

Chirurgická léčba resekabilního a hraničně resekabilního karcinomu slinivky břišní

Martin Oliverius

Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Chirurgická léčba nadále zůstává jedinou léčebnou metodou, která nemocným dává naději na vyléčení, případně na významné prodloužení bezpříznakového období. V kombinaci s multimodální léčbou onkologickou došlo v posledních letech ke zlepšení přežívání nemocných, byť z pohledu ostatních nádorů gastrointestinálního traktu nadále patří k nejhorším. Mortalita pacientů operovaných ve velkých centrech se pohybuje mezi 3–5 %, byť morbidita vzhledem k náročnosti výkonu a převážně vyšší věkové skladbě nemocných nadále zůstává kolem 40 %. K indikaci a správnému rozhodnutí o léčbě stačí jediné vyšetření, kterým je kvalitně provedené CT s pankreatickým protokolem. Vzhledem k rychlosti růstu je pro osud nemocných rozhodující včasné zahájení léčby. Významně se změnila stratifikace pacientů indikovaných k terapii podle jejich vstupního nálezu na CT. Nemocní s lokalizovaným onemocněním jsou indikováni k chirurgické terapii primárně, ostatní až po absolvování neoadjuvantní léčby.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, operační léčba, morbidita, mortalita.

Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer

Surgical treatment remains the only treatment method that gives patients hope of cure, or of a significant prolongation of the asymptomatic period. In combination with multimodal oncological treatment, survival of patients has improved in recent years, although from the point of view of other cancers of the gastrointestinal tract it continues to be one of the worst. The mortality rate of patients operated in large centers ranges between 3–5%, although the morbidity due to the complexity of the procedure and the predominantly higher age composition of patients remains around 40%. A single examination is sufficient for the indication and the right decision on treatment, which is a well-performed CT scan with a pancreatic protocol. Due to the rate of growth, the timely initiation of treatment is decisive for the fate of patients. The stratification of patients indicated for therapy according to their initial CT findings has changed significantly. Patients with localized disease are indicated for surgical therapy primarily, others only after undergoing neoadjuvant therapy.

Key words: pancreatic neoplasm, operative procedures, morbidity, mortality.

Úvod

Duktální adenokarcinom (*pancreatic ductal adenocarcinoma* – PDAC) je nejčastějším zhoubným nádorem slinivky břišní s velmi špatnou prognózou. Mezi další histologické typy patří karcinom z acinárních buněk, adenoskvamózní karcinom, karcinom z velkých osteoklastických buněk a v širším slova smyslu i nádory pocházející z endokrinní tkáně – pankreatické neuroendokrinní nádory

(PNET). Podle dat WHO za rok 2020 jsme třetí nejhorší zemí na světě na úmrtnost tohoto onemocnění s 2 312 úmrtími, tj. 2,3 % všech úmrtí v daném roce. Navíc, podle údajů ÚZIS (Ústavu zdravotnických informací a statistiky) je průměrný věk diagnózy relativně nízký a činí u mužů 63 a 67 roků u žen. K nárůstu incidence tohoto onemocnění dochází v celém světě. Na PDAC tak ročně zemře téměř půl milionu lidí. Vzhledem ke špatné prognóze

se tak křivka incidence a mortality od sebe významně neliší.

Článek pojednává převážně o PDAC, byť chirurgická terapie se u ostatních zhoubných nádorů neliší. U malých a příznivě lokalizovaných PNET je postačující formou léčby enukleace, pokud ji lze vzhledem k uložení nádoru provést (1). Chirurgická léčba nadále zůstává jedinou nadějí na vyléčení, případně prodloužení bezpříznakového období. Současně však



prof. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D., FEBS
Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
martin.oliverius@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):82-85

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 3. 2023

patří k nejkomplicovanější v břišní chirurgii, což je spojeno i s vyšší morbiditou, byť mortalita ve velkých centrech poklesla významně pod 5 % (2). PDAC má nejrychlejší *doubling-time* ze všech gastrointestinálních nádorů – jinými slovy, za krátkou časovou jednotku se počet nádorových buněk zdvojnásobí a rychle dochází k metastazování. Pro osud nemocného je proto rozhodující čas, kdy se dostane k léčbě. K diagnóze a správnému rozhodnutí o léčbě dnes stačí jediné, kvalitně provedené CT vyšetření.

