



ПУБЛИКАЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

ФАКТОРЫ РИСКА ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ СВИЩЕЙ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

Саакян М.А.^{1,2*}, Степанян С.А.¹, Габриэлян А.М.³, Петросян А.П.³,
Акунц А.Р.⁴, Саакян А.М.^{1,3}

¹ Кафедра хирургии № 1 Ереванского государственного медицинского университета, Ереван, Армения

² Интервенционный центр университетской больницы Осло – “Риксгоспитале”, Осло, Норвегия

³ Отделение общей и абдоминальной хирургии, медицинского восстановительного центра “АртМед”, Ереван, Армения

⁴ Отделение хирургии медицинского центра “Канакер-Зейтун”, Ереван, Армения

Получена 08/22/2015; принята к печати 08/22/2015

РЕФЕРАТ

Панкреатодуоденальная резекция является основным методом лечения больных со злокачественными новообразованиями периампулярной зоны. Несмотря на накопление опыта по выполнению аналогичных операций, частота послеоперационных осложнений остается высокой (от 30 до 40%). В числе послеоперационных осложнений преобладают панкреатические свищи, приводящие к развитию серьезных заболеваний, продлевающих пребывание больных в стационаре и способствующих увеличению показателя госпитальной смертности и расходов больницы. Для определения факторов риска развития послеоперационных панкреатических свищей был проведен анализ интраоперационных показателей у больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию.

Исследование проводилось среди 79 пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию по поводу доброкачественных и злокачественных новообразований периампулярной зоны

В послеоперационном периоде панкреатические свищи диагностировались у 21 (26,6%) больного, среди которых только у 12 (15,2%) развились клинически проявляющиеся панкреатические свищи (класс В и С). Сравнительный анализ пред- и интраоперационных показателей больных с и без клинически проявляющихся панкреатических свищей не выявил статистически достоверных различий, за исключением случаев стентирования Вирзунгова протока. Последнее достоверно чаще применялось у больных с клинически проявляющимися панкреатическими свищами (33% против 9%; $p=0,04$). В этой группе отмечено значительное увеличение частоты послеоперационных осложнений, релапаротомий и смертности (соответственно $p=0,001$; $0,01$ и $0,001$). Следовательно, средняя продолжительность пребывания в стационаре у данной группы была также высокой, составляя в среднем 22 против 12 ($p=0,001$). По итогам однофакторного анализа, интраоперационная кровопотеря свыше 500 мл, наличие сахарного диабета и стентирование панкреатического протока во время операции являлись прогностическими факторами в развитии клинически проявляющихся панкреатических свищей. Однако при многофакторном регрессионном анализе только интраоперационная кровопотеря свыше 500 мл, как единственный независимый фактор риска, существенно повышала вероятность развития панкреатических свищей (ОШ–5,08; 95% ДИ–1,17-21,98).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: панкреатодуоденальная резекция, панкреатический свищ, осложнения, смертность, кровопотеря.

ВВЕДЕНИЕ

Панкреатодуоденальная резекция является основным лечебным подходом у больных со злокачественными опухолями периампулярной зоны, которая применяется также при доброкачественных периампулярных новообразованиях, требующих хирургического лечения.

Панкреатодуоденальная резекция как показы-

вает опыт, считается сложной операцией с высоким показателем послеоперационных осложнений и смертности. Вместе с тем, усовершенствование методов диагностики опухолей периампулярной зоны, тщательное предоперационное планирование, а также улучшение хирургической техники и предоперационного ведения больных позволили в значительной мере снизить показатели послеоперационной смертности. По данным специализированных центров хирургии показатели смертности после панкреатодуоденальной резекции на сегодняшний день не превышают 5%,

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Interventional Centre, Oslo University Hospital – Rikshospitalet

P.O. Box 4950 Nydalen, N-0424, Oslo, Norway

Tel.: (+47 486 63 546)

E-mail: sahakyan.mushegh@gmail.com

однако, несмотря на снижение частоты послеоперационной смертности, показатели осложнений после операций по-прежнему остаются высокими, достигая 35-40% [House M et al., 2008; Hashimoto D et al., 2014].

