

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS AKADEMIJA

Medicinos fakultetas

Chirurgijos klinika

Valdonė Kolaitytė

**KASOS LATAKO FISTULIŲ IŠSIVYSTYMO PO KASOS REZEKCINIŲ
OPERACIJŲ DAŽNIO IR
RIZIKOS FAKTORIŲ TYRIMAS**

Medicinos vientisųjų studijų programos

Baigiamasis magistro mokslinis darbas

Mokslinis vadovas: dr. Tomas Vanagas

Kalbą redagavo: mokytoja ekspertė Viltautė Kazlauskienė

Kaunas, 2018

TURINYS

1.	<i>SANTRAUKA (LIETUVIŠKAI)</i>	3
2.	<i>SUMMARY</i>	4
3.	<i>PADĖKA</i>	5
4.	<i>INTERESŲ KONFLIKTAS</i>	5
7.	<i>SĄVOKOS</i>	7
8.	<i>ĮVADAS</i>	8
9.	<i>DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI</i>	9
9.1.	<i>Darbo tikslas:</i>	9
9.2.	<i>Darbo uždaviniai:</i>	9
10.	<i>LITERATŪROS APŽVALGA</i>	10
10.2.	<i>POKF rizikos veiksnių apžvalga</i>	14
10.2.1.	<i>POKF rizikos veiksniai ir patofiziologiniai mechanizmai</i>	14
10.2.2.1.	<i>Paciento amžiaus ir lyties įtaka POKF</i>	15
10.2.2.2.	<i>Paciento kūno masės indekso ir kūno paviršiaus ploto įtaka POKF</i>	16
10.2.3.	<i>Su pagrindine patologija susiję rizikos veiksniai</i>	17
10.2.4.	<i>Su gydymu susiję rizikos veiksniai</i>	18
10.3.	<i>POKF išsivystymo rizikos standartizuotas vertinimas</i>	20
10.4.	<i>POKF prevencinių priemonių pritaikymo galimybės</i>	21
10.5.	<i>POKF gydymo taktika</i>	22
10.6.	<i>Apibendrinimas</i>	24
11.	<i>TYRIMO METODIKA IR METODAI</i>	26
12.	<i>REZULTATAI</i>	29
12.1.	<i>Bendri tiriamųjų duomenys</i>	29
12.2.	<i>Operacijų duomenys</i>	31
12.3.	<i>Pacientai, kuriems pooperaciniu laikotarpiu išsivystė POKF</i>	35
13.	<i>REZULTATŲ APTARIMAS</i>	43
14.	<i>IŠVADOS</i>	46
15.	<i>PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS</i>	46
16.	<i>LITERATŪROS SĄRAŠAS</i>	47

1. SANTRAUKA (LIETUVIŠKAI)

Valdonė Kolaitytė

KASOS LATAKO FISTULIŲ IŠSIVYSTYMO PO KASOS REZEKCINIŲ OPERACIJŲ DAŽNIO IR RIZIKOS FAKTORIŲ TYRIMAS

Tyrimo tikslas Įvertinti pooperacinių kasos fistulių po kasos rezekcinių operacijų dažnį ir klinikinę klasę bei vertinti galimus rizikos veiksnius, susijusius su šios komplikacijos išsivystymu. **Uždaviniai.** Nustatyti pooperacinių kaso fistulių (POKF) dažnį ir klinikinę klasę pagal ISGPS klasifikaciją, įvertinti tiriamųjų rizikos veiksnius (RV) ir jų įtaką POKF išsivystymui bei POKF rizikos vertinimo skalės jautrumą ir specifiškumą. **Metodai.** Retrospektyviame tyrime analizuoti 339 pacientų, kuriems 2008-2017 m. LSMUL KK Chirurgijos klinikoje buvo atliktos kasos rezekcinės operacijos, duomenys. Remiantis 2016 m. ISGPS POKF diagnostiniais kriterijais, pacientams retrospektyviai nustatyta kiek kasos fistulių išsivystė. Vertinti POKF RV, susiję su pacientu, patologija ir gydymu. Standartizuota rizika vertinta taikant Fistulės rizikos skalę (FRS). Prognostiniai veiksniai tirti atliekant vienmatę ir daugiamatę analizę. **Tyrimo rezultatai** Didžiajai daliai pacientų kasos rezekcija buvo atlikta dėl kasos naviko (45,3%), lėtinio pankreatito (23,8%), *p. Vateri* naviko (16,07%). Vidutinis *ductus pancreaticus* plotis buvo 4,23 (2,967) mm ir lyginant jį tarp grupių buvo nustatyta reikšmingų skirtumų ($p=0,018$). Kasos navikų ir lėtinio pankreatito atveju dažniau stebėta kieta kasos konsistencija. Biocheminis nutekėjimas diagnozuotas (20 (5,89%) pacientų. B klasės POKF nustatyta 31 (9,14%), C klasės POKF – 10 (2,95%) pacientų. Univariacinė analizė atskleidė, kad pacientų amžius, lytis, serumo bendro bilirubino koncentracija, ikioperacinė geltos trukmė, operacijos tipas, operacijos metu netekto ir perpilto kraujo kiekis reikšmingos įtakos POKF išsivystymui neturėjo. ASA klasė, pagrindinė diagnozė, histologinis tipas, pagrindinio kasos latako diametras, kasos konsistencija, operacijos trukmė reikšmingai siejosi su POKF išsivystymo rizika. FRS skalės įvertinimas nurodė, kad AUC buvo 0,776 (95% PI 0,700 – 0,852, $p<0,001$). Optimali slenkstinė balo riba – 2,50 b. (jautrumas – 75,9%, specifiškumas - 69,0%). **Išvados.** Dažniausios patologijos, dėl kurių taikytas chirurginis gydymas – lėtinis pankreatitas, kasos navikai ir *Papilla Vateri* navikai. POKF dažnis siekė 12,09 %. Didžioji dalis fistulių priklausė B klasės POKF (9,14%), kurių pagrindiniai diagnostiniai kriterijai —drenavimo procedūros bei infekcijos požymiai. 2,95% atvejais nustatytos C klasės POKF, kurios dažniausiai diagnozuotos dėl pakartotinių operacijų. POKF išsivystymo rizika buvo didesnė esant minkštai kasos konsistencijai, siauram pagrindiniam kasos lataku, esant *P. Vateri* navikui bei esant ilgesnei operacijos trukmei. FRS yra potencialiai naudinga, kliniškai pritaikoma prognozuojant POKF riziką. Esant didesniai nei 2,5 balų įverčiui, POKF rizika reikšmingai didėja. **Rekomendacijos.** POKF riziką rekomenduotina vertinti standartizuotai – taikant FRS. Esant galimai POKF rizikai reikėtų spręsti dėl fistulės prevencinių priemonių.

2. SUMMARY

Valdone Kolaityte

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF POSTOPERATIVE PANCREATIC FISTULAE FREQUENCY AND RISK FACTORS

Aim. To evaluate the frequency and grade of postoperative pancreatic fistulas and determine the risk factors predisposing the development of this complication. **Objectives.** To identify the frequency of postoperative pancreatic fistulas (POPF) and their clinical grade, to analyse the POPF risk factors (RF), to assess the specificity and sensitivity of the Fistula Risk Score (FRS) in identifying possible POPF development risk. **Methods.** A retrospective analysis of medical data of 339 patient's, whom pancreatic resections performed between 2008-2017 at the LUHS Kaunas Clinics, Surgery Clinic, was performed. The diagnosis of POPF grade was made based on the ISGPS criteria set in 2016. The most common patient, disease and treatment related RF for POPF development were chosen based on the current literature. Evaluation of POPF risk was undertaken using the FRS. For identification of POPF predictive RF univariate and multivariate analyses were performed. **Results** Majority of the patients presented with pancreatic cancer (45,3%), chronic pancreatitis (23,8%), *Papilla Vateri* cancer (16,07%). The average diameter of main pancreatic duct was 4,23 (2,967) mm and it was significantly different among diagnostic groups ($p=0.018$). Pancreatic cancer and chronic pancreatitis were significantly associated with hard pancreatic texture. Based on ISGPS criteria biochemical leak was identified in 20 (5,89 %) cases, clinically significant POPF was diagnosed in 41 (12,09%) of cases. Grade B POPF was diagnosed for 31 (9,14%) patients, grade C POPF was diagnosed in 10 (2,95%) of the cases. Univariate analysis revealed that ASA, main pathology, histological type of the disease, narrow pancreatic duct diameter, soft pancreatic texture and longer surgeries were associated with higher risk of POPF. FRS had AUC of 0,776 (95% PI 0,700 – 0,852. Optimal cut-off value was identified as score 2,50 points (sensitivity - 75,9%, specificity - 69,0%). **Conclusions.** Most common pathologies requiring surgeries were chronic pancreatitis, pancreatic malignancy, *Papilla Vateri* neoplasms. POPF was diagnosed in 12,09 % of cases. The most common criteria for the diagnosis of grade B POPF (9,14%) were drainage interventions or infections related to POPF. Main criterion for C grade POPF (2,95%) was reoperation due to POPF related complications. The risk for POPF increased in cases of longer surgeries, soft pancreatic tissue, narrow main pancreatic duct and with diagnosis of *P. Vateri* malignancies. In case of score 2,5 or more the risk of POPF significantly increases. **Recommendations.** FRS is potentially and effective tool which could be applied in practice when making clinical decisions in regards to POPF preventative measures.

3. PADĖKA

Dėkoju baigiamojo magistro darbo moksliniam vadovui dr. Tomui Vanagai už nuoširdų darbą ir skirtą laiką konsultuojant darbo rengimo klausimais. Taip pat dėkoju lietuvių kalbos mokytojai ekspertei Viltai Kazlauskienei už skirtą laiką, išsamų darbo gramatikos ir kalbos kultūros įvertinimą bei patarimus.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Interesų konflikto nėra.

5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Tyrimui atlikti gautas LSMU Bioetikos centro leidimas. Leidimo Nr. BEC-MF-341.

6. SANTRUMPOS

ALT - alanininė transaminazė

ASA klasė – (angl. *American Society of Anesthesiologists*) Amerikos anesteziologų draugijos fizinės būklės įvertinimo klasė

AST - asparagininė transaminazė

BSA – (angl. *body surface area (BSA)*) kūno paviršiaus plotas

EM – enterinė mityba

EMT – eritrocitų masės transfuzija

FRS – (angl. *The Fistula Risk Score (FRS)*) Fistulės rizikos skalė

ISGPF (angl. *International Study Group of Pancreatic Fistula*) – Tarptautinė kasos fistulių tyrimų grupė

ISPGS (angl. *International Study Group of Pancreatic Surgery*) - Tarptautinė kasos operacijų tyrimų grupė

KMI – (angl. *Body mass index (BMI)*) kūno masės indeksas

n – tiriamųjų skaičius

p – stebimas reikšmingumo lygmuo

PDR - Pankreatoduodeninė rezekcija

PG - pankreatikogastrostomija

PI - pasikliautinis intervalas

PJ - pankreatikojejunostomija

POD – pooperacinė diena

POKF (angl. *Postoperative pancreatic fistula (POPF)*) – Pooperacinė kasos fistulė (angl. *Postoperative pancreatic fistula*)

PPPDR - (angl. *Pylorus Preserving Pancreatoduodenectomy (PPPD)*) - Prievaltį išsauganti pankreatoduodeninė rezekcija

RPD – (lot. *resectio pancreatis distalis*) – distalinė kasos rezekcija

RPM – (lot. *resectio pancreatis mediana*) – centrinė kasos rezekcija

ŠF - šarminė fosfatazė

SN – vidutinis kvadratinis (standartinis) nuokrypis

SPA – (angl. *Stago protrombin assay*) – protrombino laikas

ŠS – Šansų santykis

7. SĄVOKOS

Fistulės rizikos skalė (FRS) –

Callery *et. al* tyrėjų grupės sukurta skalė, kurioje vertinami 4 veiksniai – kasos konsistencija, pagrindinio kasos latako diametras, operacijos metu netekto kraujo kiekis bei pagrindinė patologija. Kiekvienas iš šių veiksnių pagal jų požymį yra įvertinamas balais ir pacientai pagal balų įvertį atitinkamai patenka į tam tikros rizikos grupę. FRS taikymo tikslas – nuspėti POKF išsivystymą.

Pooperacinė kasos fistulė
POKF (*POPF* angl.) –

Nenatūrali jungtis tarp kasos latako epitelio ir kito epitelio padengto paviršiaus, per kurią skiriasi kasos gaminamas skystis su gausia fermentų koncentracija. Pagal klinikinį sudėtingumą POKF skirstoma į B ir C laipsnius. Diagnostiniai šios komplikacijos kriterijai nustatyti ISGPS ir apžvelgti šio darbo literatūros analizės skiltyje.

8. ĮVADAS

Kasos ir periampulinės srities gerybinės bei piktybinės ligos yra keliančios iššūkį tiek klinikiniu, tiek diagnostikos aspektu [1]. Tinkamas ir savalaikis ligos simptomų atpažinimas ir reikiamos gydymo taktikos parinkimas reikšmingai nulemia pacientų sergamumą ir mirštamumą [1]. Nepaisant akivaizdaus progreso kasos chirurgijoje, pooperacinis sergamumas vis dar siekia 40 – 50 proc [2–4]. Dažniausiai pasitaikančios kasos rezekcinių operacijų komplikacijos - sulėtėjusi skrandžio evakuacija, pooperacinis kraujavimas ir pooperacinės kasos fistulės (POKF) (angl. *postoperative pancreatic fistula* - POPF) [5,6]. Net ir didelę operacijų patirtį turinčiose ligoninėse POKF yra viena dažniausių ir pavojingiausių komplikacijų, kurios dažnis varijuoja tarp 3 – 45 proc. [7]. Manoma, kad tai gali būti susiję tiek su skirtingų centrų turima patirtimi, tiek su skirtingu POKF apibrėžimu ir diagnostiniais kriterijais. 2016 metais *ISGPS* (angl. *International Study Group on Pancreatic Surgery*) pateikė naujausias POKF ir jų klasių sąvokas. POKF apibrėžimas išliko tas pats, tačiau nuspręsta, kad POKF diagnozuojama tik tada, kai fistulė yra kliniškai reikšminga (stebima neįprasta, komplikuota pooperacinė eiga, reikalaujanti medicininės ar instrumentinės – chirurginės intervencijos) ir patvirtinama biocheminiu skysčio iš dreno tyrimu trečią arba vėlesnę pooperacinę parą. Yra tiriamas skystis, besiskiriantis per operacijos metu išvestą dreną, ir šio skysčio tyrimo rezultatuose amilazės kiekis turi būti 3 kartus didesnis už normalų serumo amilazės kiekį [7].

POKF diagnostikos ir gydymo prasme gana svarbu įvertinti galimą paciento riziką POKF išsivystymui, nes tai gali būti naudinga taikant įvairias prevencines priemones – skiriant medikamentus ar atliekant tam tikras chirurgines manipuliacijas. Skirtinguose moksliniuose tyrimuose yra nagrinėjami įvairūs su POKF išsivystymu susiję rizikos veiksniai, kuriuos galima suskirstyti į su pacientu, su pagrindine patologija ir su gydymu susijusius rizikos veiksnius. Dažniausiai literatūros šaltiniuose yra minima – lytis, amžius, kūno masės indeksas, priešoperacinė gelta arba jos trukmė, intraoperacinis nukraujavimas, operacijos laikas, kasos konsistencija, kasos latako plotis, jo jungties tipas, pagrindinė liga [5,6,8]. Standartizuotas rizikos veiksnių vertinimas gali būti naudingas selektyviai didesnės rizikos pacientų grupėms, taikant POKF prevencines priemones. Tai padėtų pacientams užtikrinti, kad gydymas ir prevencinės priemonės yra taikomi tinkamai įvertinant pacientų žalos ir naudos santykį. Viena iš labiausiai ištirtinėtų skalių, padedančių standartizuoti pacientų riziką, – Fistulės rizikos skalė (FRS). Autoriai teigia, jog ši skalė, yra tinkama prognozuoti POKF išsivystymo riziką ir pritaikytina tiek praktikoje, tiek tyrimuose [9]. Skalėje vertinami pagrindiniai su POKF išsivystymu susiję rizikos veiksniai: pagrindinė patologija, pagrindinio kasos latako diametras, kasos konsistencija ir operacijos metu netekto kraujo kiekis [10].

Šiuo atliktu tyrimu siekėme išsiaiškinti kliniškai reikšmingų POKF dažnį LSMUL KK gydytiems pacientams po kasos rezekcinių operacijų ir nustatyti FRS pritaikymo praktikoje galimybes.

9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

9.1. Darbo tikslas:

Įvertinti pooperacinių kasos fistulių po kasos rezekcinių operacijų dažnį ir klinikinę klasę bei vertinti galimus rizikos veiksnius, susijusius su šios komplikacijos išsivystymu.

9.2. Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti pooperacinių kasos fistulių dažnį ir klinikinę klasę remiantis *ISGPS* (angl. *International Study Group of Pancreatic Surgery*) klasifikacija.
2. Įvertinti tiriamųjų grupės rizikos veiksnius ir jų įtaką POKF išsivystymui.
3. Nustatyti klinikinės rizikos vertinimo skalės prognostinę vertę, prognozuojant galimą POKF išsivystymo riziką.

10. LITERATŪROS APŽVALGA

10.1. Pooperacinės kasos fistulės ir jų svarba kasos chirurgijoje

Kasos ir periampulinės srities gerybinės ir piktybinės ligos sudaro kliniškai ir diagnostiškai sudėtingų ligų grupę, kuriai tinkamas gydymo metodų parinkimas turi reikšmingos įtakos pacientų sergamumui ir mirštamumui [1]. Kasos vėžys yra vienas iš vienuolikos pasaulyje dažniausiai diagnozuojamų vėžių tipų, daugiausiai paplitęs išsivysčiusiose šalyse ir susijęs su blogu (< 5%) 5 metų išgyvenamumu [11]. Kasos navikų vėlyva diagnostika nulemia, kad tik 10 - 20 % pacientų yra galimas chirurginis gydymas [1,12].