Stratifikace nemocných k léčbě

Kvalitně provedené CT vyšetření s pankreatickým protokolem, které je dnes všeobecně dostupné je plně dostačující pro diagnózu PDAC a k posouzení resekability nádoru. Je definováno podle amerických doporučení NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) jako multidetektorové CT s tenkými řezy (0,6–1 mm) se správným načasováním a adekvátním objemem podané kontrastní látky (3). Toft J a kol. ve své rozsáhlé metaanalýze na pěti tisíci nemocných zařazených do 52 studií prokázali, že senzitivita, specifita a diagnostická přesnost pro CT u PDAC je 90 % (95 % CI = 87–93), 87 % (95 % CI = 79–93) a 89 % (4). Shrikhande SV et al. došli k podobným výsledkům ve svém review 67 publikací (5). U nádorů ≥ 2 cm diagnostická senzitivita a specifita dosahuje dokonce 100 %. U nádorů menších je senzitivita 68–77 % s přesností 77 % (6–8). To znamená, že pokud máme u nemocného jakékoli podezření na nádor slinivky břišní, primárně by mělo být provedeno CT vyšetření, a pokud je nádor prokázán, nemocný ihned směřuje k adekvátní terapii. Rozhodně by nemělo docházet k pokusům o histologickou verifikaci, jejíž výtěžnost je, zejména u malých ložisek, která mají nejlepší prognózu, malá a zbytečně tak oddalují včasnou léčbu. Histologická verifikace je nezbytná pouze v situaci, kdy před chirurgickou resekci zvažujeme neoadjuvantní onkologickou léčbu, případně u nádorů pokročilých před zahájením paliativní chemoterapie. V případě, že nádor není na CT patrný, ale vyšetření budí podezření na možnost PDAC – například přerušení a za ním rozšíření pankreatického vývodu, změny peripankreatického tuku apod., pak teprve doplňujeme další vyšetření, kterými jsou

endosonografie (EUS) případně magnetická rezonance. Odlišnou kapitolu představují cystické nádory, kde EUS hraje v diagnostice významnou roli.

Na CT nás zajímá především vztah nádoru k okolním cévám, kterými jsou truncus coeliacus (TC) a jeho větvení. Druhou klíčovou oblastí je horní mezenterická tepna (HMT). Dále pátráme po vzdálených metastázách, zejména postižení jaterního parenchymu. Podle vztahu k cévním strukturám se rozhodujeme o léčbě. V roce 2006 vznikl podle vztahu tumoru k cévám termín *borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma* (BR-PDAC), který definovala mezinárodní skupina NCCN. Jeho účelem bylo předem definovat možnost radikální (R0) resekce PDAC na základě anatomických znalostí CT. O dva roky později vznikly první pokusy inkorporovat do tohoto rozhodování i biologické chování nádoru (9). Prvním z nich je hladina CA 19-9 a dalším přítomnost zvětšených spádových lymfatických uzlin. Tyto faktory nejsou ale zcela spolehlivé, protože jsou nemocní s negativními hodnotami tohoto tumor markeru, případně je jeho zvýšení ovlivněno přítomným ikterem. Ke zvětšení lymfatických uzlin může dojít také vlivem zánětu žlučových cest. Nicméně obecně platí, že předoperační diagnostická hladina vyšší než 500 IU/ml, případně kontrastem se sytící zvětšené uzliny jsou patognomické známky pokročilosti onemocnění. Další rozvoj znalostí vedl expertní skupinu v japonském Sensai k vytvoření jasné definice BR-PDAC, která kromě anatomických kritérií zahrnuje i biologická a celkový stav nemocného z hlediska únosnosti

k léčbě (10). Takto rozdělujeme tumory pankreatu na resekabilní (primárně vhodné k chirurgické resekci), hraničně resekabilní (primárně indikované k chemoterapii a event. následné resekci po re-stagingu) a nádory neresekabilní (Tab. 1). To umožňuje u většiny pacientů již na základě jednoho vstupního CT a odběru tumor markerů včas stanovit přesný postup léčby.