Панкреатический анастомоз является ахиллесовой пятой панкреатодуоденальной резекции. Несостоятельность швов анастомоза, вызванная в основном высокой травматичностью ткани железы, приводит к формированию панкреатического свища (ПС), являясь наиболее частым осложнением операций, и встречается у 30% больных. Возникновение ПС является также причиной серьезных послеоперационных осложнений, таких как внутрибрюшной абсцесс, перитонит и аррозионное кровотечение из крупных регионарных сосудов, при которых часто показана повторная операция. Следовательно возникновение ПС значительно влияет на послеоперационное восстановление больных, продлевая продолжительность пребывания в стационаре, а также увеличивая затраты на лечение [Bassi C et al., 2005b; Topal B, 2007; Ramacciato G et al., 2011; Hashimoto D et al., 2014]. Следовательно, профилактика панкреатических свищей на сегодняшний день является одной из первоочередных задач в хирургии поджелудочной железы.

Развитие панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции авторы связывают с влиянием различных пред- и интраоперационных факторов. Однако предложенные хирургические и медикаментозные пути профилактики развития ПС не привели к снижению частоты их развития, в итоге они не превышают 25%, что на сегодняшний день считается приемлемым показателем [Ramacciato G et al., 2011].

Выявление и классификация ПС считалась серьезной проблемой в течение десятилетий. Отсутствие единого подхода привели к значительным расхождениям результатов различных центров, докладывающих о частоте возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции. В итоге эта проблемы была решена посредством консенсуса, по статье Bassi C и соавторов (2005), где авторы установили выявляемость и степень тяжести ПС, наблюдаемых после панкреатических резекций. Согласно существующей системе оценивания панкреатические свищи классифицируются на 3 класса [Bassi C et al., 2005a; Pratt W et al., 2007]:

Класс А – транзиторные или асимптоматические, без клинических симптомов и влияния на нормальное течение послеоперационного пери-

ода, дренажи удаляются в течение 3-х недель.

Класс В – симптоматические, клинически проявляются лихорадкой, ознобом, недомоганием, болями в животе, требуют проведения антибиотикотерапии или подкожного дренирования, дренажи оставляют более 3-х недель.

Класс С – сопровождается тяжелыми осложнениями (сепсис, органная недостаточность и т.д.), включая летальный исход. Все больные подвергаются релапаротомии.

Согласно клинической классификации от Международной рабочей группы по панкреатическим свищам (ISGPF) [Bassi C et al., 2005a] возможно выделить два основных типа послеоперационных панкреатических свищей: транзиторные или бессимптомные (класс А) и клинически проявляющиеся (класс В и С) [Pratt W et al., 2007; Kim W et al., 2011]. Последние являются основной причиной послеоперационной смертности, включающей все случаи летального исхода в течение 100 дней после операции [Strasberg S et al., 2009].

Несмотря на единый подход в отношении диагностики и классификации, согласно ISGPF, причины развития ПС все еще остаются неясными. Таким образом, установление значимости клинически проявляющихся ПС в постоперативном ведении пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию и выявление факторов риска развития свищей, являются важным шагом в решении этой проблемы.

Целью представленной работы является оценка интраоперационных параметров у больных с и без клинически проявляющихся панкреатических свищей после панкреатодуоденальной резекции и определения потенциальных факторов риска их развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проведен среди 79 пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию по поводу опухолей периампулярной зоны в период с 2000 по 2014 гг. в клиниках: “НЦО им. В.А. Фанарджяна” (2000-2003 гг.), МЦ “Сурб Нерсес Мец” (2003-2004 гг.), МЦ “Канакер-Зейтун” (2004-2008 гг.), РМЦ “Армения” (2005-2014 гг.) и МВЦ “Ар-тМед” (2009-2014 гг.).

Начиная с первых послеоперационных суток, у всех больных определялся уровень амилазы в крови и в дренажных выделениях. Абдоминальные дренажи удалялись, когда количество выделений сокращалось до минимальных отметок, а показатели амилазы не превышали пределы относительной нормы (≤ 100 МЕ/л). Диагноз “панкреатиче-

ский свищ” устанавливался согласно критериям ISGPF, в случаях, когда уже с 3-их суток после операции показатели амилазы в дренажных выделениях более чем в 3 раза превышали верхний предел нормального уровня амилазы в крови (>300 МЕ/л).