Chirurginis gydymas gali būti taikomas esant ne tik periampuliniam ar kasos vėžiui, bet ir gerybiniams navikams, turintiems piktybinį potencialą, bei lėtiniam pankreatitui [1]. Operacijos pasirinkimas priklauso nuo darinio lokalizacijos. Operacijos yra skirstomos į proksimalinę kasos rezekciją (pankreatoduodeninę rezekcija (PDR), kuri gali būti klasikinė PDR (*Whipple*) ir *pylorus* išsauganti PDR (PPDR)), į centrinę kasos rezekciją, distalinę kasos rezekciją (su splenektomija arba išsaugant blužnį), pankreatoduodenektomiją (PDE), kasos naviko enukleaciją. Operacijos gali būti atliekamos atviru ar laparoskopiniu būdu [13].

Nepaisant didelės pažangos, pasiektos nuo pirmųjų pilnų rezekcinių kasos ir dvylikapirštės žarnos rezekcinių operacijų, atliktų Kausch 1912 metais ir AO Whipple 1935-40 metais, kasos rezekcijos išlieka vienomis sudėtingiausių ir daug techninių įgūdžių reikalaujančių intervencijų [5,14,15]. Geresniems operacijų rezultatams įtakos turėjo tobulėjanti operacinė technika, perioperacinė pacientų priežiūra [8–10]. Kai kuriose šalyse, centralizavus kasos chirurgiją ekspertiniuose centruose, buvo padidintas vienoje ligoninėje atliekamų operacijų skaičius ir taip reikšmingai sumažėjo sergamumas ir mirštamumas po šių operacijų. Taip pat buvo pastebėta reikšminga centralizavimo įtaka ilgalaikiam išgyvenamumui po gydymo [7,16,17]. Mirštamumas, kai kurių autorių duomenimis, sumažėjo iki 1.4 – 5 % [15]. Tačiau nepaisant akivaizdaus teigiamo pokyčio kasos chirurgijoje, pooperacinis sergamumas vis dar siekia 40 – 50 % [2–4].

Dažniausiai pasitaikančios pankreatoduodeninės rezekcijos pooperacinės komplikacijos yra sulėtėjusi skrandžio evakuacija, pooperacinis kraujavimas ir dažniausia bei daugiausiai iššūkių kelianti komplikacija – pooperacinės kasos fistulės (POKF) (angl. *postoperative pancreatic fistula* - POPF) [5,6]. Net ir didelę operacijų patirtį turinčiose ligoninėse POKF yra viena pavojingiausių komplikacijų. Jos dažnis varijuoja tarp 3 – 45 % [7].

Iki 2004 metų pooperacinės kasos fistulės apibrėžimas skyrėsi ne tik skirtingose šalyse, bet ir tarp kai kurių šalių ligoninių [18]. Tai nulėmė, kad dėl skirtingų sąvokų taikymo dauguma atliekamų tyrimų rezultatai buvo nepalyginami [18]. Nuo 2005 metų Tarptautinė kasos fistulių tyrimo grupė (angl.

International Study Group on Pancreatic Fistula Definition- ISGPF, vėliau pervadinta ISGPS (angl. *International Study Group on Pancreatic Surgery*) nustatė kasos fistulės apibrėžimą ir klasifikaciją – tai, kas galėtų būti taikoma tarptautiniu mastu [18]. 2005 metų ISGPF apibrėžiant terminą pooperacine kasos fistule buvo laikoma nenatūrali jungtis tarp kasos latako epitelio ir kito epitelio padengto paviršiaus. Tai jungtis, per kurią skiriasi kasos gaminamas skystis su gausia fermentų koncentracija. Taip pat buvo aprašyta POKF klasifikacija, kuri POKF pagal klinikinį sudėtingumą skirsto į A, B ir C laipsnius [18]. ISGPF publikuotas straipsnis pasižymėjo dideliu citavimų indeksu [7]. ISGPF duomenimis iki 2015 metų, apibrėžimas ir klasifikacija cituoti 1703 kartus ir buvo pritaikyti daugiau nei 320 000 pacientų tyrimams [18]. ISGPF grupės pateikta apžvalga nurodė, kad POKF apibrėžimą ir klasifikaciją nurodantis straipsnis buvo vienu iš daugiausiai cituojamų kasos chirurgijos srityje ir užėmė 15 vietą tarp visų laikų daugiausiai cituojamų straipsnių pilvo chirurgijos srityje [7]. Tačiau nepaisant didelio pasisekimo, po Heidelbergo mokslininkų grupės pateiktų tyrimų išvadų, kitų tyrėjų klausimų, iškeltų straipsnių diskusijų skiltyse, atsirado būtinybė ISGPS susitikimuose ir diskusijose koreguoti 2005m. ISGPF apibrėžimus [7].

2016 metais ISGPS (angl. *International Study Group on Pancreatic Surgery*) pakoregavo sąvokas. POKF apibrėžimas išliko tas pats, tačiau nuspręsta, kad POKF diagnozuojama tik tada, kai fistulė yra kliniškai reikšminga (stebima neįprasta, komplikuota pooperacinė eiga, reikalaujanti medicininės ar instrumentinės – chirurginės intervencijos) ir patvirtinama biocheminiu skysčio iš dreno tyrimu trečią arba vėlesnę pooperacinę parą. Yra tiriamas skystis, besiskiriantis per operacijos metu išvestą dreną, ir šio skysčio amilazės kiekis turi būti 3 kartus didesnis už normalų serumo amilazės kiekį [7]. Jei fistulė nėra kliniškai reikšminga, tai padidėjęs amilazės kiekis skystyje neturėtų būti įvardinamas kaip POKF, o laikomas tik „biochemine fistule“, nes ši būklė neturi įtakos įprastai paciento pooperacinei ligos eigai. Taigi, iki šiol A laipsnio POKF vadinta komplikacija nuo šiol yra vadinama „biochemine fistule“ ir nėra laikoma pooperacine komplikacija[7].

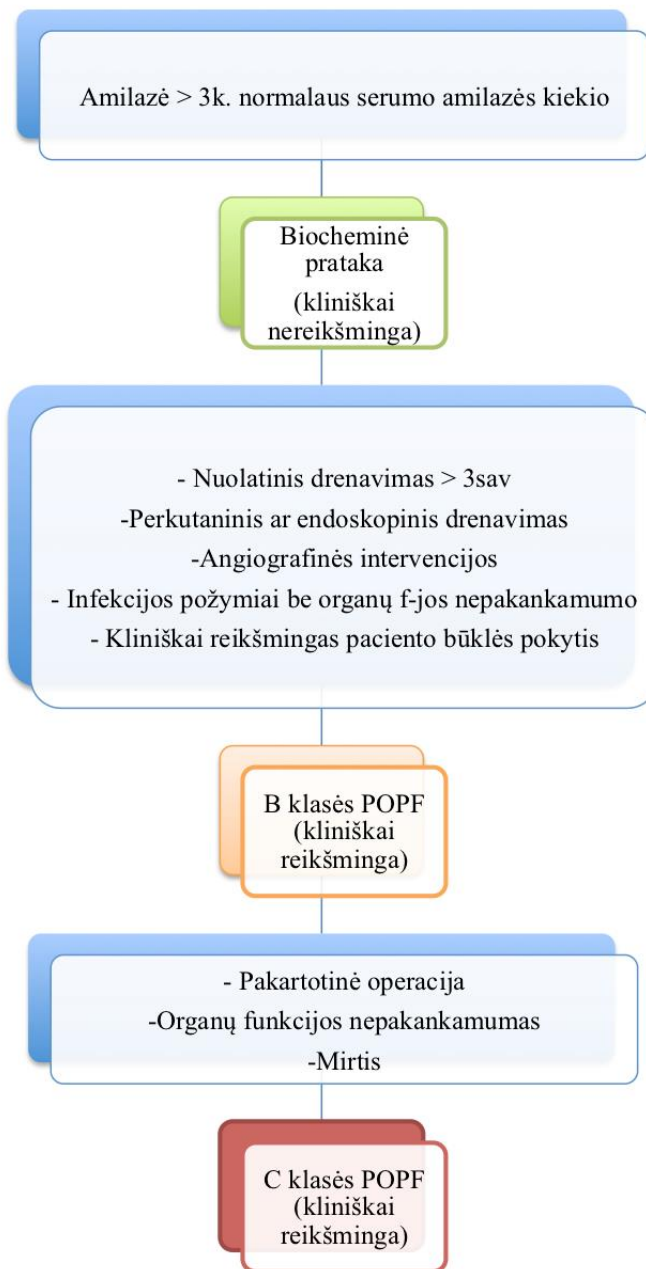
Kliniškai reikšmingą POKF galima įtarti esant pakitusiai pooperacinei ligos eigai. Kliniškai reikšmingos POKF yra skirstomos į B ir C klases. **B klasės POKF** pasižymi tuo, kad paciento pooperacinė eiga būna komplikuota ir reikalauja gydymo taktikos keitimo. Klinikiniai požymiai, skiriantys B klasę nuo A: ilgas nepertraukiamas drenažas (>21 d. arba > 3sav.), dėl nepakankamo drenažo atsiradęs poreikis operacijos metu paliktus drenus pakeisti perkutaniniu ar endoskopiniu būdu įvestais drenais, kraujavimui stabdyti reikalingos angiografinės intervencijos, infekcijos požymiai be organų funkcijos nepakankamumo. **C klasės POKF** dažniausiai traktuojama tuomet, kai progresuojant B klasės POKF, pasireiškia organų funkcijos nepakankamumas, pacientui reikalinga pakartotinė operacija arba pacientas miršta dėl su POKF susijusių komplikacijų. Pooperacinis organų funkcijos nepakankamumas šioje klasifikacijoje apibūdinamas kaip hemodializės, dirbtinės plaučių ventiliacijos

ar inotropinių vaistų vartojimo >24 val poreikis esant inkstų, kvėpavimo ar širdies nepakankamumo požymiams [7]. Klasifikacijos atnaujinta sistema pateikta schemose (Lentelė 1., 1 pav.)

Lentelė 1. Koreguota 2016 m. ISGPS POKF klasifikacija. Remiantis šaltiniu [7].

Požymis	Kliniškai nereikšminga	Kliniškai reikšmingos POKF	
	Biocheminė fistulė (nėra fistulės)	B klasės POKF	C klasės POKF
Padidėjęs amilazės aktyvumas > 3k. nuo normalaus serumo amilazės kiekio	+	+	+
Tęstinis peripankreatinis drenavimas (> 3 sav.)		+	+
Kliniškai reikšmingas paciento būklės pokytis*		+	+
Perkutaninės ar endoskopinės drenavimo procedūros		+	+
Angiografinės intervencijos		+	+
Pakartotinės operacijos dėl POKF			+
Infekcijos požymiai, susiję su POKF		+ (be organų f-jos nepakankamumo)	+ (esant organų funkcijos nepakankamumui)
Su POKF susijęs organų funkcijos nepakankamumas**			+
Su POKF susijusi mirtis			+

*ilgnesė hospitalizacijos arba gydymo intensyvios terapijos skyriuje trukmė, medikamentų ar kitų produktų skyrimas, kraujo perpylimai, eritrocitų masės transfuzija, somatostatino ar jo analogų skyrimas ar kita. **organų funkcijos nepakankamumas apibūdinamas kaip reintubacija, hemodializės arba inotropų poreikis > 24h.



1 pav. Pagalbinė ISGPS sukurta priemonė, padedanti nustatyti POPF klasę. Remiantis šaltiniu [7]

Tinkamo apibrėžimo ir klasifikavimo poreikis išties būtinas, nes apibrėžimo ir klasifikavimo sistemų suvienodinimas, kaip įvardina ISGPS, nulėmė, kad daugumos tyrimų, atliktų skirtingose šalyse, rezultatai tapo palyginami. Rezultatų palyginimas ir patirties pasidalinimas tarp skirtingų šalių nulėmė adekvatų tinkamiausių diagnostikos ir gydymo būdų pritaikymą, išsivysčius šiai paciento gyvybei grėsmingai komplikacijai. Kadangi didelis su kasos rezekcinėmis operacijomis susijusių komplikacijų dažnis yra susijęs ir su didesniu pacientų sergamumu, mirštamumu, ilgu pacientų hospitalizacijos laiku

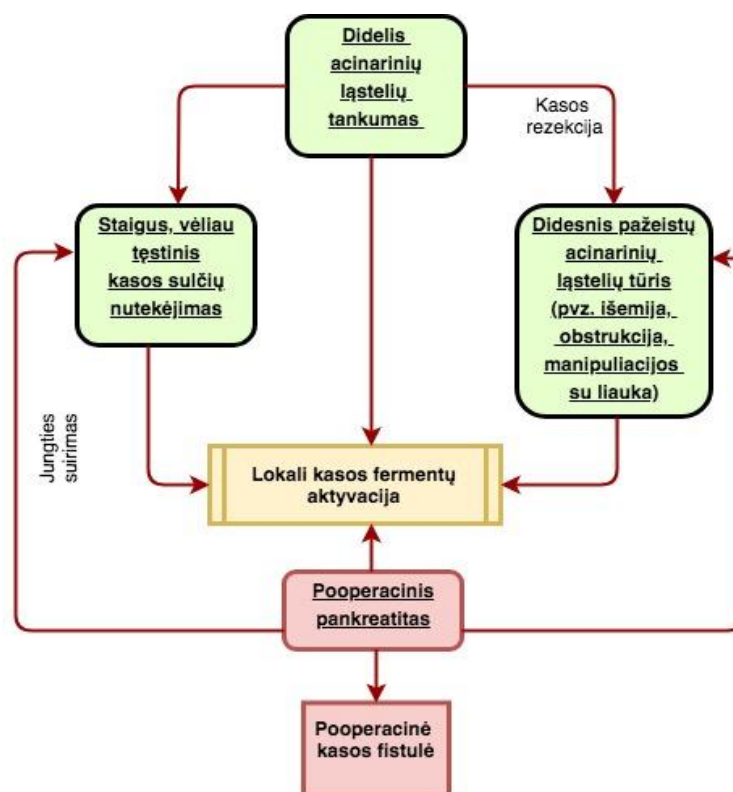
ir didesnėmis paciento sveikatos priežiūros išlaidomis, tai dalinantis naudinga medicinine praktika, greičiau atrasime geriausius sprendimus, padedančius išvengti ir valdyti komplikacijas, susijusias su pooperacine kasos fistule [7,18].

Paminėtina, kad ši klasifikacijos sistema tik padeda sugrupuoti fistules pagal jų klinikinį reikšmingumą, tačiau nepadeda pacientų suskirstyti į rizikos grupes pagal POKF išsivystymo ar būklės pablogėjimo tikimybę [7].

10.2. POKF rizikos veiksnių apžvalga

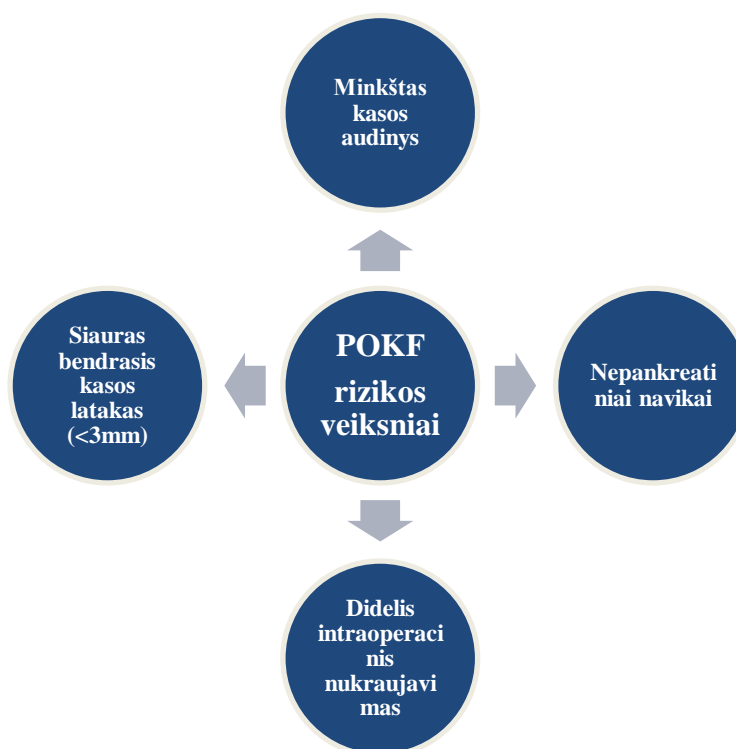
10.2.1. POKF rizikos veiksniai ir patofiziologiniai mechanizmai

Kasos fistulės susidarymas yra susijęs su pankreato-enterinės jungties nesandarumu arba kasos audinio paviršiaus pažeidimu [15]. Naujesnėse studijose tiriamos galimos sąsajos tarp POKF išsivystymo ir pooperacinio pankreatito, kuris susijęs su lokalia audinių išemija (patvirtinta operacijos metu nustatytu reikšmingai didesniu laktatų ir piruvatų santykiu bei didesniu tripsinogeno aktyvacijos peptido kiekiu perianastomotinėje srityje), ir acinarinių ląstelių tankumu kasos kaklo krašte [19]. Autorių pateiktas galimas patofiziologinis kelias pateiktas paveikslėlyje (2 pav.)