(Potenciálně) resekabilní nádory

Za primárně resekabilní nádory považujeme ty, které jsou ohrazeny na slinivku, případně je lze od cév snadno a spolehlivě oddělit a nemají vzdálené metastázy. Zároveň celkový stav nemocného a jeho přidružené komorbidity umožňují provedení výkonu. Pacienti z kategorie BR-PDAC jsou primárně směřováni k onkologické léčbě a následnému restagingu, na jehož základě je opět zvažována radikální resekce.

Další podmínkou provedení operace je celkový stav pacienta. Většinou jde o starší nemocné, často přicházející s nutričním deficitem, a proto je nezbytné jim předepsat hned při prvním kontaktu dostatečnou substituci pankreatických enzymů užívaných s jídlem, posílit jejich nutriční režim předepsaným si-pplingem a předat do péče nutričních specialistů. Význam adekvátního výživového stavu pro dobrý pooperační průběh dokladuje množství studií (11).

Nejčastější lokalizací nádoru je postižení hlavy slinivky. To se nejčastěji projevuje nebolus-tivým ikterem a přítomností double-duct sign

Tab. 1. Klasifikace hraničně resekabilního nádoru (*borderline resectable* – BR-PDAC na základě mezinárodního konsenzu (volně převzato z Isaji S, et al. *Pancreatolgy*. 2018;18(2):11)

Resekabilní nádor (R)	PMŽ: bez kontaktu HMT, TC, SJT: bez kontaktu
Hraničně resekabilní nádor (BR)	Dle vztahu k PMŽ a tepnám
■ BR PMŽ	Kontakt > 180° PMŽ nebo více; oboustranné zúžení PMŽ nepřesahuje dolní okraj dvanáctníku HMT, TC, SJT bez kontaktu
■ CR A	HMT, TC kontakt s nádorem < 180° bez zúžení a deformity SJT kontakt s nádorem bez kontaktu s TC, JT
Neresekabilní nádor (UR)	
■ Lokálně pokročilý (LA)	PMŽ oboustranně zúžena/uzavřena s přesahem k dolnímu okraji duodena HMT, TC, JT kontakt, invaze > 180° SJT kontakt/invaze nádorem s přesahem na JT a/nebo TC Invaze nebo kontakt s Ao
■ Metastatický (M)	Distální metastázy

PMŽ – portomezenterická žíla, HMT – horní mezenterická tepna, TC – trunks celiakus, SJT – společná jaterní tepna, JT – vlastní jaterní tepna, UR – unresectable (nereseckabilní), LA – locally advanced (lokálně pokročilý)

(rozšíření obou vývodů na CT). Každý ikerický nemocný by proto měl být primárně vyšetřen CT vyšetřením a až poté by mělo být zvažováno ERCP, které není vždy nezbytné. Bohužel je tomu často naopak a nejdříve zavedený stent pak znemožňuje přesnou diagnostiku nádoru. Je-li nádor operabilní a nemocný nemá známky akutní cholangitidy, která je indikací k akutní drenáži žlučových cest, lze většinu pacientů operovat v ikeru. Obecně platí, že hladina bilirubinu < 250 mmol/l v době operace nepředstavuje žádný problém. Zavedené stenty jsou naopak často příčinou pooperačních komplikací, zejména infekčních (12).