Больные, включенные в исследование, были подразделены на две группы. Основную группу составили больные с клинически проявляющимися панкреатическими свищами (класс В и С), а контрольную – больные без панкреатических свищей и со свищами класса А, из-за отсутствия у них каких-либо клинических проявлений.

В исследуемых группах проводился сравнительный анализ интраоперационных результатов. Категориальные показатели представлены в числах и процентах, количественные – в медианах и средних арифметических значениях. В сравнительном анализе при распределении количественных данных в пределах нормы использовался двухвыборочный критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для сравнения категориальных показателей использовались критерий соответствия Пирсона и точный тест Фишера. Разность результатов исследования считалась значимой при $p < 0,05$.

Для выявления факторов риска развития панкреатических свищей применялся метод логистической регрессии. Факторы, значимые при однофакторном анализе ($p < 0,1$) включены в многофакторный регрессионный анализ, для выявления независимых прогностических факторов. При многофакторном анализе разность результатов исследования считалась значимой при $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводился с использованием SPSS (версия 16.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 79 больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию по поводу патологий периапулярной зоны, панкреатические свищи наблюда-

лись у 21 (26,6%), среди которых только у 12 развились клинически проявляющиеся панкреатические свищи (табл. 1).

Анализ периоперационных результатов больных в сравниваемых группах приведен в таблице 2. Статистические данные выявили, что по демографическим и клинико-лабораторным показателям, группы незначительно отличались друг от друга, не было выявлено также значительных отличий при сравнении частоты пилоросохранных операций и методики панкреатодигестивных анастомозов, несмотря на то, что в основной группе значительно чаще применялось интраоперационное стентирование Вирзунгова протока ($p=0,04$). Кровопотеря и длительность операции были выше в основной группе, однако разница не достигла статистически значимого уровня ($p=0,058$ и $0,072$, соответственно). В основной группе наблюдались ожидаемо высокий уровень релапаротомии, послеоперационных осложнений и смертности ($p=0,001$; $0,001$ и $0,01$, соответственно). В связи с этим, пребывание в стационаре после панкреатодуоденальной резекции в основной группе также было дольше ($p=0,001$).

Результаты однофакторного анализа предикторов для клинически проявляющихся панкреатических свищей представлены в таблице 3. Предоперационные показатели сахарного диабета были статистически значимыми при ПС (ОШ=6,77; 95% ДИ=0,84-54,3), а интраоперационная кровопотеря свыше 500 мл (ОШ=5,04; 95% ДИ=1,24-20,38) и интраоперационное стентирование Вирзунгова протока (ОШ=5,08; 95% ДИ=1,17-21,98) ассоциировались с развитием ПС после операции.

Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 4. Только интраоперационная кровопотеря свыше 500 мл оказалась независимым прогностическим фактором для клинически проявляющихся панкреатических свищей после панкреатодуоденальных резекций (ОШ=6,31; 95% ДИ=1,1-35,9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие панкреатических свищей остается одной из главных проблем в хирургии поджелудочной железы. Результаты данного исследования подтверждают более высокую смертность ($p=0,01$) и частоту осложнений у больных с клинически проявляющимися панкреатическими свищами (класс В и С), что, безусловно, существенно удлиняет сроки их пребывания в стационаре ($p=0,001$) после операции.

Стандартизация диагностики и методов клас-

ТАБЛИЦА 1.

Частота и степень тяжести панкреатических свищей после панкреатодуоденальной резекции в общей группе больных (n=79)

Класс	Количество (%)
А	9 (11,4%)
В	8 (10,1%)
С	4 (5,1%)
Всего	21 (26,6%)

Таблица 2.

Сравнительный анализ периоперационных результатов у пациентов с и без панкреатических свищей