2 pav. Pooperacinio pankreatito ir POKF hipotetiniai išsivystymo mechanizmai [19]

POKF taip pat siejama su kitomis komplikacijomis, pavyzdžiui, abdominalinio pūlinio susidarymu, sulėtinta skrandžio evakuacija, intraperitoniniu kraujavimu, žaizdos infekcija. Pacientų, turinčių didelę POKF riziką, nustatymas padėtų užtikrinti atidesnę didelės rizikos pacientų priežiūrą, savalaikę būklės korekciją bei padėtų išvengti susijusių komplikacijų išsivystymo [6,18,19]. Skirtinguose moksliniuose tyrimuose yra nagrinėjami įvairūs rizikos veiksniai, kuriuos galima suskirstyti į su pacientu, su pagrindine patologija ir su gydymu susijusius rizikos veiksnius. Dažniausiai literatūros šaltiniuose minima lytis, amžius, kūno masės indeksas, priešoperacinė gelta arba jos trukmė, intraoperacinis nukraujavimas, operacijos laikas, kasos konsistencija, kasos latako plotis, jo jungties tipas, pagrindinė liga [5,6,8]. Šiuo metu daugiausiai įrodymų turintys rizikos veiksniai pateikti paveikslėlyje (3 pav.) [19]



3 pav. Pagrindiniai POKF rizikos veiksniai (remiantis [19])

10.2.2. *Su pacientu susiję rizikos veiksniai*

Dalis su pacientu susijusių rizikos veiksnių yra nekoreguojami. Tai yra amžius, lytis, cukrinis diabetas, širdies ir kraujagyslių patologija. Kiti gali būti koreguojami arba iš dalies koreguojami, pavyzdžiui nutukimas, bloga paciento mitybos būklė [5,6,8,20].

10.2.2.1. Paciento amžiaus ir lyties įtaka POKF

Nors kai kuriuose tyrimuose vyresnis amžius (dažniausiai įvardijamas > 70 m.) ir vyriška lytis yra apibūdinami kaip rizikos veiksniai POKF atsiradimui, tačiau skirtingos studijos pateikia prieštarigus rezultatus [5,21,22]. Vyresnis pacientų amžius ir POKF komplikacijos gali būti susiję su pacientus lydinčia patologija, prastesne mitybos būkle. Tai lemia sunkesnę bendrą pacientų būklę ir ligos eigą po operacijos, tačiau nėra tiesiogiai susiję su POKF [19]. Sunki pooperacinė eiga potencialiai yra susijusi su POKF susidarymu [23,24].

10.2.2.2. Paciento kūno masės indekso ir kūno paviršiaus ploto įtaka POKF

Didesnis nei normalus kūno masės indeksas (KMI) yra susijęs ne tik su lėtinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis, cukriniu diabetu, tam tikrais vėžiniais susirgimais, bet ir su kasos ligomis – lėtiniu pankreatitu, kasos vėžiu. Didesnė pacientų kūno masė susijusi su didesniu pooperaciniu sergamumu po kasos rezekcinių operacijų – stebimas didesnis infekcijų dažnis, didesnis intraoperacinis nukraujavimas, ilgesnė operacijos trukmė, ilgesnė hospitalizacijos trukmė, didesnis pooperacinių kasos fistulių dažnis ir mirštamumas. Tačiau skirtingų tyrimų rezultatai yra priešaringi – studijos pasižymi dideliu heterogeniškumu, dažniausiai atliekamos viename centre [23]. Tos pačios metaanalizės autoriai nustatė, kad POKF dažnis reikšmingai skyrėsi tarp grupių, o tarp tyrimų stebimas sąlyginai didelis heterogeniškumas, todėl sąsajos tarp didelio KMI ir chirurginio kasos rezekcijų saugumo nėra iki galo aiškios. Autoriai taip pat pabrėžia, kad POKF atsiradimui įtakos turi ir kiti veiksniai. Didesnis nei normalus KMI taip pat yra susijęs su kasos suriebėjimu. Tai paaiškina, kodėl POKF rizikos veiksniu galėtų būti didelis KMI. Autoriai taip pat pastebėjo, kad rezultatai skyrėsi ir tarp skirtingų geografinių vietovių. Vertinant tyrimus, atliktus JAV, Europoje ir Azijoje, nustatyta, kad KMI su POKF siejamas tyrimuose, atliktuose Europoje. Tačiau šios sąsajos, pasak autorių, Azijoje ir Amerikoje išlieka nepatvirtintos [23].

2017 m. išspausdintame tyrime analizuota, kokie rizikos veiksniai sąlygoja POKF susidarymą po laparoskopinės distalinės kasos rezekcijos. Vienas iš tirtų rizikos veiksnių buvo KMI. Buvo nustatyta KMI sąsaja su amilazės kiekio padidėjimu > 3k. iš skystyje dreno, tačiau kliniškai reikšmingos fistulės ir KMI sąsajos nebuvo nustatytos. Autoriai teigia, kad yra galimos sąsajos tarp KMI, visceralinio riebalinio audinio kiekio, operacijos laiko ir minkšto kasos audinio, tačiau reikalingos detalesnės studijos, vertinančios riebalinio audinio kiekį radiologiškai [21]. Tuo tarpu prancūzų tyrėjų grupė išspausdino straipsnį, kuriame analizavo kūno paviršiaus ploto (angl. *Body Surface Area* (BSA)) įtaką pooperacinėms pacientų išeitims. Tyrimo rezultatai parodė, jog pacientai, kurių BSA buvo didelis, turėjo didesnę riziką POKF išsivystymui. Didesnis BSA taip pat buvo susijęs su didesniu nukraujavimu operacijos metu, ilgesne operacijos trukme. Nustatytas ryšys, jog pacientų, kurių BSA rodiklis didelis,

kasos latako skersmuo dažniau buvo < 3mm, ir tai buvo susiję su POKF išsivystymu. Tačiau autoriai nepaaiškino, kodėl pasirinko būtent šį rodiklį, ir pagrindines priežastis įvardina kaip KMI rodiklio panaudojimo ribotumą. KMI rodiklio ribotumas aiškinamas tuo, kad kai kurių aukštų pacientų, kurių kūno masė pagal ūgį yra normali, kūno paviršiaus plotas bus didelis ir susijęs su didesne komplikacijų rizika, nepaisant normalaus KMI rodiklio[25].

10.2.2.3. Paciento gretutinių patologijų įtaka POKF

Širdies ir kraujagyslių ligos gali būti susijusios su POKF išsivystymo rizika. Tai siejama su tuo, kad kardiovaskulinė patologija ar papildomų medikamentų vartojimas veikia visceralinę perfuziją [5]. Tuo tarpu cukrinio diabeto, kaip rizikos veiksnio, vertinimas yra prieštaringas [5,19].

10.2.3. Su pagrindine patologija susiję rizikos veiksniai

Su pagrindine patologija susiję rizikos veiksniai – histologinis tipas (susijęs su audinio fibrozės laipsniu, obstrukcija) ar pagrindinė diagnozė, kasos konsistencija, pagrindinio kasos latako skersmuo – iš esmės yra vienas su kitu glaudžiai susiję (Lentelė 2) [20]. Tai bene daugiausiai tyrinėti ir tvirčiausius įrodymus turintys rizikos veiksniai. Siauras (<3mm) kasos latakas, minkšta kasos konsistencija didina POKF riziką. Manoma, kad tai susiję su egzokrinine kasos funkcija [26]. Įvairūs autoriai šias sąsajas aiškina tuo, kad minkštesnės konsistencijos kasa ir siauresnis pagrindinis kasos latakas nulemia techniškai sunkesnę operaciją, be to, siauresnis kasos latakas yra susijęs su didesne latako okliuzijos ar siūlės kraštų išsiskyrimo rizika [8,17]. Sunkesnė operacinė technika aiškinama tuo, jog minkštas kasos audinys yra trapesnis, todėl gali būti pažeidžiamas siuvant ar rišant siūlių mazgus. Taigi reikšmingos įtakos gali turėti ir siūlo pasirinkimas [17,20]. Vis dėlto naujesniuose tyrimuose teigiama, kad tai nėra pagrindinis veiksnys, nulemiantis POKF išsivystymą [19]. Manoma, kad POKF rizika ypač padidėja esant siauresniam nei 3 mm kasos latakui, o esant minkštai kasos struktūrai, rizika gali padidėti nuo kelių iki 10 kartų [8,17,20,27]. Tuo tarpu kieta kasos konsistencija, dažnu atveju susijusi su lėtinio pankreatito fibroziniiais kasos pakitimais, yra susijusi su mažesne POKF rizika. Tai galimi būti susiję su sąlyginai mažiau iššūkių keliančia pankreatiko-enterine jungtimi ir mažesniu kasos egzokrininiu aktyvumu [5,8,17]. Kai kuriuose tyrimuose, vertinančiuose histologinį pagrindinės patologijos tipą, atskleidžiama, jog ampulinė karcinoma, dvylikapirštės žarnos navikai, cistiniai ar endokrininių ląstelių navikai didina POKF riziką [5,28]. Minkštas kasos audinys ir siauras (< 3 mm) kasos latakas yra susiję su obstrukcijos nesukeliančiais navikais, o tuo tarpu vidutinis ar kietas kasos audinys ir platus latakas dažniau nustatomas atvejais, kai pacientas serga lėtiniu pankreatitu arba turi latako obstrukciją sukeliančių navikų [28].

Lentelė 2. sąsaja tarp su pagrindine patologija susijusių veiksnių (remiantis [5])

	Navikas	Kasos parenchima	Egzokrininė funkcija	Kraujotaka/perfuzija	Siuvimas	Acinarinių ląstelių skaičius
<i>Minkšta kasa</i>	Neobstrukcinis	Normali	Normali	Normali	Sudėtingas	Normalus
<i>Kieta kasa</i>	Obstrukcinis	Fibrozę, dezmoplazija	↓	↓	Lengvesnis	↓

Dažnu atveju kasos konsistencija yra vertinama subjektyviai. Operatorius vertina kasą ją liesdamas operacijos metu, tad vertinimo tikslumas priklauso nuo chirurgo patirties [5]. Siekiant išvengti šios su operatoriumi susijusios klaidos tikimybės, įvairios tyrėjų grupės taiko intraoperacinę kasos audinio histologinį tyrimą [20,29]. Kiti autoriai siūlo pagal kasos sulčių stulpelį drene operacijos metu vertinti egzokrininės kasos funkcijos efektyvumą. Tai, anot jų, šiek tiek objektyviau nei tik kasos audinio konsistencijos vertinimas ją liečiant operacijos metu. Tačiau šis būdas leidžia vertinti tik kiekybinį likusio kasos audinio egzokrininį aktyvumą [26]. Tyrėjų grupės siūlo ikioperacinius kasos matmenų ar spėjamos konsistencijos įvertinimo modelius, atliekant MRT, KT matavimus, apskaičiuojant išvestinius dydžius, tokius kaip trumposios kasos ašies ir pagrindinio kasos latako indeksas. Tai galėtų padėti chirurgui įvertinti operacijos riziką ir tinkamai informuoti pacientą priešoperaciniu laikotarpiu, o periooperaciniu periodu imtis reikiamų priemonių POKF ir su POKF susijusių rizikos veiksnių prevencijai įgyvendinti [28].

Kitas potencialus rizikos veiksnys yra gelta. Tyrimais nustatyta, kad geltos trukmė turi didesnės įtakos nei jos buvimas. Manoma, kad fistulės išsivystymo rizika, esant ilgesnei geltos trukmei, kyla dėl su gelta susijusios koaguliopatijos [8]. Sutrikęs kraujo krešėjimas nulemia didesnę nukraujavimą operacijos metu. Tai trikdo mikrocirkuliaciją ir sudaro nepalankias sąlygas jungties gijimui.

10.2.4. Su gydymu susiję rizikos veiksniai

Tiriant su gydymu susijusius rizikos veiksnius, dažnai stebimas šių veiksnių persipynimas su prevencinėmis priemonėmis. Šiame skyriuje aptariami su operaciniu gydymu susiję POKF rizikos veiksniai – intraoperacinis kraujo netekimas, adekvati kasos kraujotaka, operacijos trukmė, taikomi jungčių tipai ar kitos intervencijos, padedančios užkirsti kelią POKF išsivystymui.

Kraujo netekimas operacijos metu susijęs su didesnės apimties audinių traumavimu, esant navikinės ligos išplitimui ir invazijai į *v. porta* ar *v. mesenterica superior* ar dėl sąaugų po ankstesnių intervencijų. Taip pat didesnę nukraujavimą gali nulemti su gelta susijusi koagulopatija, pankreatitas ar techniškai sunkesnė prieiga prie operuojamų struktūrų dėl paciento nutukimo [17]. Literatūroje reikšmingas, POKF riziką nulemiantis netekto kraujo kiekis operacijos metu skirtingose studijose varijuoja nuo 300 ml iki 2000 ml [5,17,30].

Atsižvelgiant į tai, kad anastomozės gijimui svarbi adekvati kraujotaka, amerikiečių tyrėjų grupė atliko prospektyvinį nerandomizuotą tyrimą, kuriame operacijos metu buvo vertinta kraujotaka likusiame kasos audinyje (kasos pjūvio srityje). Nustačius, kad kraujotaka yra nepakankama, operatorius pašalindavo didesnę kasos audinio kiekį. Autoriai teigia, kad taikant šį metodą galima reikšmingai sumažinti POKF dažnį [6,31]. Tačiau pakankamos kraujotakos nustatymas tam tikrais atvejais gali būti subjektyvus, tad siekiami sumažinti su operatoriumi susijusios klaidos tikimybę, kai kurie autoriai pasitelkia naujas technologijas – mokslininkai iš Anglijos ir Prancūzijos pristatė kraujotakos vertinimo metodą, kai siekiant įvertinti, ar kraujotaka yra pakankama, pasitelkiamas indokaino žaliojo tirpalas (angl. *ICG indocaine green dye*) bei artimosios infraraudonosios spinduliuotės laparoskopinė kamera [32]. Autoriai tiki, kad tai galėtų būti viena pagrindinių intervencinių priemonių, padėsiančių ateityje reikšmingai sumažinti POKF dažnį. [32].

Tyrėjų grupė iš Pietų Korėjos atliktame tyrime nustatė, kad perteklinis intraveninių skysčių skyrimas operacijos metu yra susijęs su didesne POKF rizika [33]. Autoriai teigia, kad nepaisant to, jog mechanizmas, kaip skysčių perteklius veikia POKF išsivystymą, nėra iki galo aiškus, galima spręsti, jog perteklinis skysčių kiekis mažina audinių oksigenaciją, sukelia gleivinių edemą, operacijos metu sukelia intraoperacinę metabolinę acidozę, kas ir sudaro sąlygas POKF vystytis [33].

Ilgesnė operacijos trukmė taip pat didina pacientų POKF riziką. Tai susiję su išplitusia patologija, sunkesne prieiga prie operuojamų struktūrų [19,25].

Net didelę operacijų patirtį turinčių centrų jungties tarp kasos ir virškinamojo trakto operacinės metodikos yra labai įvairios ir skiriasi [19]. Pagrindiniai lygintini junčių tipai yra pankreatikojejunostomija (PJ) ir pankreatikogastrostomija (PG). Manoma, kad PG teoriškai galėtų sumažinti POKF skaičių, nes kasos sultys yra neutralizuojamos skrandžio rūgštinėje aplinkoje. Tačiau iki šiol atliktų tyrimų duomenys prieštaringi. Viena didžiausių randomizuotų klinikinių studijų šia tema atskleidė, kad POKF dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Tačiau kitos nedidelės metaanalizės metu nustatyta, kad PG reikšmingai sumažino POKF dažnį [6,19]. Tuo tarpu *Cochrane* metaanalizėje, kurioje vertinti 10 randomizuotų klinikinių tyrimų rezultatai (iš viso į analizę įtraukti 1629 pacientai), reikšmingų skirtumų tarp POKF dažnio PG ir PJ jungčių grupėse nenustatyta [34]. *Cochrane* metaanalizės autoriai teigia, kad bendras POKF dažnis taikant PJ siekė 24.3%, PG - 21.4%; (RR 1.19, 95% PI 0.88 - 1.62), tačiau įrodymai yra mažo patikimumo [34]. Tiriama ir skirtingų PJ jungčių tipų

įtaka POKF dažniui [6,15]. Dvi tyrėjų grupės iš Kinijos, tyrusios daugiau nei 1000 atvejų, nustatė, jog kasos latako su žarnos gleivine jungtis, atlikta 2 auštais, yra susijusi su didesne POKF rizika. Tai gali būti susiję su skirtingų siūlų naudojimu atliekant jungtis [17,20]. Kinijoje atliktas tyrimas, vertinantis panardinamųjų PJ jungčių rezultatus, atskleidė mažesnę POKF skaičių. Tačiau kitose studijose šie rezultatai nebuvo patvirtinti [19,35–37].

10.3. POKF išsivystymo rizikos standartizuotas vertinimas

Kadangi yra atlikta daug tyrimų, analizuojančių POKF išsivystymo rizikos veiksnius, daugelis autorių bandė sukurti standartizuotas rizikos vertinimo skales [28–30]. Rizikos nustatymas gali būti naudingas pooperacinei pacientų priežiūrai – esant mažai rizikai, drenai būtų pašalinami anksčiau, kai kuriems pacientams galėtume taikyti prevencinės intervencijas [9,38,39]. Pagal rizikos veiksnius rizikos skalės gali būti skirstomos į 3 kategorijas: rizikas vertinančias iki operacijos, intraoperacinius modelius ir pooperacinius modelius [5,39].

2015 m. Anglijoje atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje buvo apžvelgtos 6 rizikos vertinimo skalės. Skirtingose skalėse buvo įtraukti skirtingi rizikos veiksniai: amžius, lytis, rūkymas, KMI, svorio netekimas, intraabdominalinių riebalų kiekis, pankreatitas, *V. porta* santykis su naviku, pagrindinė diagnozė, kasos latako plotis, netekto kraujo kiekis, kasos konsistencija, kasos riebalinė infiltracija, kasos fibrozė, amilazė iš dreno (2-ą pooperacinę dieną (POD)) [39]. Atsižvelgiant į tai, kad rizikos vertinimo modeliai yra gana skirtingi ir šiuo metu nėra pakankamai detalieji ištirti, autoriai teigia, kad reikalingos didelių imčių multicentrinės prospektyvinės studijos, kurios padėtų tinkamai parinkti tinkamiausią metodą rizikai vertinti [39]. Apibendrinti skalių rizikos veiksniai pateikti lentelėje (Lentelė 3).