Metody chirurgické léčby

Historie pankreatochirurgie je dlouhá a její počátky se datují do konce 19. století. První úspěšné operace ve smyslu distální pankreatektomie se splenektomií publikoval německý chirurg F. A. Trendelenburg. Pravděpodobně první dvoudobou resekci hlavy slinivky provedl německý chirurg W. Kauch v roce 1909. Americký chirurg Allen Whipple, po kterém je výkon pojmenován, provedl první jednodobou resekci hlavy v roce 1940 v New Yorku. Dnes se tento výkon provádí téměř výhradě v modifikaci amerických chirurgů L. W. Traversa a W. P. Longmireho. Vývoj se pochopitelně nezastavil a levostranná pankreatektomie se dnes na většině pracovišť rutinně provádí laparoskopicky. Miniinvazivní chirurgie jak laparoskopická, tak robotická, si nacházejí své místo i na tomto poli (13).

Hemipankreatoduodenektomie (HPD) v modifikaci Traversa a Longmireho spočívá v šetření celého žaludku s pylorem a s malou částí duodena. To vše při zachování radikality výkonu, která je daná rozsahem resekce vzhledem k odstraněným spádovým uzlinám a tkání kolem portomezenterické žíly (PMŽ), společné jaterní tepny (JT), horní mezenterické tepny a hepatoduodenálního ligamentu. Většina pracovišť provádí rekonstrukci na jednu zaslepenou kličku (Obr. 1).

Základní podmínkou provedení radikální operace je odstranění adekvátního počtu spádových lymfatických uzlin. Ty vychází z konceptu japonské klasifikace (14). Tím byla zároveň definována pravidla pro standardní lymphadenektomii u resekce nádorů slinivky břišní. Dlouho dobu se radikality výkonu posu-

zovala podle počtu adekvátně odebraných uzlin a zároveň negativity resekčního okraje na slinivce. Pracovní skupina vedená Caroline S. Verbecke poukázala také na nutnost posouzení radiálních okrajů resekátu včetně míst souvisejících s perineurálními prostory a lymfatickými pleteněmi jdoucími podél tepen, zejména HMT (15). Díky této nové definici se mnoho původně R0 resekcí přesunulo do kategorie R1, což vysvětluje vyšší podíl časných recidiv u těchto pacientů.

Definice BR-PDAC vyřešila problém, zda elektivně indikovat nemocné s invazí či obrůstáním cév. Zatímco dříve jsme tyto pacienty primárně operovali a v případě vaskulární invaze situaci řešili resekci a náhradou cév, v dnešní době je standardem tyto nemocné odeslat k neoadjuvantní onkologické léčbě. Po jejím skončení následuje restaging onemocnění, jehož hodnocení je často složité, protože opticky nemusí u nádoru dojít k jeho jasněmu zmenšení dle platných RECIST kritérií. Naopak, vlivem vzniklé nekrózy a aseptické zánětlivé reakce může dojít opticky k mírněmu zhoršení nálezu. Definitivní rozhodnutí, zda takového nemocného operovat či nikoli, je plně v rukách zkušeného chirurga, který je schopen kromě výše popsané radikální operace případně provést i resekci cévní a její náhradu. Mnoho starších prací ukázalo, že pacienti, kteří po neoadjuvantní léčbě resekci cévní postoupili, nemají významně vyšší perioperační morbiditu ale výrazný benefit z hlediska přežívání, oproti těm, kteří operováni nebyli (16). Složitější rozhodování je při postižení tepen nebo dokonce okolních orgánů. Obecný konsenzus je, že extendované operační výkony s tepennou náhradou obvykle nepřinášejí těmto nemocným žádný benefit z hlediska přežívání, ale pouze významně zvyšují jejich morbiditu a mortalitu (17–19).