Переменные	Контрольная группа (n=67)	Основная группа (n=12)	p
Возраст, лет	58,9 (9,8)	58,6 (11,8)	0,92*
Пол, n (%)			0,2
Женский	30 (44,8%)	3 (25%)	
Мужской	37 (55,2%)	9 (75%)	
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 (17,8-41,7)	27,5 (24,7-35,2)	0,34**
Оценка анестезиологического риска по шкале Американской ассоциации анестезиологов, n (%)			0,59
II	20 (29,9%)	2 (16,7%)	
III	38 (56,7%)	9 (75,0%)	
IV	9 (13,4%)	1 (8,3%)	
Больные с сопутствующими патологиями, n (%)	46 (68,6%)	7 (58,3%)	0,49
Количество сопутствующих патологий	2 (1-4)	2 (1-3)	0,69**
Сахарный диабет, n (%)	2 (3,2%)	2 (18,2%)	0,1
Основной диагноз			0,511
Рак поджелудочной железы, n (%)	16 (23,9%)	3 (25%)	
Рак большого дуоденального сосочка, n (%)	31 (46,3%)	7 (58,3%)	
Прочие, n (%)	20 (29,8%)	2 (16,7%)	
Предоперационная потеря веса			0,38
< 6 кг, n (%)	15 (22,4%)	3 (25%)	
6-10 кг, n (%)	20 (29,8%)	6 (50%)	
> 10 кг, n (%)	8 (11,9%)	0 (0%)	
Механическая желтуха, n (%)	40 (63,5%)	8 (72,7%)	0,73
Предоперационные вмешательства, n (%)	9 (14,3%)	2 (18,2%)	0,66
Предоперационный уровень билирубина в крови, мкмоль/л	44,6 (5,2-411,9)	28,6 (7,8-199)	0,64**
Предоперационный уровень прямого билирубина в крови, мкмоль/л	19 (1,5-298,1)	16 (2,1-139,2)	0,65**
Время операции, мин	283 (53,7)	316,6 (23,7)	0,072*
Интраоперационная кровопотеря, мл	500 (200-1200)	650 (300-2300)	0,058**
Гемотрансфузия, n (%)	7 (10,6%)	3 (25%)	0,18
Вид панкреатодуоденальной резекции			1,0
Пилоросохранная операция, n (%)	14 (20,9%)	2 (16,7%)	
Стандартная, n (%)	53 (79,1%)	10 (83,3%)	
Панкреатоеюностомия			0,17
конец в бок	7 (10,4%)	3 (25%)	
конец в конец	60 (89,6%)	9 (75%)	
Дренирование Вирсунгова протока	6 (9%)	4 (33,3%)	0,04
Уровень амилазы на 1-й день после операции, МЕ/л	75,3 (9-855,9)	280,6 (35,6-725,1)	0,17**
Смертность, n (%)	1 (1,5%)	3 (25%)	0,01
Заболеваемость, n (%)	19 (28,4%)	12 (100%)	0,001
Релапаротомии, n (%)	1 (1,5%)	5 (41,7%)	0,001
Постоперативная продолжительность пребывания	12 (7-27)	22 (16-35)	0,001**

ПРИМЕЧАНИЕ: * – значения представлены в виде средних арифметических (\pm стандартное отклонение)
** – значения представлены в виде медианы (межквартильного интервала).

ТАБЛИЦА 3.

Однофакторный регрессионный анализ периоперационных показателей, влияющих на развитие панкреатических свищей после панкреатодуоденальных резекций

Переменные	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст >59, лет	0,65 (0,18-2,26)	0,50
Пол (Мужской)	2,4 (0,6-9,7)	0,21
Индекс массы тела >25 кг/м ²	1,83 (0,52-6,37)	0,34
Оценка анестезиологического риска по шкале Американской ассоциации анестезиологов ≥III	1,66 (0,32-8,48)	0,54
Число сопутствующих патологий >2	1,01 (0,24-4,27)	0,98
Сахарный диабет	6,77 (0,84-54,31)	0,072
Основной диагноз помимо рака поджелудочной железы	0,9 (0,21-3,84)	0,89
Преоперационная потеря веса ≥ 6 кг	1,5 (0,41-5,43)	0,53
Механическая желтуха	1,53 (0,37-6,36)	0,55
Преоперационный уровень амилазы в крови >100 МЕ/л	0,96 (0,15-5,99)	0,96
Мягкая ткань поджелудочной железы	1,80 (0,50-6,39)	0,36
Время операции >285 мин	1,53 (0,44-5,31)	0,5
Интраоперационная кровопотеря >500 мл	5,04 (1,24-20,38)	0,023
Гемотрансфузия	2,81 (0,61-12,89)	0,18
Пилоросохраняющая/стандартная панкреатодуоденальная резекция	1,32 (0,26-6,73)	0,73
Панкреатический анастомоз (конец в бок)	0,35 (0,76-1,60)	0,17
Стентирование Вирзунгова протока	5,08 (1,17-21,98)	0,03
Уровень амилазы на 1-й день после операции >83,8 МЕ/л	2,23 (0,5-9,83)	0,29**