Lentelė 3. Rizikos veiksnius vertinančių skalių apibendrinimas (parengta remiantis [39])

Rizikos veiksnys	Priešoperaciniai modeliai			Intraoperacinis modelis	Pooperaciniai modeliai		Viso:
	Wellner et al. (2010)	Roberts et al. (2014)	Gaujoux et al. (2009)	Callery et al. (2013)	Graham et al. (2013)	Yamamoto et al. (2011)	
Amžius	X				X		2
Lytis						X	1
Rūkymas	X						1
KMI		X	X		X		3

Svorio netekimas	X						1
Intraabdominalinių riebalų kiekis						X	1
Pankreatitas	X						1
V. porta santykis su pagrindinė diagnozė				X		X	2
Ducuts pancreaticus diametras		X		X	X	X	4
Netekto kraujo kiekis				X			1
Kasos konsistencija				X			1
Kasos riebalinė infiltracija			X				1
Kasos fibrozė			X				1
Amilazė iš dreno (2-ą pooperacinę dieną (POD))					X		1

Kitoje sisteminėje apžvalgoje, kurioje buvo įvertintos dešimt rizikos skalių, iš kurių 6 buvo analizuotos ir britų studijoje, buvo prieita prie panašių išvadų. Autoriai teigia, kad POKF vertinimas turėtų būti paprastas, tikslus ir objektyvus, o skalės turėtų įvertinti priešoperacinius su pacientu ir su kasos požymiais susijusius rizikos veiksnius bei intraoperacinius požymius. Šiuo metu nėra nė vienos skalės, kuri atitiktų visus šiuos principus. Taip pat nurodyta, kad daugumai skalių nebuvo taikytas išorinis validizavimas. Todėl siekiant tinkamai įvertinti skalių tinkamumą reikėtų didelių imčių multicentrinų studijų[38].

Tik vienai iš skalių, tirtai abiejose anksčiau minėtose sisteminėse apžvalgose, Fistulės rizikos skalei (FRS, angl. *Fistula risk score*) buvo taikytas tiek vidinis, tiek išorinis multicentrinis tinkamumo pripažinimas. FRS multicentrinio išorinio tinkamumo tyrimas atskleidė, jog didesni skalės įverčiai buvo reikšmingai susiję su kliniškai reikšmingos POKF išsivystymu. Didėjant skalės rizikos grupei beveik padvigubėja POKF rizika [9]. Autoriai teigia, jog ši skalė, jų nuomone, yra tinkama prognozuoti POKF išsivystymo riziką ir pritaikytina tiek praktikoje, tiek tyrimuose [9].

10.4. POKF prevencinių priemonių pritaikymo galimybės

Siekiant išvengti POKF išsivystymo, yra taikomos įvairios priemonės. Viena iš literatūroje aprašomų profilaktinių priemonių yra kasos latako išorinis arba vidinis drenavimas. Drenavimu siekiama sumažinti kasos sulčių sąlytį su naujai suformuota jungtimi [6]. Tačiau iki šiol atliktos studijos pateikia prieštarigus rezultatus. Tai yra dali būti dėl to, kad drenažo taikymas sukelia su drenu susijusias

komplikacijas – dirginamas latakas, drenas gali migruoti, užsikimšti [40]. Kadangi trūksta patikimų įrodymų, tai šiuo metu drenavimo klausimą sprendžia kiekvienas chirurgas remdamasis patirtimi [6,40].

Nepaisant to, kad jungties padengimas apsaugančia fibrino silantine medžiaga atrodo logiškas, tačiau šiuo metu nėra pakankamai metodiškai stiprių, didelių imčių tyrimų, patvirtinančių šios profilaktinės priemonės efektyvumą. *Cochrane* 2016 metų apžvalgoje teigiama, kad pooperacinių fistulių dažnis tarp fibrino klijų tyrimo ir kontrolinės grupės reikšmingai nesiskyrė, tad priemonės rutininis taikymas šiuo metu nėra pagrįstas [6,41].

2018 metais išspausdintoje studijoje kasos fistulių diagnostikos ir gydymo tendencijas apžvelgę autoriai teigia, kad mechaniniai sprendimai dažniausia neveikia patofiziologinių POKF mechanizmų. Šie mechnizmai galbūt yra susiję ne su jungties problema, o veikia su pooperaciniu pankreatitu, audinių kraujotaka ar kitais veiksniais [19]. Dėl šios priežasties jungties metodikų tobulinimo, fibrino silantų, stentų, siuvimo metodikų, tirpių tinklelių ar autologinių audinių transplantatų reikšmės kliniškai reikšmingų pooperacinių fistulių išsivystymo dažniui tyrimuose dažniausiai nenustatoma [19].

Plačiausiai ištirta priemonė – somatostatinas ir jo analogai. Jau nuo 1990 metų šie vaistai buvo skiriami siekiant išvengti su POKF susijusių komplikacijų [40]. *Cochrane* metaanalizės, kurios metu buvo vertintas somatostatino ar jo analogų pooperacinio skyrimo efektyvumas, autoriai nustatė, jog somatostatino skyrimas yra rekomenduotinas, nes skiriant šį vaistą sumažėja pooperacinis pacientų bendras sergamumas ir komplikacijų dažnis. Tačiau kliniškai reikšmingų fistulių dažnio ar pooperacinio mirštamumo reikšmingų skirtumų nestebėta [42]. Panašios tendencijos stebimos ir kitose sisteminėse apžvalgose [43]. Tik vienoje apžvalgoje teigiama, jog naujas somatostatino analogas – pasireotidas, pasižymintis didesniu afinitetu somatostatino-5 receptoriams, padeda sumažinti ir kliniškai reikšmingų fistulių atsiradimo tikimybę, tačiau šiuo metu nėra atlikta daug tyrimų, vertinančių šio vaisto pranašumą [44,45].

Kai kuriuose centruose, esant ypač didelei POKF rizikai, pacientams atliekama totalinė pankreatektomija. Tačiau sprendimas atlikti pankreatektomiją turi būti labai pagrįstas, nes operacija yra susijusi su reikšmingu sergamumu [6].

10.5. POKF gydymo taktika

Nepaisant to, kad standartizuoti diagnostiniai kriterijai yra plačiai taikomi įvairiose šalyse, tyrimai, analizuojantys POKF gydymo taktikas Europos ir Afrikos hepatobiliarinės ir kasos chirurgijos centruose, nustatė, kad nėra vienos nuomonės dėl tinkamiausio gydymo pasirinkimo [46].

Kliniškai reikšmingų POKF adekvačios kontrolės tikslas yra mažinti su POKF susijusį sergamumą ir mirštamumą. Tai įgyvendinama laiku nustatčius šią komplikaciją ir pritaikius tinkamą

gydymą [8]. Konservatyvus fistulės gydymas sėkmingai pritaikomas 90 % atvejų [8]. Farmakologinės ar chirurginės intervencijos netaikomos tik tuomet, kai nustatomas laikinas amilazės iš dreno padidėjimas 3-ią ar vėlesnę pooperacinę parą. Ši būklė nėra komplikacija ir gali būti kontroliuojama tęsiant pooperacinį drenažą iki kol sekrecija iš dreno sumažės. Tam tikrų autorių nuomone, indikacija pašalinti dreną yra < 50 mL/d sekrecija [8,40]. Nepasiekus minimalaus sekrecijos lygio, gali prireikti ilgalaikio drenažo (>21 d.). Jei nepaisant drenažo vystosi komplikacijos (intraabdominalinė infekcija, kraujavimas), gali tekti taikyti įvairias intervencijas. Tada fistulė tampa kliniškai reikšmingos klasės (POKF B arba POKF C) [8,40].

POKF turintiems pacientams būdingi padidėję kataboliniai procesai bei padidėjęs bazinis metabolizmo lygis [47]. Didelės sekrecijos POKF taip pat susijusi su dehidracija, elektrolitų pusiausvyros sutrikimais ir mitybos nepakankamumu [47]. Dėl šių priežasčių pacientai turi būti nuolat stebimi, skiriama adekvati infuzoterapija ir elektrolitų atstatymas bei dieta „nieko per burną“ (lot. *nil per os*), siekiant išvengti kasos sekrecijos skatinimo. Adekvačios mitybos užtikrinimas yra vienas svarbiausių konservatyvaus gydymo komponentų [47]. Nepaisant teigiamų parenterinės mitybos aspektų, papildomas maitinimas enteriniu būdu (EM) per zondą yra pranašesnis gydant POKF [47]

Kai kurie autoriai teigia, kad visiems pacientams, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga POKF, turi būti skiriama papildoma mityba iš pradžių taikant EM. Papildomai parenterinė mityba galėtų būti skiriama nepasiekus tikslinės mitybos ir kalorijų kiekio per dieną [47]. Kitų autorių teigimu, papildoma mityba (enterinė ar parenterinė) turėtų būti skiriama pacientams, kuriems iki komplikacijos nustatymo nebuvo atsistačiusi virškinamojo trakto funkcija ar komplikacijai pasireiškus 10 ar vėlesnę pooperacinę dieną [8]. Esant infekcijos požymiams (karščiavimas, leukocitozė, pūlingas sekretas iš dreno, eritema, jautrumas) rekomenduotina paimti pasėlius iš galimų infekcijos šaltinių ir skirti antibiotikoterapiją empiriškai. Gydymas toliau koreguojamas atsižvelgiant į mikrobiologinių tyrimų rezultatus [39,40,47] Kai kurių autorių nuomone, pilvo ertmės drenavimas gali būti nutraukiamas esant <50 mL sekreto per parą [8]. Kuomet sekrecija yra didesnė, rekomenduojamas tęstinis drenavimas, net pacientą išleidžiant namo. Paciento ambulatorinė priežiūra yra galima nesant infekcijos požymių. *In situ* drenavimas indikuotinas tuomet, kai per drenus skiriasi gausus sekreto kiekis (>200 mL/d) arba kai sekrete yra ypač didelis amilazės kiekis (>1000 IU/L) [8].

Pooperacinis somatostatino ar jo analogų skyrimas yra kontraversiškas klausimas, nes šiuo metu nėra atlikta kokybiškų randomizuotų imčių klinikinių tyrimų, vertinančių POKF kontrolės efektyvumą. Svarstoma, kad šie vaistai potencialiai yra efektyvesni skiriant juos profilaktiškai [47,48]. Pooperacinis somatostatino ar jo analogų skyrimas, diagnozavus POKF, teoriškai grindžiamas tuo, kad somatostatinas inhibuoja kasos egzokrininę funkciją, biliarinės sistemos ir plonųjų žarnų sekreciją bei

padidina bendrą vandens absorbciją [49]. Trūkstant pakankamai įrodymų, autorių nuomonės išsiskiria, ir kai kurie iš autorių rekomenduoja somatostatiną ar jo analogus skirti hospitalizuotiems pacientams, kurių mityba dar nėra normali, siekiant sumažinti sekreciją per drenus [8].

Kompiuterinės tomografijos ar kitų radiologinių tyrimų metu patvirtinta intraabdominalinių skysčių sankaupa drenuojama koreguojant pooperacinio dreno padėtį arba atliekant perkutaninį drenažą UG ar KT kontrolėje [8,40]. Po operacijos gali pasireikšti ir uždelstas, su POKF susijęs kraujavimas. Dažnu atveju kraujavimas įvyksta dėl agresyvaus fermentų poveikio kraujagyslių sienelei bei dėl bakterinės kontaminacijos [40]. Kraujavimas paprastai stebimas iš *a. et v. lienalis* arba kitų visceralinių kraujagyslių [40]. Gydant šią komplikaciją gali būti pasitelkta angiografija ir pažeistų šakų embolizacija, o esant nesėkmingam pradiniam gydymui, pakartotinė operacija [8,40]. Chirurginė intervencija POKF gydymui taikoma retai, o indikacijos relaparotomijai skirtinguose centruose skiriasi. Operacija indikuotina, kai yra įtariamas jungties nesandarumas su peritonitu, stebima paciento būklės neigiama dinamika, nepaisant konservatyvaus gydymo, kai yra nustatytas nedrenuotas abscesas, sepsis ar dauginis organų funkcijos nepakankamumas, ar po nesėkmingo bandymo taikyti embolizaciją kraujavimo atveju [8,40]. Operacinis gydymas priklauso nuo komplikacijos, reikalaujančios chirurginės intervencijos, tipo, intraoperacinių radinių, paciento būklės stabilumo [49]. Dažnu atveju taikoma nekrektomija ir peripankratinės srities drenažas (su arba be kasos latako išoriniu drenažu), kasos jungties rekonstrukcija, naujos jungties suformavimas, jungties rezekcija su likusios kasos perrišimu ar uždarymu, ar net pankreatektomija [49]. Nepaisant operacijos pasirinkimo, iki 50 % pacientų, kuriems buvo atlikta pakartotinė operacija, dėl infekcijos gali prireikti dar vienos operacijos [49].

Vertinant skirtingų studijų duomenis ir nuomonių įvairovę, darytina išvada, kad šiuo metu nėra pakankamai aiškių įrodymų ar konkrečių gairių, kurios padėtų priimti sprendimus gydant kliniškai reikšmingas POKF [46].

10.6. Apibendrinimas

Pooperacinės kasos fistulė – nemažai iššūkių pacientą prižiūrinčiai ir gydančiai komandai kelianti komplikacija, susijusi su reikšmingu pacientų sergamumu ir mirštamumu, sunkesne pooperacine eiga, papildomomis chirurginėmis intervencijomis bei atitinkamai didesnėmis gydymo išlaidomis. Siekiant sumažinti POKF dažnį svarbu į šią komplikaciją žvelgti kompleksiskai: pirmiausia vertinti galimus rizikos veiksnius ir ieškoti modifikuojamų veiksnių korekcijos galimybių bei tinkamai diagnozuoti POKF naudojant tarptautinius, plačiai taikomus diagnostinius kriterijus. Neabejotinai yra naudingas rizikos įvertinimo standartizavimas, kuris padėtų gydytojams priimti gydymo ar

perioperacinės priežiūros taktikos sprendimus. Ne mažiau svarbus ir tinkamas POKF gydymo taktikos taikymas. Nepaisant to, kad dauguma specialistų siekia priimti geriausius sprendimus gydant pacientą, šiuo metu ne į visus POKF prevencijos klausimus yra įrodymais pagrįstų atsakymų – nuomonės tarp skirtingą patirtį turinčių centrų ir net centrų specialistų reikšmingai išsiskiria. Tai tik pabrėžia rezultatų analizės patirties dalinimosi tarp specialistų ir centrų svarbą.

11. TYRIMO METODIKA IR METODAI

Atliktas retrospektyvus tyrimas. Tyrime analizuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų chirurgijos skyriuje 2008-2017m. gydytų pacientų su liga susiję duomenys, gauti iš pacientų ligos istorijų ir kitų, su gydymu susijusių dokumentų. Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems pagal indikacijas buvo atliktos kasos rezekcinės operacijos: prievartį išsaugančios pankreatoduodeninės rezekcijos (PPPDR), pankreatoduodeninės rezekcijos (PDR), centrinės kasos rezekcijos (RPM), distalinės pankreatektomijos (RPD), dvylikapirštę žarną išsaugančios kasos rezekcinės operacijos (DPPHR), pankreatikojejunostomijos.

Vertinti ikioperaciniai pacientų duomenys: amžius, lytis, ASA klasė, bilirubino koncentracija serume, geltos trukmė, ALT, AST, ŠF, SPA, pagrindinė diagnozė. Pacientų ASA klasę ikioperaciniu laikotarpiu įvertino gydytojai anesteziologai. ASA I klasei priklauso pacientas, kuriam nėra būdinga reikšminga patologija, iš esmės ligonis yra sveikas ar normalios būklės. ASA II klasei priklausantys pacientai - sergantys nesunkia sisteminė liga, nesukeliančia funkcijos apribojimų, tuo tarpu ASA III klasei priklausantiems pacientams yra būdingi funkcijos apribojimai, susiję su sunkia sisteminė liga. ASA IV atveju įvertinama, kad pacientas serga sunkia, nuolat keliančia grėsmę gyvybei sisteminė liga. ASA V – pacientas, kuris be operacijos neišgyventų.

Siekiant efektyvesnio diagnozių grupių palyginimo, pacientų diagnozės buvo suskirstytos į *Papilla Vateri* naviko, kasos naviko, dvylikapirštės žarnos naviko, lėtinio pankreatito, neuroendokrininių kasos navikų, metastazių kasoje ir kitų patologijų grupes (serozinė mucininė cistadenoma, intraduktalinė papilinė mucininė cistadenoma, limfoma ir kitos).

Vertinti intraoperaciniai rodikliai: netekto kraujo kiekis (ml), perpiltų kraujo masės vienetų kiekis, kasos latako skersmuo, kasos konsistencija, operacijos trukmė. Kasos konsistenciją operatorius vertino liesdamas kasos audinį operacijos metu, priskirdamas jį vidutinės, minkštos ar kietos konsistencijos grupėms. Taip pat buvo vertinta pacientų pooperacinė ligos eiga – lojadienių skaičius, amilazės kiekio iš dreno tyrimai I, III ir VII pooperacinėmis dienomis. POKF dažnis vertintas pagal anksčiau minėtus *ISGPS* kriterijus – pacientai buvo priskirti į galimos POKF komplikacijos grupę, kai 3-ią ar vėlesnę pooperacinę dieną, amilazė iš dreno buvo 3 kartus didesnė už viršutinę serumo amilazės ribą, – tai yra pacientai atitiko biocheminės fistulės kriterijų. Siekiant įvertinti, ar pacientai turėjo kliniškai reikšmingą POKF (B ar C klasės POKF), vertinome pooperacinę pacientų ligos eigą. POKF B klasės fistulė buvo nustatyta pacientams, kuriems keista gydymo taktika pooperaciniu laikotarpiu dėl su POKF susijusių komplikacijų. Požymiai, kuriais remiantis pacientams buvo nustatyta B klasės POKF: ilgas nepertraukiamas drenažas (>21 d. arba > 3sav.), drenų padėties keitimas ar naujų drenų įvedimas, angiografinės intervencijos kraujavimui stabdyti, infekcijos požymiai, susiję su POKF, medikamentų (antibiotikų, somatostatino ar jo analogų) skyrimas, kraujo transfuzijos taikymas pooperaciniu

laikotarpiu, intervencijos ultragarso kontrolėje, siekiant drenuoti su POKF susijusias sankaupas. **C klasės POKF** nustatyta tais atvejais, kai progresuojant B klasės POKF, pasireiškė organų funkcijos nepakankamumas, nustatyta infekcija su organų funkcijos nepakankamumu, pacientui buvo reikalinga pakartotinė operacija arba pacientas mirė dėl su POKF susijusių komplikacijų. Organų funkcijos nepakankamumas vertintas remiantis *ISGPS* rekomenduojamu apibrėžimu - organų funkcijos nepakankamumas apibūdinamas kaip reintubacija, hemodializės arba inotropų poreikis > 24h.