Metastatický karcinom pankreatu

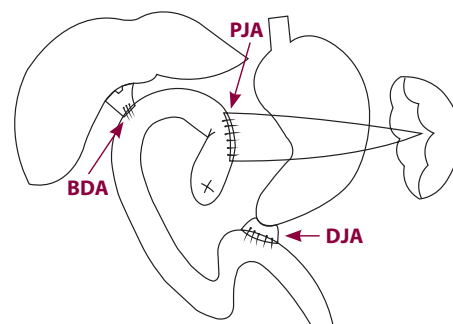
Současná NCCN doporučení, stejně tak jako česká doporučení, v případě přítomnosti jaterních metastáz nemocného řadí do kategorie metastatického onemocnění, který by k chirurgické terapii neměl být zvažován. Nicméně řada prací provedených v posledních letech poukázala na významné zlepšení prognózy pacientů s oligometastatickým po-

stižením, u kterých byla provedena jak resekce slinivky, tak odstranění jaterních metastáz (20, 21). V současné době probíhají dvě velké multicentrické randomizované studie na toto téma. U pečlivě selektovaných nemocných lze v rámci multimodální terapie na základě rozhodnutí nemocného a multidisciplinárního týmu o tomto způsobu léčby uvažovat.

Morbidita a mortalita v pankreatochirurgii

Jak již bylo zmíněno, chirurgická léčba, pokud je správně indikována, je jedinou metodou, která pacientům dává naději na vyléčení, případně prodloužení bezpříznakového období. Chirurgie pankreatu patří k nejsložitějším výkonům, které jsou celosvětově spojeny s morbiditou mezi 3–30 %. Mezi nejzávažnější chirurgické komplikace se řadí krvácení, opožděné vyprazdňování žaludku po pylorus zachovávající resekci a zejména pankreatický leak (22). Zatímco první dvě jmenované komplikace se vyskytují zřídka, s pankreatickým leakem – únikem pankreatické šťávy mimo provedenou pankreatikojejunoanastomózu se setkáváme častěji (23). Aby byla komunikace o této komplikaci jednoznačná, mezinárodní pracovní skupina zabývající se touto problematikou vydala jasné doporučení pro definici a postup při vzniku pankreatické píštěle (24). V literatuře jsou stovky publikací, které se zabývají rizikovými faktory pro vznik píštěle a způsoby, jak jí předejít. K hlavním rizikovým faktorům patří: 1) vstupní charakteristiky nemocného (křehký, steatotický pankreas s nedilatovaným vývodem; případně tvrdá, zesílená žláza u distální pankreatektomie; některá

Obr. 1. Stav po provedené hemipankreatoduodenektomii (HPD) s rekonstrukcí zažívacího traktu



Anastomózy v pořadí: PJA – pancreaticojejunoanastomóza; BDA – biliodigestivní anastomóza; DJA – duodenojejunoanastomóza

přidružená onemocnění), 2) erudice chirurga (s nedostatečnou zkušeností a malým počtem výkonů) a 3) typ pracoviště (se špatným záze-
mím jak pro léčbu, tak možnosti postarat se
o případné komplikace) (25).

Centra specializované péče v pankreatochirurgii

Léčba zhoubných novotvarů slinivky patří k náročným kapitolám medicíny. Je zcela logické, že by měla probíhat v komplexních centrech, která jsou vybavena pro rychlou a přesnou diagnostiku těchto onemocnění, ale i správnou a včasnou stratifikaci těchto pacientů k léčbě. Z hlediska výsledků je rozhodující erudice chirurgů, daná jak počtem výkonů, tak zkušenostmi pracoviště se postarat o případné komplikace. Základem je funkční multioborový tým, který zahrnuje nejen chirurgy, gastroenterology, onkology, anesteziology a intenzivisty, zkušené patolo-

gy, ale i intervenční radiology, nutricionisty, klinické psychology a funkční paliativní tým. Smutným faktem je, že v Čechách se těmto výkonům věnuje více než 40 chirurgických pracovišť, z nichž pouze 13 dělá více jak 17 operací za rok. Celorepubliková 90denní mortalita po resekcích slinivky tak dosahuje 8%. Na pracovištích, které dělají více než 30 operací se mortalita pohybuje mezi 2–4%. Na druhém pólu jsou pak pracoviště, kde zemřeli všichni operovaní. Balzano a kol. publikovali v *British Journal of Surgery* data ukazující, že pokud by všichni italsí pacienti byli operováni ve velkoobjemových centrech, nedošlo by k 50% úmrtí v souvislosti s chirurgickou léčbou (26). Podobná data jsou reportována z celého světa. Z tohoto pohledu je nezbytný požadavek na vytvoření center specializované péče v hepatopankreatobiliární chirurgii, která se budou schopna postarat o všechny nemocné s touto diagnózou.