сификации ISGPF [Bassi C et al., 2005a; Pratt W et al., 2007] способствовали более целенаправленному поиску возможных факторов риска и механизмов развития ПС. В качестве возможных причин авторы рассматривали как пред-, так и интраоперационные параметры [House M et al., 2008; Pratt W et al., 2008; Ramacciato G et al., 2011; Cloyd J et al., 2014; El Nakeeb A et al., 2014; Hashimoto D et al., 2014]. В частности, Cloyd J.M. с соавторами (2014) отмечали связь между преоперационным повышением уровня амилазы в крови и развитием панкреатических свищей. El Nakeeb A и соавторы (2014) докладывали о частых случаях ПС у больных с избыточной массой

тела (ИМТ>25). Однако результаты данного исследования не выявили связи между преоперационными параметрами и частотой панкреатических свищей. Только сопутствующий сахарный диабет при однофакторном анализе был связан с развитием ПС, но не имел существенного значения по итогам многофакторного анализа (p=0,094).

Многие авторы отмечают значительное снижение частоты ПС при твердой поджелудочной железе как результат фиброза, объясняя это пониженной экзокринной активностью железы и надежностью сформированного панкреатического анастомоза. Мягкая консистенция железы, наоборот, считается фактором риска в развитии ПС [Lin J et al., 2004; El Nakeeb A et al., 2013; Ridolfi C et al., 2014]. Рак поджелудочной железы, приводящий к хронической обструкции Вирзунгова протока и частым случаям вторичного панкреатита, по мнению авторов, связан с небольшим риском развития ПС, однако он возрастает в случае других злокачественных заболеваний периапулярной зоны [Lin J et al., 2004; de Castro S et al., 2005; Pratt W et al., 2008; Cloyd J et al., 2014]. Тем не менее, результаты данного исследования не выявили существенного влияния гистологического диагноза и состояния железы на развитие панкреатических свищей.

ТАБЛИЦА 4.

Анализ периоперационных показателей для клинически проявляющихся панкреатических свищей

Переменные	Многофакторный OR (95% CI)	p
Сахарный диабет	0,12 (0,01-1,44)	0,094
Стентирование Вирзунгова протока	0,32 (0,06-1,68)	0,18
Интраоперационная кровопотеря >500 мл	6,31 (1,1-35,9)	0,038

В литературе большое значение в снижении частоты несостоятельности панкреатического анастомоза придается способам формирования панкреатодигестивных соустьев. По итогам рандомизированного исследования Figueras J. И соавторов (2013) выявлено о существенном сокращении случаев ПС при формировании панкреато-желудочного анастомоза по сравнению с панкреато-кишечным (11% против 33%). Тем не менее, большинство последующих работ не нашли значительных различий между двумя методиками в плане частоты развития ПС [Bassi C et al., 2005b; Duffas J et al., 2005; Wente M et al., 2007]. Некоторые авторы предлагают применять интраоперационное стентирование Вирзунгова протока для облегчения формирования панкреатического соустья и снижения давления панкреатического сока на панкреато-еюнальный анастомоз [Wang S et al., 2013]. Однако, в проспективном рандомизированном исследовании Winter J.M. и соавторов (2006) нет подтверждений о преимуществе данного подхода. По результатам этого исследования становится очевидным, что объем операции и тип анастомоза не связаны с частотой ПС, а интраоперационное стентирование Вирзунгова протока приводит к увеличению случаев развития свищей, хотя при многофакторном анализе это связь статистически недостоверна.