Pacientų rizikos veiksniai pasirinkti remiantis literatūros duomenimis ir medicinine dokumentacija. Į galimų rizikos veiksnių analizę įtraukti šie rodikliai: lytis, amžius, ASA klasė, pagrindinė patologija, ikioperacinis serumo bilirubino įvertis, geltos trukmė iki operacijos, operacijos metu netekto kraujo kiekis ir kraujo transfuzijų apimtis, *Ductus pancreaticus* plotis, kasos konsistencija (minkšta, vidutinė, kieta).

POKF rizikai vertinti pasitelkta Fistulės rizikos skalė (FRS, angl. Fistula Risk Score). Rizikai vertinti pasirinkta būtent ši skaičiuoklė, atsižvelgiant į tai, kad būtent ši skalė yra daugiausiai iširta, keliuose centruose įvykdyta FRS išorinė validizacija, pritaikomumas įvertintas universitetinėse ir neuniversitetinėse ligoninėse [9,52]. Fistulės rizikos skalė susideda iš 4 vertinamų požymių: kasos audinio konsistencija, kasos latako skersmuo, pagrindinė patologija ir netekto kraujo kiekis [10]. Kiekvienas požymis, atsižvelgiant į jo pobūdį, buvo įvertintas atitinkamu balu, nurodytu lentelėje (Lentelė 4).

Lentelė 4. Fistulės rizikos skalė (FRS) (remiantis [10]).

Požymis (rizikos veiksnys)	Pobūdis	Įvertis
Kasos audinio konsistencija	Minkšta	2
	Kieta	0
Pagrindinė patologija	Kasos adenokarcinoma, lėtinis pankreatitas	0
	Ampulinis, dvylikapirštės žarnos, cistinis ar kitas navikas	1
Kasos latako skersmuo	≥5 mm	0
	4mm	1
	3mm	2
	2mm	3
	1mm	4
Operacijos metu netekto kraujo kiekis	≤400ml	0
	401 – 700 ml	1
	701– 1000 ml	2

	>1000 ml	3
	Viso 0 – 10 balų	

Pacientai pagal FRS įvertį buvo priskirti į rizikos neturėjusių pacientų grupę (0 balų), mažos rizikos grupę (1- 2 balai), vidutinės rizikos grupę (3-6 balai) ir didelės rizikos grupę (7-10 balų).

11.1. Statistinė duomenų analizė.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS (angl. *SPSS – Statistical Package for the Social Sciences*) 24.0 programinį paketą. Duomenų normalus pasiskirstymas vertintas remiantis *Shapiro-Wilk* kriterijumi. Analizuojant duomenis buvo naudojama aprašomoji charakteristika – atvejų dažnis, didžiausia ir mažiausia reikšmė, mediana, moda, vidurkis, standartinis nuokrypis. Kokybiniai duomenys nurodyti absoliučiąja verte su procentais, atitinkamai nurodančiais kurią dalį vertinama grupė sudaro tiriamojoje imtyje ar grupėje. Kiekybiniai dydžiai pateikti vidurkiais su standartiniu nuokrypiu (SN) skliausteliuose ir kitais anksčiau minėtais aprašomosios statistikos rodikliais. Nustačius normalųjį rodiklio pasiskirstymą, vertinant skirtumus tarp 2 nepriklausomų imčių taikytas Stjudento t testas, vertinant skirtumus tarp 3 grupių – ANOVA kriterijus. Kiekybinio požymio, neatitinkančio normaliojo skirstinio sąlygų, skirtumams vertinti tarp 2 nepriklausomų imčių taikytas *Mann–Whitney* kriterijus, o vertinant skirtumus tarp 3 ar daugiau grupių pasirinktas *Kruskal–Wallis* kriterijus. Kokybinio požymio reikšmės ir pasiskirstymas vertintas taikant χ^2 kriterijų. Daugiamatė analizė atlikta taikant dvireikšmę logistinę regresiją, skaičiuojant šansų santykį (ŠS) ir 95% pasikliautinąjį intervalą (PI). Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingi, kai $P < 0,05$.

12. REZULTATAI

12.1. Bendri tiriamųjų duomenys

Nagrinėti 339 pacientų, kuriems LSMUL KK 2008-2017 metais atliktos kasos rezekcinės operacijos, medicininės dokumentacijos duomenys. Pacientų amžiaus mediana – 63 m. (intervalas 24-87), amžiaus vidurkis – 61,69 (13,058) metai. Tiriamųjų grupę sudarė 157 (46,6%) moterys ir 181(53,1%) vyras. Pacientų amžius lyginant vyrų ir moterų grupes reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,863$). Didžiosios pacientų dalies būklė prieš operaciją buvo ASA II (N=158, 46,6 %) ir ASA III klasės (N=165, 48,7%). Tai reikštų, kad pacientai daugiausia buvo sergantys nesunkia sisteminė liga, kuri nesukėlė jokių funkcijos apribojimų arba, esant ASA III klasei, pacientams funkcijos apribojimai buvo būdingi. Tuo tarpu ASA I klasei priklausė tik 2 (0.6%) pacientai, o ASA IV – 3 (0,9%) pacientai. ASA I nurodo, kad mažuma operuotų pacientų buvo sveiki, tuo tarpu ASA IV grupei priklausantys pacientai sirgo sunkia, nuolat keliančia grėsmę gyvybei sisteminė liga.

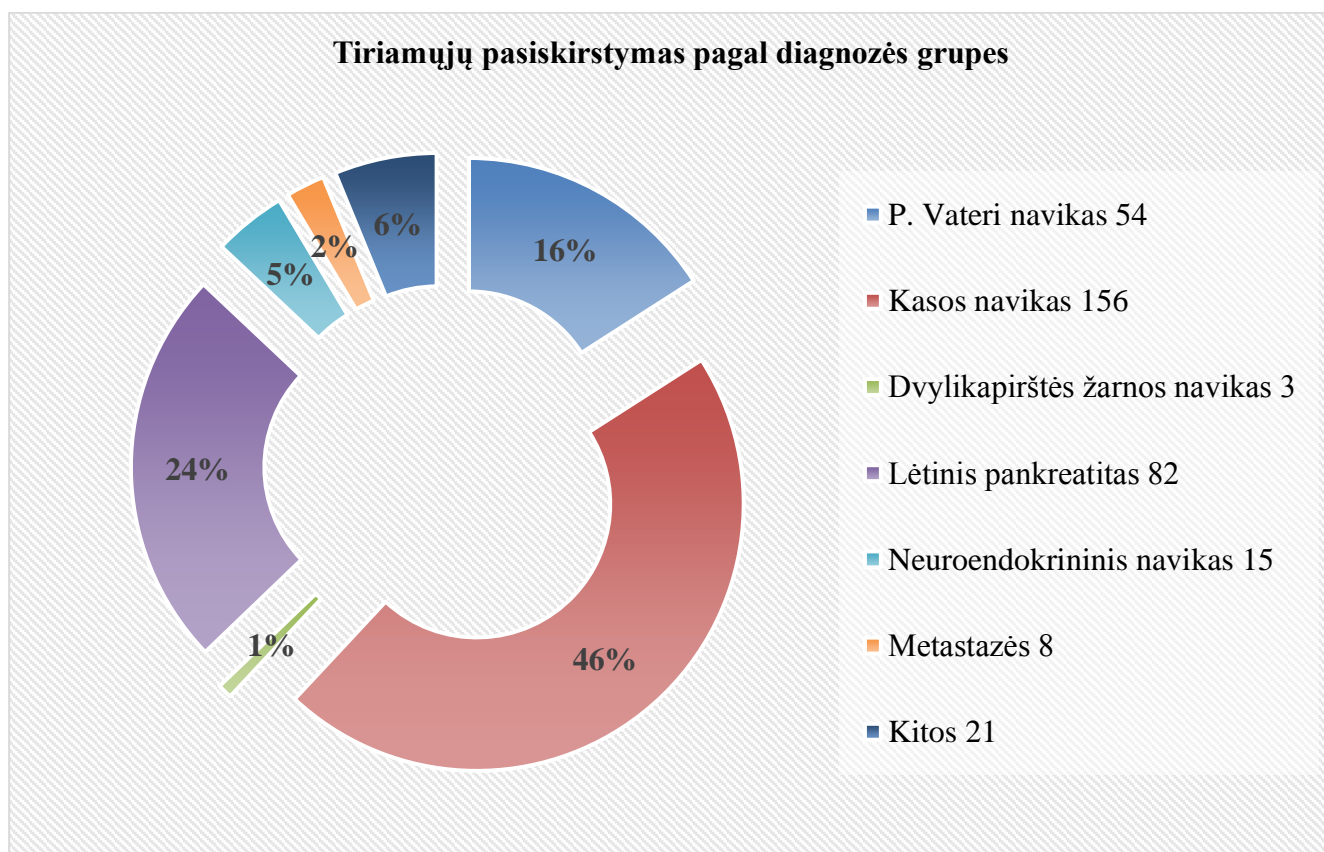
Lentelė 5. Kraujo rodiklių ikioperaciniai įverčių vidurkiai ir nuokrypių nuo normos atvejai.

Rodiklis	Vidutinis įvertis (SN)	Pakitusių įverčių atvejų skaičius	Pakitusių įverčių atvejų vidutinis įvertis (SN)
Bilirubinas	53,99 (60,946) $\mu\text{mol/l}$	N=101 (29,79%)	105,21 (83,50) $\mu\text{mol/l}$
Geltos trukmė		9,03 (17,105) d.	
AST	92,74 (155,639) IU/l	N=120 (35,39%)	125,40 (182,570) IU/l
ALT	103,37 (162,020) IU/l.	N=139 (41,00%)	124,17 (169,253) IU/l
ŠF	276,29 (277,499) IU/l	N=144 (42,47 %)	363,68 (283,763) IU/l
SPA	96,23 (24,847) %. (9,73%)	< norma – N=33 (9,73%)	< norma - 56,06 (11,837)
		>norma - N=21 (6,19%)	>norma - 148,10 (14,815)

Bendro bilirubino tyrimo vidurkis siekė 53,99 (60,946) $\mu\text{mol/l}$. Vidutinė geltos trukmė iki operacijos siekė 9,03 (17,105) d.. ALT vidutinis įvertis siekė 103,37 (162,020) IU/l. AST vidutinis įvertis siekė 92,74 (155,639) IU/l. Vidutinis ŠF įvertis siekė 276,29 (277,499)IU/l. SPA vidurkis – 96,23

(24,847) %. Kraujo tyrimų įverčių vidurkiai, pakitusių įverčių atvejų skaičius ir įverčių vidurkiai pateikti lentelėje (Lentelė 5).

Didžiajai daliai pacientų buvo diagnozuotas kasos navikas (N=156, 45,3%), lėtinis pankreatitas (N=82, 23,8%), *papilla Vateri* navikas (n=54, 16,07%), o likusią dalį sudarė kitos diagnozės (metastaziniai, recidyvuojantys navikai, dvylikapirštės žarnos navikai ir kiti) (N=56, 16,67%). Diagnozių grupių pasiskirstymas pateiktas paveikslėlyje (4 pav.)



4 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal diagnozės grupes.

Kasos naviko anatomicinė sritis, vertinant kasos navikus, diagnozėje buvo nurodyta 48 atvejais, iš kurių kasos galvoje navikas nustatytas 14 (8,97%) atvejų, kasos kūne – 5 (3,2%), distalinėje kasos dalyje - 14 (8,97%).

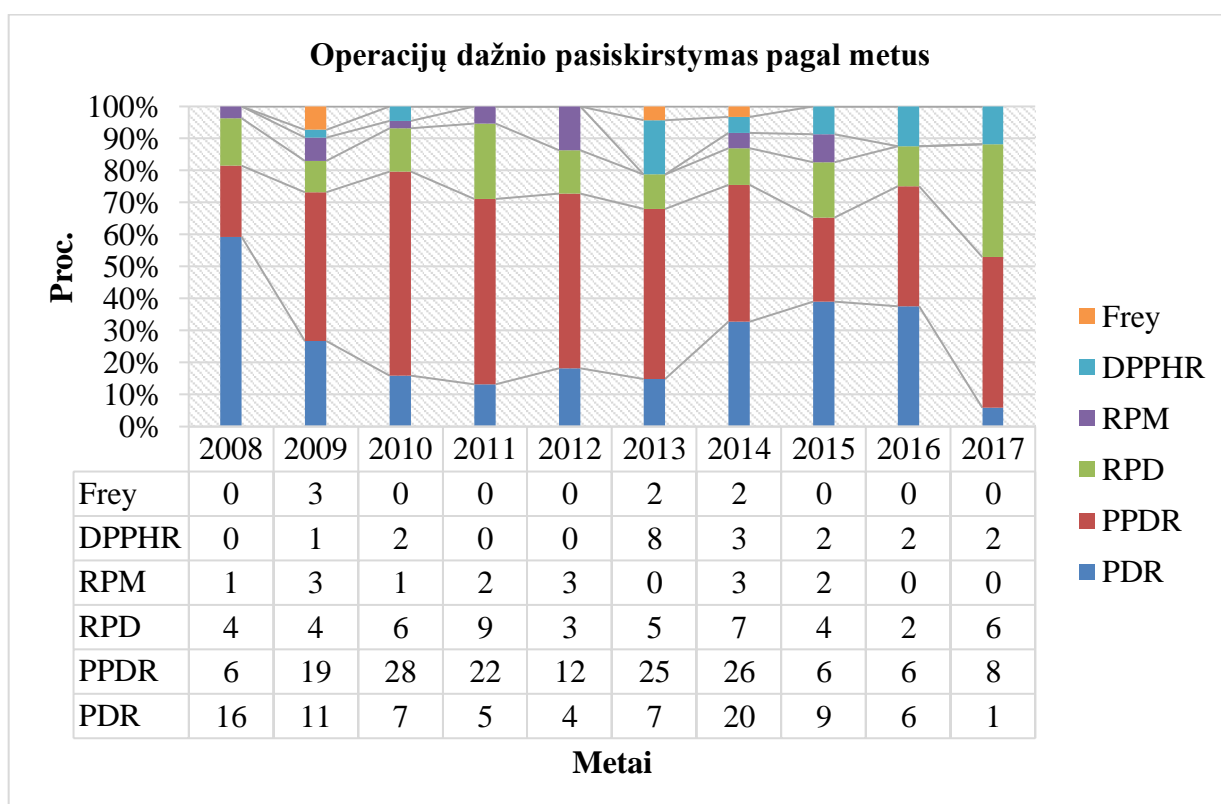
Operacinės medžiagos histologinio ištyrimo duomenimis dažniausios patvirtintos histologinės formos – adenokarcinoma (N=198, 58,41%) ir lėtinis pankreatitas (fibrozė) (N=81, 23,96 %). Rečiau histologiškai diagnozuoti neuroendokrininiai kasos navikai 18 (5,33%), metastatiniai navikai (N=12, 3,55%), cistadenomos – 13 (3,83%), kitos histologinės formos (N=18, 4,73%).

Pacientų amžius diagnozės grupėse skyrėsi reikšmingai ($p < 0,001$). Porinis grupių palyginimas atskleidė reikšmingus skirtumus tarp pacientų grupės, sergančios lėtiniu pankreatitu, ir pacientų, kuriems diagnozuotas *papilla Vateri* ar kasos navikas. Pacientų, sergančių lėtiniu pankreatitu, amžiaus vidurkis

siekė 51,06 (10,809) m., *Papilla Vateri* naviką turinčių pacientų amžiaus vidurkis – 65,89 (11,485) m. Pacientai, sergantys lėtiniu pankreatitu, buvo reikšmingai jaunesni nei *Papilla Vateri* naviko diagnozę turintys pacientai ($p < 0,001$) bei kasos naviko grupės pacientai ($p < 0,001$).

12.2. Operacijų duomenys

Per metus vidutiniškai buvo atliekama 33,6 (14,86) operacijų. Daugiausia jų atlikta 2014m. (N=61, 17,99%) ir 2013m. (N=47, 13,86%). Dažniausiai pacientams atliktos operacijos buvo PPPDR (N=158, 46,61 %) bei PDR (N=86,25,37%). Distalinė rezekcija atlikta 50 pacientų (14,75%), RPM– 15 kartų (4,42%), DPPHR - 20 kartų (5,90%), Pancreaticojejunostomija (Frey) – 7 atvejais (2,06%). Operacijų atlikimo dažnio pasiskirstymas skirtingais metais pateiktas (5 pav.)



5 pav. Operacijų dažnio pasiskirstymas pagal metus

Vidutinė operacijos trukmė siekė – 296,75 (68,718) min, mediana – 300,00 min (intervalas 120 - 720min). Ilgiausiai užtrukdavo PDR, operacijos trukmės vidurkis - 334,82 (72,042) min. Skirtingų operacijų vidutinės trukmės įverčiai pateikti lentelėje (Lentelė 6).