Závěr

Zhoubné nádory slinivky břišní představují v Čechách z hlediska incidence a mortality velmi závažný problém, který navíc narůstá. Dokud nebude k dispozici spolehlivá metoda včasného zachytu, ideálně ještě v preklinickém stadiu, nezbyvá než maximálně zkrátit čas od diagnózy k zahájení léčby. Pro přesnou diagnózu u většiny nemocných stačí jediné vyšetření, kterým je kvalitně provedené CT vyšetření s pankreatickým protokolem. Na jeho základě lze pacienty stratifikovat k optimálnímu způsobu terapie. Chirurgická léčba nadále zůstává jedinou modalitou, která těmto nemocným dává naději na vyléčení, případně v kombinaci s onkologickou léčbou, naději na prodloužené přežívání. Rozhodující pro osud nemocného jsou čas a pracoviště, které se na tuto problematiku specializuje a je schopno nemocným poskytnout komplexní diagnostiku a terapii.

LITERATURA

- Schott M, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(18):305-312.
- Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2002; 236(2):137-148.
- Walters DM, et al. Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(10):2764-2771.
- Toft J, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol.* 2017;92:17-23.
- Shrikhande SV, et al. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB (Oxford).* 2012;14(10):658-668.
- Bronstein YL, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(3):619-623.
- Kitano M, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut.* 2004;53(6):854-859.
- Legmann P, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(5):1315-1322.
- Katz MH, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg.* 2008;206(5):833-846; discussion 846-848.
- Isaji S, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol.* 2018;18(1):2-11.
- Terasaki F, et al. The preoperative controlling nutritional status (CONUT) score is an independent prognostic marker for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Updates Surg.* 2021;73(1):251-259.
- Scherber PR, et al. Role of biliary drainage before pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: a retrospective study. *Minerva Surg.* 2022;77(6):550-557.
- Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin J Cancer Res.* 2015;27(4):332-348.
- Tol JA, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;156(3):591-600.
- Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2009;11(4):282-289.
- Hartwig W, et al. Outcomes after extended pancreatotomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2016;103(12):1683-1694.
- Jegatheeswaran S, et al. Superior mesenteric artery (SMA) resection during pancreatotomy for malignant disease of the pancreas: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2017;19(6):483-490.
- Petrucciani N, et al. Pancreatectomy combined with multivisceral resection for pancreatic malignancies: is it justified? Results of a systematic review. *HPB (Oxford).* 2018;20(1):3-10.
- Reames BN, et al. Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer: Results of an International Survey of Current Practice. *Ann Surg.* 2021;273(6):1173-1181.
- Bellon E, et al. Pancreatic cancer and liver metastases: state of the art. *Updates Surg.* 2016;68(3):247-251.
- Tachezy M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery.* 2016;160(1):136-144.
- Dusch N, et al. International Study Group of Pancreatic Surgery Definitions for Postpancreatectomy Complications: Applicability at a High-Volume Center. *Scand J Surg.* 2017;106(3):216-223.
- Hackert T, Werner J, Buchler MW. Postoperative pancreatic fistula. *Surgeon.* 2011;9(4):211-217.
- Bassi C, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8-13.
- Kawada H, et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol.* 2019;25(28):3722-3737.
- Balzano G, et al. Modelling centralization of pancreatic surgery in a nationwide analysis. *Br J Surg.* 2020;107(11):1510-1519.