Pratt W.B. и соавторы (2008) докладывали о том, что интраоперационная кровопотеря, превышающая 1 л почти в 9 раз повышает риск разви-

тия ПС. Другие авторы также отмечали связь между кровопотерей и риском развития свищей [Lin J et al., 2004; Cheng Q et al., 2007]. Многофакторный регрессионный анализ нашего материала показал, что интраоперационная кровопотеря является единственным независимым прогностическим фактором, который связан с развитием панкреатических свищей после панкреатодуоденальной резекции. Согласно результатам, интраоперационная кровопотеря свыше 500 мл повышает риск развития ПС более чем в 6 раз. Мы полагаем, что ухудшение кровоснабжения в области панкреатического соустья, из-за локальной ишемии, способствует замедлению репаративных процессов, приводя к несостоятельности анастомоза и развитию ПС. Тем не менее, механизмы повышения частоты свищей при увеличении интраоперационной кровопотери остаются не до конца изученными.

Результаты данного исследования показывают, что интраоперационная кровопотеря свыше 500 мл является прогностическим фактором развития панкреатических свищей после панкреатодуоденальной резекции. Накопление опыта по проведению этих операции и контроль гемостаза могут способствовать снижению частоты ПС. Для выявления других возможных факторов риска развития панкреатических свищей необходимы дальнейшие исследования в специализированных центрах с большим опытом выполнения панкреатодуоденальных резекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo CJ, Izbicke JR., et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005a; 138(1): 8-13.
2. Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N., et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg*. 2005b; 242(6): 767-771.
3. Cheng Q, Zhang B, Zhang Y, Jiang X, Zhang B, Yi B., et al. Predictive factors for complications after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res*. 2007; 139(1): 22-29.
4. Cloyd JM, Kastenberg ZJ, Visser BC, Poultsides GA, Norton JA. Postoperative serum amylase predicts pancreatic fistula formation following pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2014; 18(2): 348-353.
5. De Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Ober-top H, Gouma DJ. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2005; 92(9): 1117-1123.
6. Duffas JP, Suc B, Msika S, Fournanier G, Muscari F, Hay JM., et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreaticogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2005; 189(6): 720-729.

7. *El Nakeeb A, Hamed H, Shehta A, Askr W, El Dosoky M, Said R, Abdallah T.* Impact of obesity on surgical outcomes post-pancreaticoduodenectomy: a case-control study. *Int J Surg.* 2014; 12(5): 488-493.
8. *El Nakeeb A, Salah T, Sultan A, El Hemaly M, Askr W, Ezzat H., et al.* Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, clinical predictors, and management (single center experience). *World J Surg.* 2013; 37(6): 1405-1418.
9. *Figueras J, Sabater L, Planellas P, Munoz-Forner E, Lopez-Ben S, Falgueras L., et al.* Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2013; 100(12): 1597-1605.
10. *Hashimoto D, Chikamoto A, Ohmuraya M, Hirota M, Baba H.* Pancreaticodigestive anastomosis and the postoperative management strategies to prevent postoperative pancreatic fistula formation after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today.* 2014; 44(7): 1207-1213.
11. *House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, Sharma R, Winston CB, Protic M., et al.* Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(2): 270-278.
12. *Kim WS, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Kim MJ, Song SC, Lee HG, You DD.* Clinical validation of the ISGPF classification and the risk factors of pancreatic fistula formation following duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy by one surgeon at a single center. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(12): 2187-2192.
13. *Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD.* Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8(8): 951-959.
14. *Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM Jr.* Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg.* 2008; 32(3): 419-428.
15. *Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr.* Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg.* 2007; 245(3): 443-451.
16. *Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Nigri GR, Kazemi A, Muroli M., et al.* Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review. *Am Surg.* 2011; 77(3): 257-269.
17. *Ridolfi C, Angiolini MR, Gavazzi F, Spaggiari P, Tinti MC, Uccelli F., et al.* Morphohistological features of pancreatic stump are the main determinant of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *BioMed Res Int.* 2014; 2014:641239: 8.
18. *Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG.* The accordion severity grading system of surgical complications. *Ann Surg.* 2009; 250(2): 177-186.
19. *Topal B, Peeters G, Vandeweyer H, Aerts R, Penninckx F.* Hospital cost-categories of pancreaticoduodenectomy. *Acta Chir Belg.* 2007; 107(4): 373-377.
20. *Wang S, Wang X, Li L, Dai H, Han J.* Association of preoperative obstructive jaundice with postoperative infectious complications following pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60(126): 1274-1279.
21. *Wente MN, Shrikhande SV, Müller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H, Büchler MW.* Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2007; 193(2): 171-183.
22. *Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Chang DC, Riall TS, Schulick RD., et al.* Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10(9): 1280-1290.