Operacijos metu apskaičiuotas vidutinis netekto kraujo kiekis siekė 344,94 (207,703) ml, mediana – 300,00 (intervalas 50 – 2500 ml). Daugiausiai kraujo buvo netenkama RPD (361,96 (355,931) ml) ir PPPDR (358,67 (173,761)ml) metu. Tačiau apskaičiuotas operacijos metu netekto kraujo kiekis

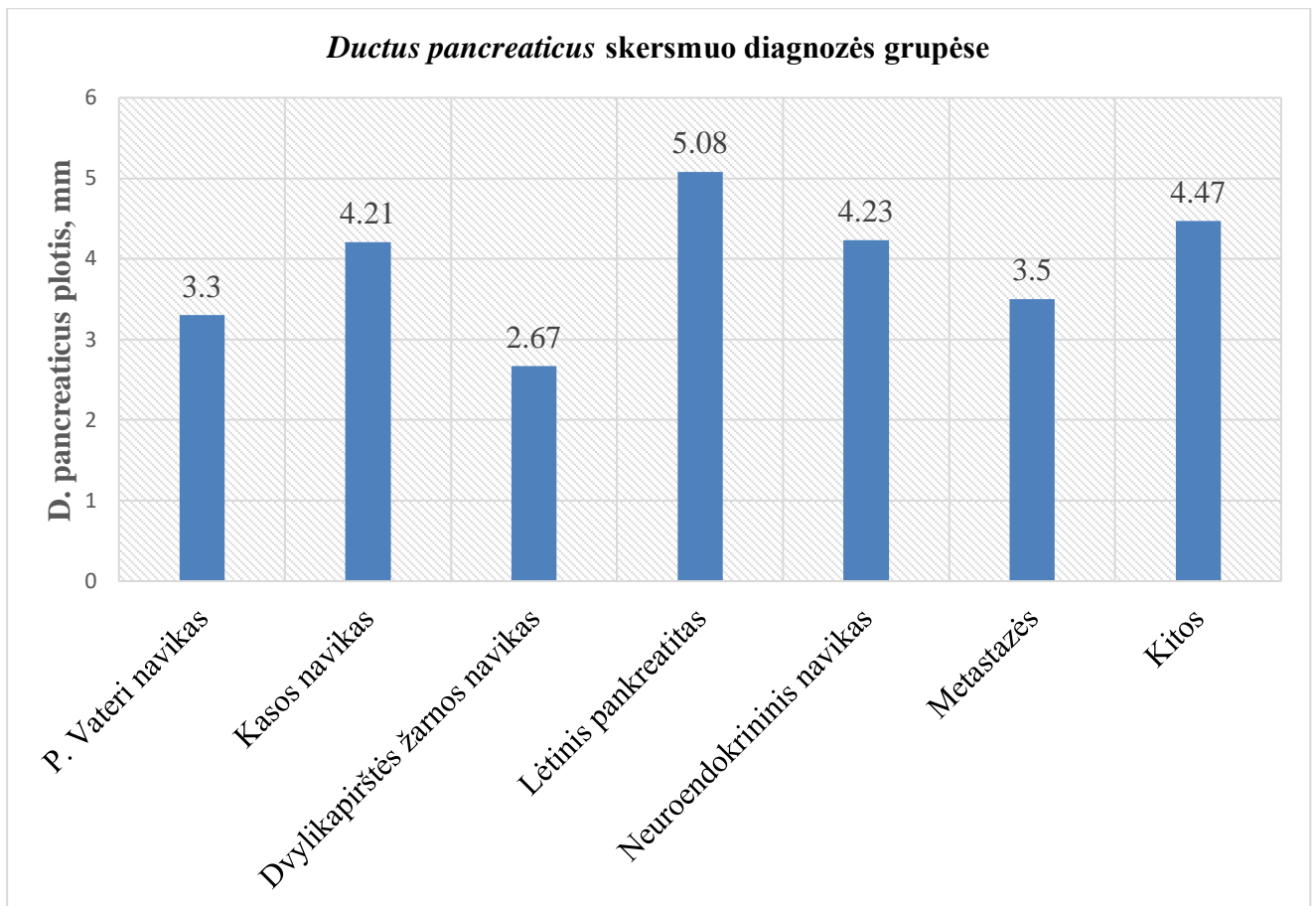
skirtingų operacijų metu reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,129$). Skirtingų operacijų vidutinis netekto kraujo kiekis pateiktas lentelėje (Lentelė 6).

Kraujo komponentai operacijos metu buvo perpilti 55 (16,22 %) atvejais. Didžiajai daliai šių pacientų prireikė 1 vnt. kraujo komponentų ($N=22$, 6,4 %) ir 2 vnt. kraujo komponentų ($N=21$, 6,1%). Rečiau pacientams prireikė 3 ($N=5$, 1,5%) ir 4 ($N=5$, 1,5%) vnt. EMT. 6vnt ir 10 vnt EMT iš viso prireikė 2 pacientams (0,6%).

Lentelė 6. Operacijų vidutinės trukmės ir netekto kraujo kiekio pasiskirstymas tarp grupių

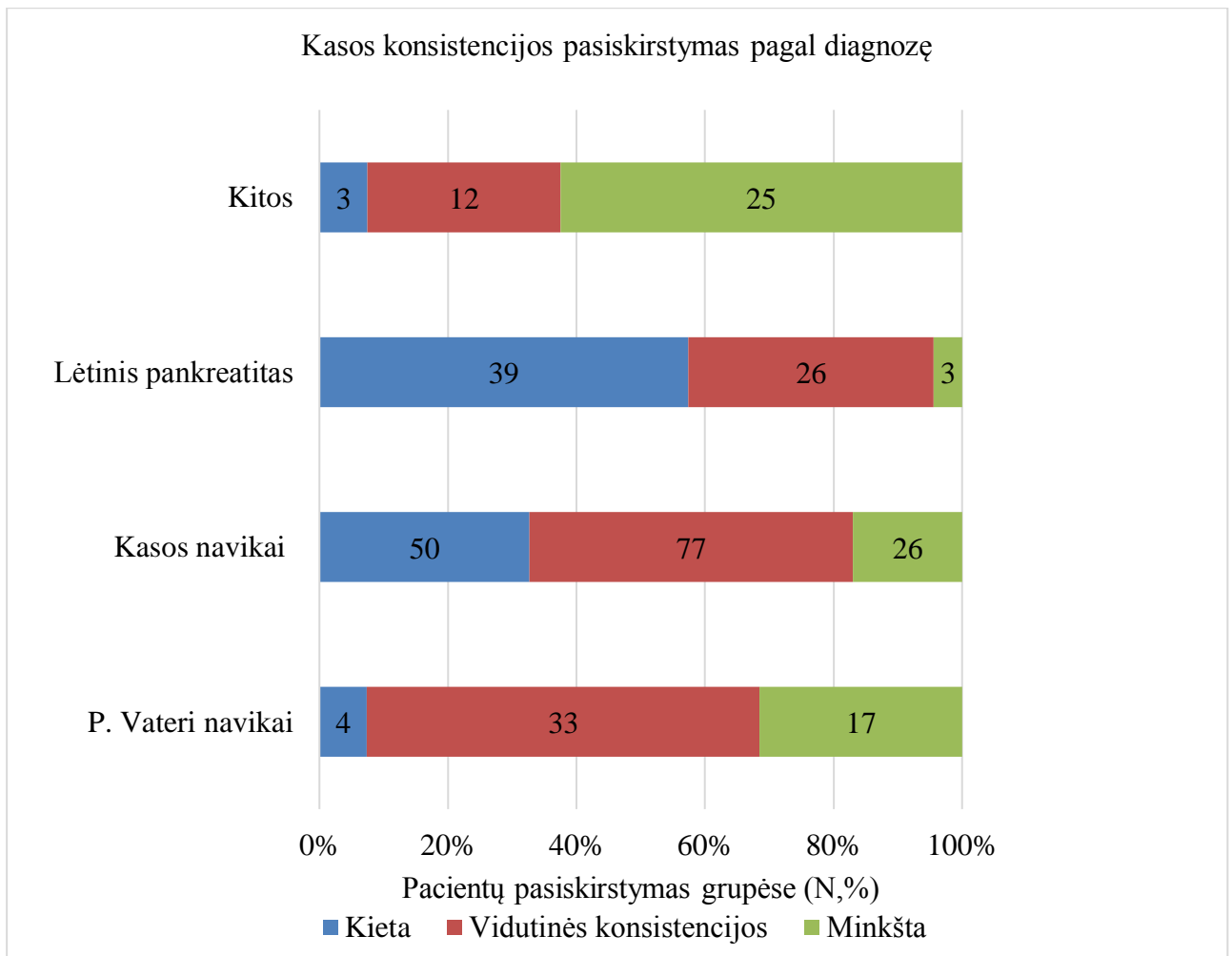
Operacija	Vidutinė operacijos trukmė (SN), min	Operacijos trukmė, Mediana, min. – maks., min	Vidutinis netekto kraujo kiekis (SN), ml
PDR	334,82 (72,042)	330,00 (210 - 720)	340,38 (179,295)
PPPDR	304,97 (49,350)	300,00 (210 - 450)	358,67 (173,761)
RPM	265,533 (55,50)	270,00 (180 - 370)	309,09 (53,936)
RPD	235 (63,296)	212,50 (150 - 450)	361,96 (355,931)
DPPHR	274,44 (69,024)	270 (150 - 420)	284,21 (135,455)
Frey	202,86 (53,452)	190 (120 - 270)	250,00 (193,649)

Vidutinis *ductus pancreaticus* plotis, įvertintas operacijos metu – 4,23 (2,967) mm, mediana – 4,00 mm (intervalas 0-17) mm (nuo neišmatuojamo iki 17 mm). Vertinant *ductus pancreaticus* skersmens pasiskirstymą diagnozės grupėse buvo nustatyti reikšmingi skirtumai ($p=0.018$) (6 pav.). Pacientų, sergančių lėtiniu pankreatitu, pagrindinis kasos latakas buvo plačiausias (vidurkis – 5.08 (3.103)mm), tuo tarpu reikšmingai siauresnis latakas buvo randamas esant *p. Vateri* navikui (vidurkis – 3.30 (2.441)mm)($p = 0.025$). Kitų grupių porinio palyginimo metu reikšmingu skirtumų nerasta. Tai gali būti susiję su sąlyginai maža tyrimo imtimi.



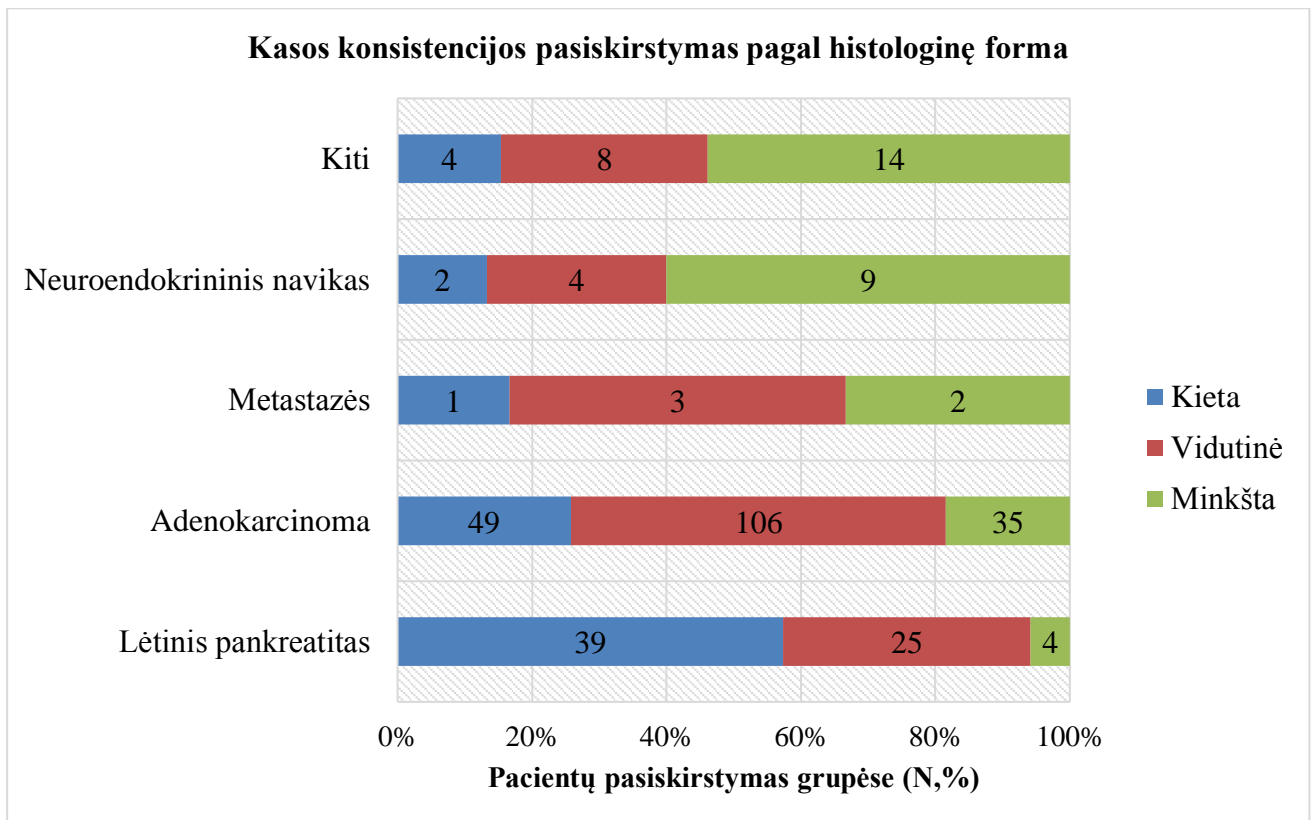
6 pav. Ductus pancreaticus skersmuo diagnozės grupėse

Kasos konsistencija, nustatyta operacijos metu, daugiausia buvo vidutinė (N=148 48,5%). Kieta kasa nustatyta 96 (31,5%) atvejais, minkšta – 61 (20%) pacientui. Kasos konsistencijos pasiskirstymas pagal diagnozę pateiktas grafike (7 pav.). *P. Vateri* diagnozės grupėje vidutinė kasos konsistencija buvo nustatyta dažniau nei kieta ($p < 0,001$), taip pat minkšta kasos konsistencija buvo nustatyta dažniau nei kieta ($p = 0,001$). Kasos navikų atvejais dažniau stebėta kieta kasos konsistencija nei minkšta ($p = 0,022$) ar vidutinė ($p = 0,014$). Panaši tendencija stebėta lėtinio pankreatito atveju: kasos konsistencija daugiausiai buvo kieta ir nustatyta dažniau nei vidutinės ar minkštos konsistencijos ($p = 0,001$). Lėtinio pankreatito atveju kasos vidutinės kasos konsistencijos buvo reikšmingai daugiau nei minkštos ($p = 0,035$). Kitų patologijų atveju dažniau nustatyta minkšta kasos konsistencija lyginant su kieta ($p < 0,001$) ir vidutine ($p < 0,001$).



7 pav. Kasos konsistencijos pasiskirstymas pagal diagnozę.

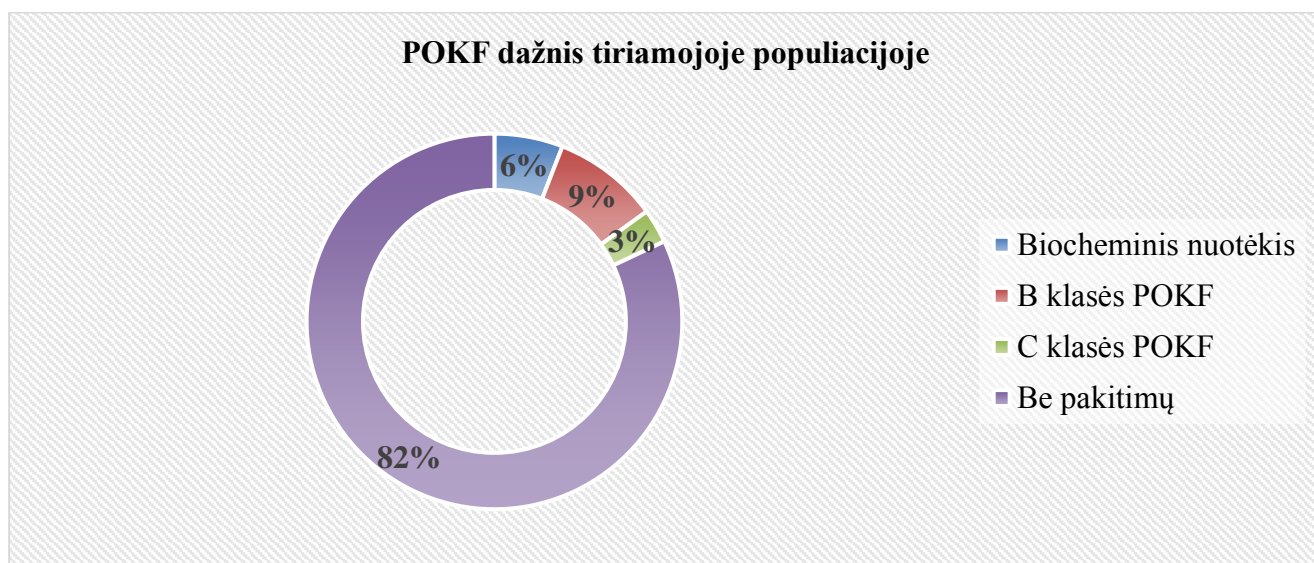
Kasos konsistencijos pasiskirstymas pagal histologinę naviko formą pateiktas grafike (8 pav.). Adenokarcinomos atveju reikšmingai dažniau operacijos metu nustatyta vidutinės konsistencijos kasa nei kietos ($p=0,003$) bei minkštos ($p=0,033$) konsistencijos. Lėtinio pankreatito atveju statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta kieta nei vidutinė ir minkšta kasos konsistencija ($p<0,001$). Neuroendokrininio kasos naviko atveju kasa buvo reikšmingai dažniau minkštos nei kietos ($p=0,011$) ar vidutinės konsistencijos ($p=0,005$).



8 pav. Kasos konsistencijos pasiskirstymas pagal histologinę formą.

