glasbrenner B, Pross M, Schulz HU, McNamara D, Malferteiner P. Treatment of benign biliary strictures in chronic pancreatitis by self-expandable metal stents. *Dig Dis* 2002;20:199-203.
130. Usatoff V, Brancatisano R, Williamson RC. Operative treatment of pseudocysts in patients with chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2000;87:1494-1499.
131. Bell RH Jr. Current surgical management of chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:144-154.
132. Uvaric M, Stimac D, Rubinic M, Kovac D, Zilli M, Petrosic N, Prica M. Duodenal obstruction from chronic pancreatitis. *Minerva Chir* 1997;52:885-889.
133. Beger HG, Buchler M. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis with inflam-

- matory mass in the head. *World J Surg* 1990;14:83-87.
134. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Wilker DK, Dornschneider G, Seifert H, Passlick B, Rogiers X, Busch C, Broelsch CE. Complications of adjacent organs in chronic pancreatitis managed by duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Br J Surg* 1994;81:1351-1355.
 135. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, Fishman EK, Zinner MJ, Cameron JL. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:411-417.
 136. Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. *Surgery* 1992;111:123-130.
 137. Cheruvu CV, Clarke MG, Prentice M, Eyre-Brook IA. Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst. *Ann R Coll Surg Engl* 2003;85:313-316.
 138. Rosso E, Alexakis N, Ghaneh P, Lombard M, Smart HL, Evans J, Neoptolemos JP. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment. *Dig Surg* 2003;20:397-406.
 139. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warshaw AL. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma. *Ann Surg* 1993;217:41-47.
 140. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2002;56:7-17.
 141. Sakorafas GH, Sarr MG, Farley DR, Farnell MB. The significance of sinistral portal hypertension complicating chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2000;179:129-133.
 142. Broechele C, Busch C, Tesch C, Nicolas V, Brunckhorst KF, Soehendra N, Izbicki JR. Prospective randomized study of drainage and resection on non-occlusive segmental portal hypertension in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1997;84:477-482.
 143. Izbicki JR, Yekebas EF, Strate T, Eisenberger CF, Hosch SB, Steffani K, Knoefel WT. Extrahepatic portal hypertension in chronic pancreatitis: an old problem revisited. *Ann Surg* 2002;236:82-89.
 144. Bradley EL. The natural history of splenic vein thrombosis due to chronic pancreatitis: indications for surgery. *Int J Pancreatol* 1987;2:87-92.
 145. Bernades P, Leitz A, Levy P, Belghiti J, Menu Y, Fekete F. Splenic and portal vein obstruction in chronic pancreatitis: a prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 166 patients. *Dig Dis Sci* 1992;37:340-346.
 146. Adam U, Makowiec F, Riediger H, Keck T, Kroger JC, Uhrmeister P, Hopt UT. Pancreatic head resection for chronic pancreatitis in patients with extrahepatic generalized portal hypertension. *Surgery* 2004;135:411-418.
 147. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg* 2004;239:876-882.
 148. Cunha JE, Machado MC, Bacchella T, Penteado S, Mott CB, Jukemura J, Pinotti HW. Surgical treatment of pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. *Hepatogastroenterology* 1995;42:748-751.
 149. Kaman L, Behera A, Singh R, Katariya RN. Internal pancreatic fistulas with pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions: recognition and management. *ANZ J Surg* 2001;71:221-225.
 150. Parekh D, Segal I. Pancreatic ascites and effusion: risk factors for failure of conservative therapy and the role of octreotide. *Arch Surg* 1992;127:707-712.
 151. Lipsett PA, Cameron JL. Internal pancreatic fistula. *Am J Surg* 1992;163:216-220.
 152. Kozarek RA. Endoscopic therapy of complete and partial pancreatic duct disruptions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;8:39-53.
 153. Talamini G, Falconi M, Bassi C, Sartori N, Salvia R, Caldiron E, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, Bovo P, Vantini I, Pederzoli P, Cavallari C. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1253-1260.
 154. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Di Magno EP, Andren-Sandberg A, Dellmott L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-1437.
 155. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Levy P, Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51:849-852.
 156. Lomanto D, Pavone P, Laghi A, Panebianco V, Mazzocchi P, Fiocca F, Lezocche E, Passariello R, Speranza V. Magnetic-resonance-cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary-pancreatic diseases. *Am J Surg* 1997;174:33-38.
 157. Thoeni RF, Blankenberg F. Pancreatic imaging: computed tomography and magnetic resonance imaging. *Radiol Clin N Am* 1993;31:1085-1113.
 158. Suriyama K, Kimoto E, Nakazawa S. Endoscopic ultrasonography in pancreatic diseases. *Gastroenterol Endosc* 1984;26:649-662.
 159. Parsons L Jr, Palmer CH. How accurate is fine-needle biopsy in malignant neoplasms of the pancreas? *Arch Surg* 1989;124:681-683.
 160. Smith CD, Behrns KE, van Heerden JA, Sarr MG. Radical pancreatoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass. *Br J Surg* 1994;81:585-589.
 161. Witz M, Shkolnik Z, Dinbar A. Intraoperative pancreatic biopsy: a diagnostic dilemma. *J Surg Oncol* 1989;42:117-119.
 162. Ihse I, Toregard BM, Akerman M. Intraoperative fine needle aspiration cytology in pancreatic lesions. *Ann Surg* 1979;190:732-734.
 163. Printz H, Klotter HJ, Nies C, Hasse C, Neurath M, Sitter H, Rothmund M. Intraoperative ultrasonography in surgery for chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1992;12:233-237.
 164. Branum GD, Pappas TN, Meyers WC. The use of pancreatic ductoscopy in the operative management of benign and malignant pancreatic disorders. *Surg Endosc* 1995;9:53-55.