12.3. Pacientai, kuriems pooperaciniu laikotarpiu išsivystė POKF

Amilazės kiekio iš serumo vertinimas pooperaciniu laikotarpiu atskleidė, kad 3-ą parą vidutinis serumo amilazės kiekis buvo 64,87 (172,151) UI/L, 7-ą parą – 25,82 (38,835) UI/L. Amilazės iš dreno kiekis 3-ią pooperacinę dieną vidutiniškai siekė 746,41 (4341,305) UI/L, (intervalas 0-59800 UI/L), 7-ą parą po operacijos vidutinis amilazės iš dreno kiekis buvo 391,82 (255,554) UI/L (intervalas 0-29600 UI/L). ISGPS biocheminio užbėgimo kriterijus 3-ią parą atitiko 57 (16,8%) pacientai, 7-ą parą po operacijos biocheminio užbėgimo kriterijus atitiko 19 pacientų (5,6%). Kadangi POKF diagnostiniame kriterijuje nurodoma, kad diagnozuojant POKF amilazės iš dreno koncentracija gali padidėti nuo 3-ios pooperacinės paros ir vėliau, įvertinome, ar tiriamojoje populiacijoje išvis buvo tiriamas šis laboratorinis rodiklis (3-ią ar 7-ą pooperacinę dieną). Nustatyta, kad padidėjęs amilazės iš dreno kiekis tiriamojoje populiacijoje buvo nustatytas 61(17,99%) atveju. Remiantis ISGPS kriterijais nustatyta, kad iš visų atveju, kai amilazės aktyvumas iš dreno besiskiriančiame skystyje buvo didesnis nei norma, biocheminio nuotėkio grupei priklausė 20 (5,89 % tiriamojoje grupėje, 32,79 % bendroje komplikacijos grupėje) pacientų. Kliniškai reikšmingos fistulės nustatytos 41 (12,09%) atveju. B klasės POKF nustatytos 31 (9,14% tiriamojoje grupėje, 50,82 % bendroje komplikacijos grupėje) pacientui, C klasės POKF – 10 (2,95% tiriamojoje grupėje, 16,39 % bendroje komplikacijos grupėje) pacientų. (9 pav.)



9 pav. POKF dažnis tiriamojoje populiacijoje

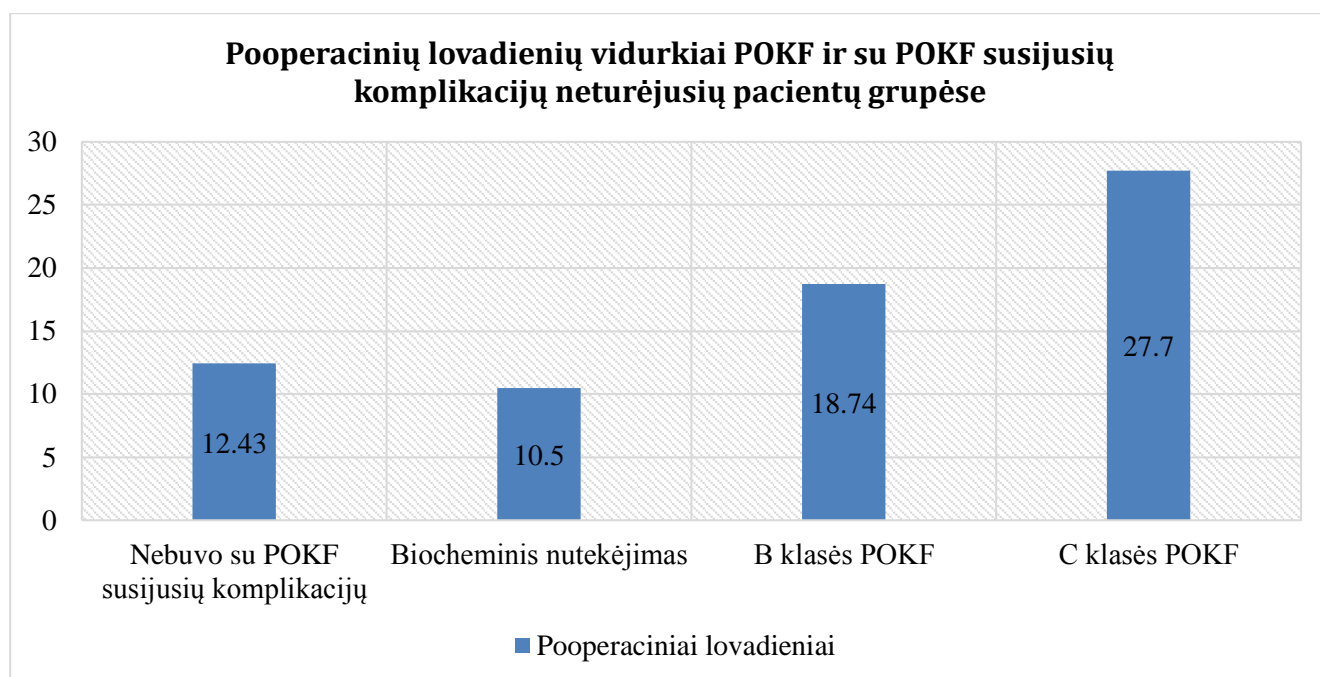
Lentelė 7. Kliniškai reikšmingų fistulių grupių ISGPS klasifikuojančių rodiklių dažnių pasiskirstymas.

	B klasės POKF	C klasės POKF
Tęstinis peripankreatinis drenavimas (> 3 sav.) (B), N (%)	3 (7,32%)	10 (24,39%)
Perkutaninės ar endoskopinės drenavimo procedūros (B), N (%)	16 (39,02%)	1(2,44%)
Kliniškai reikšmingas paciento būklės pokytis* (B), N (%)	15 (36,59%)	10 (24,39%)
Angiografinės intervencijos (B), N (%)	-	-
Infekcijos požymiai, susiję su POKF (B), N (%)	18 (43,90%)	5 (12,20%)
Pakartotinės operacijos dėl POKF (C), N (%)	-	8 (19,51%)
Mirtis, (C), N (%)	-	6 (14,63%)
Infekcija + organų funkcijos nepakankamumas (C), N (%)	-	5 (12,20%)
Su POKF susijęs organų funkcijos nepakankamumas (C), N (%)	-	5 (12,20%)

*Procentai nurodyti kliniškai reikšmingos fistulės grupėje.

Pakartotinės operacijos iš viso prireikė 33 pacientams (9,73 %), iš kurių 8 atvejai (2,36% tiriamojoje grupėje; 24,24% visų pakartotinių operacijų) buvo susiję su POKF. Perkutaninės ar

endoskopinės drenavimo procedūros buvo taikytos viso 17 (5,01% tiriamojoje grupėje, 41,46% kliniškai reikšmingų POKF grupėje) pacientų. Kliniškai reikšmingos fistulės ir jų klasę nulemiantys, su ligos eiga susiję veiksniai ir jų dažniai pateikti lentelėje (Lentelė 7). Tos pačios hospitalizacijos metu po operacijos registruota 16 mirties atvejų (4,72 % tiriamojoje populiacijoje), iš kurių su POKF susijusios mirtys nustatytos 6 atvejais (1,76 % tiriamojoje populiacijoje, 37,5% mirusių pacientų grupėje). Vidutinis pooperacinių lovardienų skaičius tiriamųjų grupėje siekė 13,11 (10,507) d., mediana 10 dienų (intervalas 1-90). Ilgiausia pooperacinės hospitalizacijos trukmė stebėta kliniškai reikšmingų POKF grupėje, trumpiausi – biocheminio amilazės nuotėkio atveju ar pacientų, kuriems nebuvo nustatyta jokia komplikacija, susijusi su amilazės kiekio iš dreno padidėjimu. Lovadieniai tarp grupių skyrėsi reikšmingai, įverčių vidurkiai pateikti (10 pav.) ($p < 0,001$). Porinis grupių lovardienų palyginimas atskleidė, kad reikšmingai lovardienų skaičius skyrėsi tarp biocheminio nutekėjimo ir B klasės POKF ($P = 0,006$) taip pat ir tarp B klasės POKF ir pacientų grupės, kurios neturėjo su POKF susijusių komplikacijų ($P < 0,001$). Kitų grupių porinis palyginimas reikšmingų skirtumų neatskleidė.



10 pav. Pooperacinių lovardienų vidurkiai POKF ir su POKF susijusių komplikacijų neturėjusių pacientų grupėse

12.4. Pacientų POKF rizikos vertinimas

Lentelėje pateiktas apibendrintas rizikos veiksnių vertinimas skirtingose grupėse (Lentelė 8). Priešoperacinių rodiklių vertinimo metu buvo nustatyta, kad pacientai, kuriems buvo nustatyta POKF

buvo 2,04 m. jaunesni nei pacientai, kuriems šios komplikacijos nebuvo, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (P=0,299).

Lentelė 8. Rizikos veiksnių ir pooperacinių rodiklių vertinimas bei palyginimas pacientų grupėse, kuriems buvo nustatyta POKF ir pacientų, kurie neturėjo su POKF susijusių komplikacijų

	Rodiklis		Nėra POKF	Kliniškai reikšminga POKF	Reikšmingumo lygmuo
Priešoperaciniai rodikliai	Amžius		62,19 (13,091) m.	60,15 (12,163) m.	P=0,299
	Lytis	Moterys	142 (46,9%)	14 (34,1%)	P = 0,085
		Vyrai	161 (53,1%)	27 (65,9%)	
	ASA klasė	I	2 (0,7%)	1 (2,5%)	P<0,001
		II	149 (50,7%)	11 (27,5%)	
		III	141(48,0%)	26 (65,0%)	
		IV	2 (0,7%)	2 (5%)	
	Pagrindinė diagnozė	<i>P. Vateri</i> navikas	42 (13,19 %)	15 (36,6%)	P<0.001
		Kasos navikas	147 (48,5%)	9 (22,0%)	
		Lėtinis pankreatitas	77 (25,4%)	5 (12,2%)	
Kitos diagnozės		37 (12,2%)	12 (29,3%)		
Geltos trukmė		8,88 (16,089) d.	9,48 (16,075) d.	p=0,643	
Bilirubino kiekis prieš operaciją		59,05 (69,651) $\mu\text{mol/l}$	40,29 (41,187) $\mu\text{mol/l}$	p=0,214	
Operaciniai rodikliai	<i>Ductus pancreaticus</i> plotis		4,34 (3,018) mm	3,38 (2,435) mm	P=0,038
	Kasos konsistencija	Kieta	92 (33,6%)	4 (11,1%)	P<0,001
		Vidutinė	132 (48,2%)	17 (47,2%)	
		Minkšta	50 (18,2%)	15 (41,7%)	

	Operacijos metu netekto kraujo kiekis	337,23 (166,662) ml	401,32 (391,720) ml	P=0,645
	EMT kiekis	0,3 (0,920) vnt	0,5 (1,390) vnt	P=0,651
	Operacijos trukmė	293,44 (69,357) min	316,83 (61,449) min	P=0,035
Pooperaciniai rodikliai	Lovadienių skaičius	12,30 (9,083) d	20,93 (16,184) d	P<0,001
	FRS įvertis	2,02 (1,853) b.	4,00 (1,832) b.	P<0,001

Lentelėje pateiktose lyginamose pacientų grupėse lytis reikšmingai nesiskyrė ($P = 0,085$). Pacientai reikšmingai skyrėsi ASA klasifikacijos atžvilgiu ($P<0,001$). ASA proporcijų palyginimas atskleidė, kad ASA III ($p=0,043$) ir IV klasė (0,018) priešoperaciniu periodu dažniau buvo nustatoma POKF grupėje, o ASA II – dažniau buvo nustatoma su POKF susijusių komplikacijų neturėjusioje pacientų grupėje ($p=0,006$). Stebėti reikšmingi skirtumai diagnozės grupėse vertinant pagal POKF išsivystymą: reikšmingai mažiau POKF stebėta esant kasos navikui ($p=0,001$), didesnis POKF dažnis stebėtas esant *p. Vateri* navikui ar kitų diagnozių atvejų ($p<0,001$). Bendro bilirubino koncentracija serume ir geltos trukė reikšmingai tarp grupių nesiskyrė.

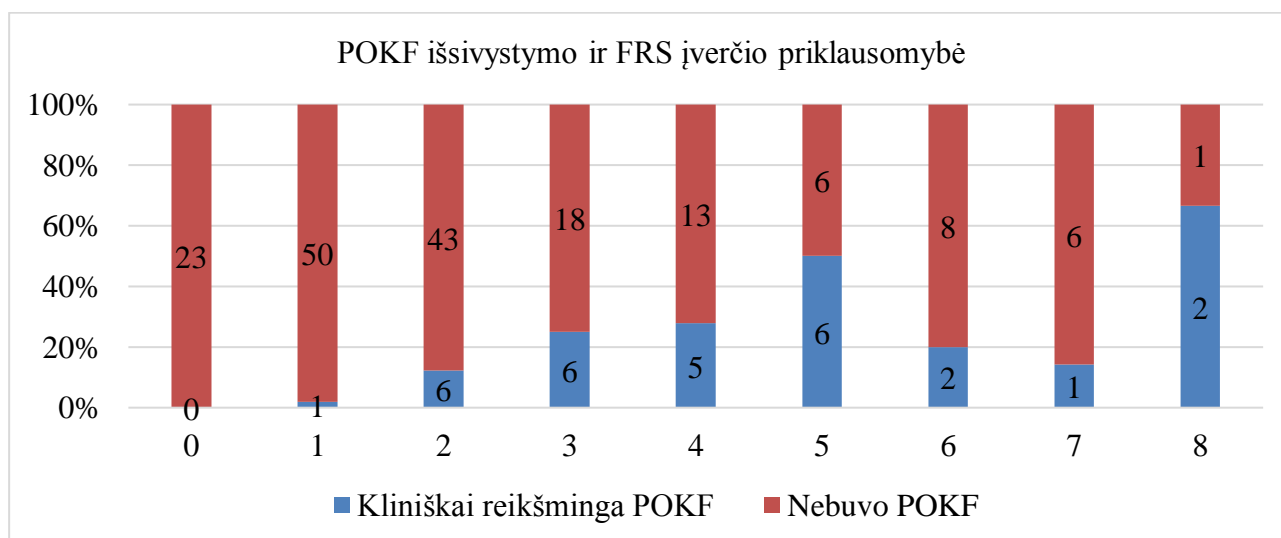
Operacijos metu vertinti šie veiksniai, kurių įverčiai tarp grupių reikšmingai nesiskyrė: operacijos metu netekto kraujo kiekis ir perpiltų kraujo vienetų kiekis. Nustatyti reikšmingi skirtumai vertinant kasos latako skersmenį – POKF grupėje buvo didesnio spindžio, lyginant su POKF komplikacijų neturėjusia grupe ($P=0,038$). Taip pat nustatyta, kad lentelėje lyginamose grupėse reikšmingai skyrėsi kasos konsistencija, o proporcijų palyginimas grupėse atskleidė, kad POKF grupėje dažniau buvo nustatyta minkšta kasos konsistencija ($P=0,001$), o su POKF susijusių komplikacijų neturėjusioje pacientų grupėje dažniau buvo nustatyta kieta kasos konsistencija ($P=0,006$). Operacijos trukmė buvo ilgesnė POKF grupėje ($P=0,035$). Taip pat nustatyta, kad reikšmingai skyrėsi pooperacinių lovadienių skaičius – pacientai, kuriems buvo diagnozuota POKF, buvo gydomi beveik dvigubai ilgiau nei pacientai, kuriems šios komplikacijos nebuvo ($P<0,001$). Univariacinė analizė atskleidė, kad pacientų amžius, lytis, serumo bendro bilirubino koncentracija, ikioperacinė geltos trukmė, operacijos tipas, operacijos metu netekto ir perpilto kraujo kiekis reikšmingos įtakos POKF išsivystumui neturėjo. Tuo tarpu ASA klasė, pagrindinė diagnozė, histologinis patologijos tipas, pagrindinio kasos latako skersmuo, kasos konsistencija, operacijos trukmė reikšmingai siejosi su POKF išsivystymo rizika. Atlikus daugiamačių veiksnių įtakos tyrimą nustatyta, kad nepriklausomi POKF išsivystymo rizikos veiksniai - siauresnis pagrindinio kasos latako diametras, ilgesnė operacijos trukmė, minkšta kasos konsistencija. Duomenys pateikti lentelėje (Lentelė 9).

Lentelė 9. Daugiamatės POKF rizikos veiknių analizės lentelė

Rizikos veiksniai	P	Šansų santykis	95 % PI
Pagrindinio kasos latako diametras	0,015	0,807	0,679 – 0,959
Operacijos trukmė	0,004	1,007	1,002 - 1,012
Kasos konsistencija (bendrai – P = 0,010)	Vidutinė	0,064	2,906
	Minkšta	0,003	6,120
			0,940 - 8,983
			1,849 - 20,254

12.5. Kliniškai reikšmingos fistulės rizikos vertinimas FRS skale

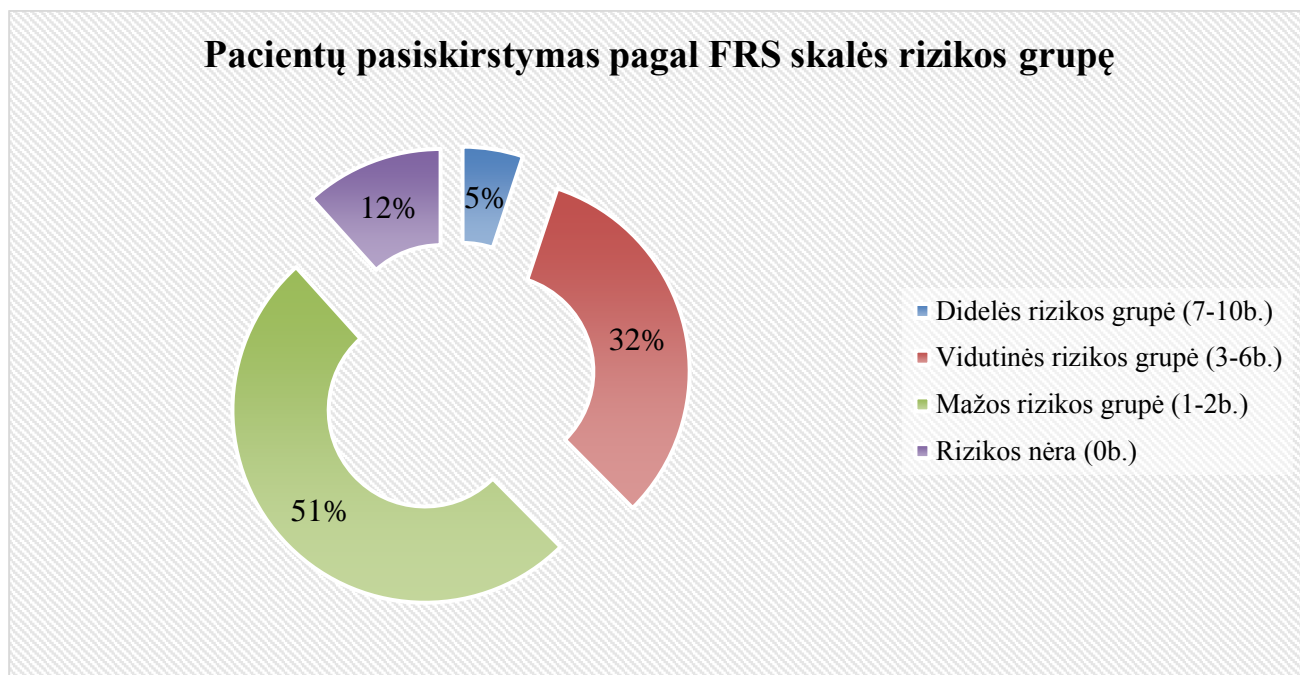
Remiantis medicininės dokumentacijos duomenimis FRS balų skaičių buvo galima įvertinti 197 pacientams. Retrospektyvus pacientų rizikos vertinimas taikant FRS skalę atskleidė, kad vidutinis rizikos įvertis siekė 2,47 (1,952) balo (intervalas 0 – 8). FRS balai tarp pacientų grupių, kuriems išsivystė kliniškai reikšminga POKF ir kuriems ši komplikacija nustatyta nebuvo, skyrėsi reikšmingai ($p < 0,001$). Esant didesniai FRS balui dažniau buvo nustatoma POKF (11 pav.). Vidutinis FRS įvertis pacientų, kuriems buvo nustatyta kliniškai reikšminga POKF, siekė 4,00 (1,832) balus, pacientai, kuriems nebuvo nustatyta kliniškai reikšminga POKF, vidutiniškai surinkdavo 2,02 (1,853) balus. Vertinant kliniškai reikšmingų fistulių B ir C grupių priklausomybę nuo balo reikšmingo skirtumo nepastebėta ($p = 0,414$). Balų vidutiniai įverčiai tarp kliniškai reikšmingų POKF grupių (B ir C klasės POKF) reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,594$)



11 pav. POKF išsivystymo ir FRS įverčio priklausomybė

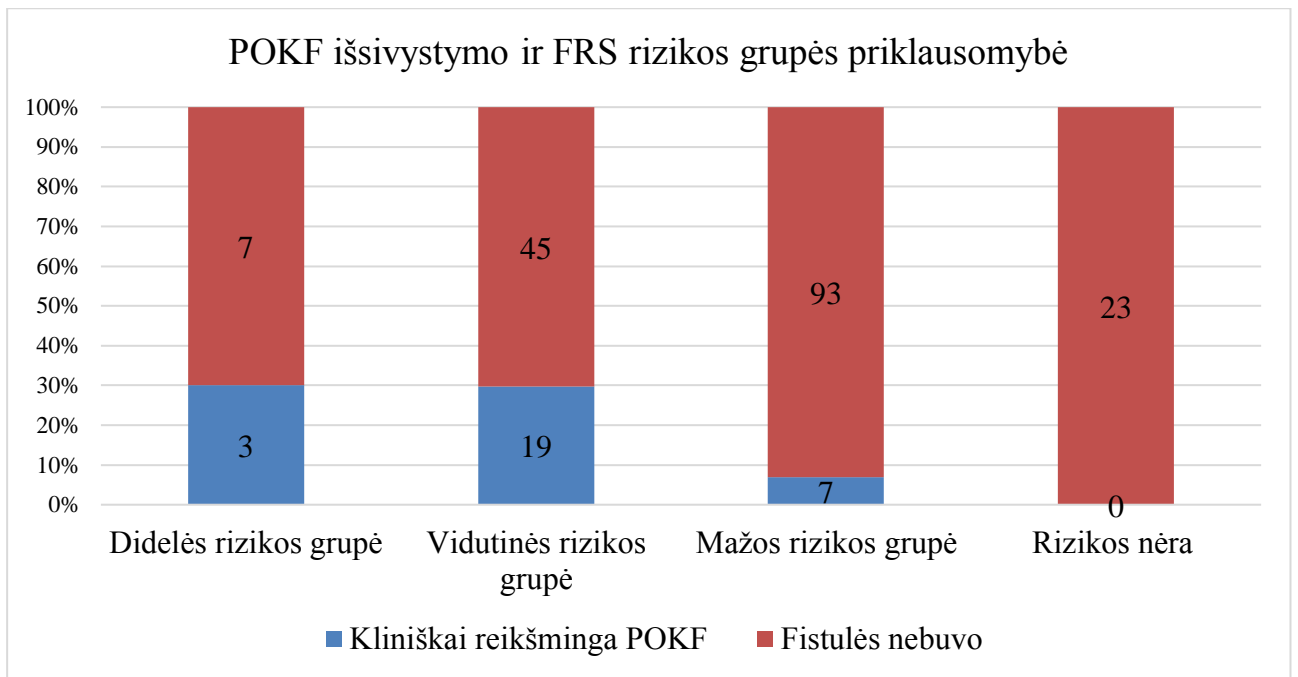
Didžioji dalis pacientų priklausė mažos rizikos grupei (N=100, 50,76%) ir vidutinės rizikos grupei (N=64, 32,49%). Tuo tarpu didelė rizika pagal FRS nustatyta 5,08 % (N=10) atvejų. Likę

pacientai (N=23, 11,68%) neturėjo rizikos POKF atsirasti (FRS=0 b.). Pacientų pasiskirstymas pagal FRS skalės rizikos grupę pavaizduotas paveikslėlyje (12 pav.).

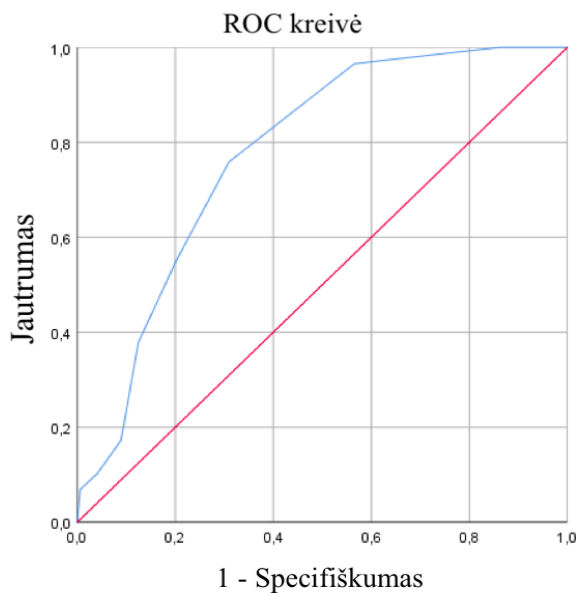


12 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal FRS skalės rizikos grupę

Didelės rizikos grupei priklausantiems pacientams kliniškai reikšminga POKF nustatyta 3 atvejais (30,00%), vidutinės rizikos grupei priklausantiems – 19 atvejų (29,7%), mažos rizikos grupėje kliniškai reikšminga POKF diagnozuota 7 (7,00%) atvejais, POKF dažnis tarp FRS rizikos grupių skyrėsi reikšmingai ($P < 0,001$) (13 pav.). Didelės rizikos grupės FRS įverčių vidurkis siekė 7,30 (0,483) b., vidutinės – 4,13 (1,091) b., mažos rizikos grupės – 1,49 (0,252)b. įverčiai tarp rizikos grupių skyrėsi reikšmingai ($p < 0,001$).



13 pav. POKF išsivystymo ir FRS rizikos grupės priklausomybė



14 pav. FRS skalės jautrumas ir specifiškumas, ROC kreivė

FRS įverčio plotas po kreivę (Angl. Area Under Curve, AUC) – 0,776 (95% PI 0,700 – 0,852, $p < 0,001$). Optimali slenkstinė balo riba – 2,50 b. (jautrumas – 75,9%, specifiškumas - 69,0%) (14 pav.).

13. REZULTATŲ APTARIMAS

Pacientams, kuriems 2008 – 2017m. Kauno klinikų Chirurgijos klinikoje buvo atliktos kasos rezekcinės operacijos, POKF dažnis siekė 12,09%. B klasės POKF buvo diagnozuota beveik 3 kartus daugiau nei C klasės POKF. Šie rezultatai buvo panašūs į kitų centrų, taikusių POKF ISGPS diagnostinius kriterijus, duomenis. Fu *et al.* atliko retrospektyvų tyrimą, į kurį buvo įtraukti 532 pacientai (gydyti 2000-2011m.), ir vertino šių pacientų POKF skaičių po PDR ar PPPDR. Pagal atnaujintą POKF apibrėžimą, kliniškai reikšmingos POKF buvo nustatytos 54 atvejais (10,15%), iš kurių 12 (2,24%) atvejų buvo nustatyta komplikauta – C klasės POKF ir 42 pacientams (7,91%) nustatyta B klasės POKF [17]. Rezultatai iš esmės palyginami su LSMUL KK Chirurgijos klinikos rezultatais. B ir C klasės POKF pasiskirstymas kliniškai reikšmingų fistulių grupėje iš esmės panašus. Kiek mažesnis bendras POKF atvejų skaičius yra susijęs su tuo, kad Fu *et. al* hepatobiliarinės ir kasos chirurgijos centre per metus atliekama daugiau operacijų. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad C klasės POKF dažnis tiek LSMUL KK, tiek Sun Yat-sen Universitetinėje ligoninėje panašus, galima daryti išvadas, kad rezultatai reikšmingai nesiskyrė. LSMUL KK patirtis ir atliekamų kasos rezekcinių operacijų POKF komplikacijų dažnis yra palyginamas su kitų centrų patirtimi ir rezultatais.

Akamatsu *et al.* atliktame tyrime, į kurį buvo įtraukti 122 pacientai (gydyti 2005-2009m.), buvo vertinamas kasos ir kasos latako išvestinio dydžio, nustatyto KT metu, reikšmė POKF išsivystymui. Kliniškai reikšmingų POKF dažnis šių tyrėjų duomenimis siekė 18,85 % (N=23) [28]. Tuo tarpu Hu *et al.* atliktame tyrime, kuriame buvo analizuoti 539 atvejai (operacijos atliktos 3 metų laikotarpiu), kliniškai reikšmingos fistulės buvo diagnozuotos 198 (>30 %) atvejų po PDR ar PPPDR operacijos. Dresdene atliktame tyrime nustatyta, kad po distalinės kasos rezekcijos kliniškai reikšmingų POKF dažnis siekė 20 % [51]. Šis skirtingas kliniškai reikšmingų fistulių dažnis galėtų būti susijęs su skirtinga centrų turima patirtimi, dažniau pasitaikančiomis patologijomis arba skirtinga diagnostinių kriterijų samprata. Net atnaujintuose kriterijuose išlieka nemažai vietos kliniškai reikšmingų POKF B klasės fistulių interpretacijai, nes nėra pakankamai aiškiai apibrėžtas infekcijos, sietinos su POKF, kriterijus ar ilgesnis nei įprastas hospitalizacijos laikas. Naujų POKF diagnostinių kriterijų peržiūra potencialiai gali būti naudinga, jeigu ir ateityje fistulių dažnio skirtumai skirtinguose, net ir didelę patirtį turinčiuose centruose bus tokie skirtingi.

Vertinant POKF rizikos veiksnius tyrime nustatyta, jog kasos latako plotis, kasos konsistencija ir operacijos laikas yra nepriklausomi rizikos veiksniai POKF išsivystyti. Tuo tarpu diagnozė univariacinėje analizėje tarp vertinamų grupių (pacientai, kuriems POKF nebuvo diagnozuota ir kuriems buvo diagnozuota kliniškai reikšminga POKF) skyrėsi reikšmingai. Iš esmės šie rezultatai yra paaiškinami tuo, kad pagrindinė kasos ar periampulinės srities patologija nulemia kasos audinio konsistenciją ir pagrindinio latako skersmenį, taigi šie veiksniai glaudžiai susiję [5].

Tyrimė nustatyta, kad pagrindinio kasos latako plotis tarp diagnozės grupių skyrėsi reikšmingai – plačiausias kasos latakas stebėtas esant lėtiniam pankreatitui ar kasos navikui (dažniausiai adenokarcinomai) ir vidutiniškai buvo platesnis nei 5 mm ir 4 mm atitinkamose grupėse. Siauresni latakai buvo nustatomi esant *p. Vateri* navikui, dvylikapirštės žarnos navikui ar kitoms ligomis. Vertinant kasos konsistenciją stebėtos panašios tendencijos – lėtinio pankreatito atveju kasos audinys daugiausia buvo vidutinės ar kietos konsistencijos, kasos adenokarcinomų atveju dažniausiai kasos audinys buvo vertinamas kaip vidutinės konsistencijos, o *p. Vateri*, neuroendokrininių ir kitų navikų atveju kasos audinys dažniau buvo įvertinamas kaip minkštos konsistencijos. Minkšta kasos audinio konsistencija, atlikto tyrimo duomenimis, didina POKF riziką, tuo tarpu 1 mm pagrindinio latako skersmens pakitimas (praplatėjimas) riziką POKF mažina. Manoma, kad tai susiję su aktyvesne egzokrinine kasos funkcija, techniškai sunkesne operacija, didesne latako okliuzijos ar siūlės kraštų išsiskyrimo rizika [8,17, 26]. Panašios tendencijos nustatytos ir kitų autorių tyrimuose – *Peng et al* sisteminėje literatūros apžvalgoje ir metaanalizėje nustatė, kad minkštas kasos audinys didina POKF riziką RPD atveju (ŠS – 1,80, 95% PI 1.08–3.02), *Hu et. al* nustatė, kad siauras (<3mm) pagrindinis kasos diametras buvo nepriklausomas rizikos veiksnys POKF išsivystumui (ŠS - 2.062, 95% PI 1.416-3.003), kaip ir minkšta kasos konsistencija (ŠS - 3.048, 95% PI - 1.953-4.757). Tuo tarpu 2004 m. LSMUL KK Gulbino ir kitų autorių atlikto tyrimo duomenys atskleidė, kad su pooperacinėmis komplikacijomis po PDR susiję veiksniai - pagrindinio kasos latako diametras, kasos egzokrininė funkcija bei kasos fibrozės laipsnis [52].

Tyrimė taip pat nustatėme, kad ilgesnė operacijos trukmė buvo nepriklausomas rizikos veiksnys, susijęs su POKF išsivystumu. Kituose tyrimuose šis veiksnys nėra dažnai nustatomas, nes jis gali būti susijęs su kitais faktoriais – didesniu KMI, sunkesne paciento ikioperacine būkle (prastesnė mitybinė būklė ar kita), jungties tipo pasirinkimu.

Fistulės rizikos skalė parodė panašų skalės AUC patikimumą ir jautrumą (išorinės skalės validizavimo metu nustatyti AUC 0.716 (N=594) AUC 0.763 (N=265), vidinės validizacijos metu - AUC 0.942 (N=212)) [10,39]. Tačiau pacientai, priskiriami didelės rizikos grupei pagal FRS, kitų autorių duomenimis, kliniškai reikšmingas fistules turėjo tik 17 - 29% atvejais [39] LSMUL KK atlikto tyrimo atveju 30 proc. pacientų, priklausiusių didelei rizikos grupei, buvo nustatyta kliniškai reikšminga POKF, kaip ir vidutinės rizikos grupėje. Tai rodo, kad rizikos grupių suskirstymas galbūt nėra idealus siekiant numatyti vidutinę ar didelę POKF riziką, tačiau akivaizdus rizikos didėjimas stebimas esant didesniems nei 2 balų įverčiams pagal POKF, ką iš esmės ir parodo slenkstinė FRS skalės ROC reikšmė – 2,5 balo. Galbūt būtų naudingas skalės rizikos grupių perskirstymas, tačiau tam reikėtų didesnės imties prospektyvių studijų.

Kadangi atlikto tyrimo pagrindinis trūkumas yra retrospektyvi duomenų analizė, todėl tyrimas nėra visiškai tikslus. Netikslumas dar galėtų būti susijęs su duomenų trūkumu dokumentacijoje. Tyrimo

metu dėl šios priežasties nebuvo įvertinti kiti svarbūs rizikos veiksniai, susiję su POKF išsivystymu, – KMI, BSA, netektas kūno masės kiekis, gretutinės ligos (cukrinis diabetas, išeminė širdies liga, arterinė hipertenzija), žalingi įpročiai (rūkymas, alkoholio vartojimas), priešoperacinis albumino įvertis.

Pooperacinės kasos fistulės (POKF) – viena dažniausiai pasitaikančių pooperacinių komplikacijų po kasos rezekcijų ir yra susijusi su reikšmingu pacientu pooperaciniu sergamumu ir mirštamumu. Skirtinguose centruose POKF dažnis išsiskiria dėl įvairių priežasčių – skirtingų POKF diagnostinių kriterijų taikymo, turimos patirties ar kitų veiksnių. LSMUL KK atlikto tyrimo metu nustatytas POKF dažnis yra palyginamas su kitų centrų, atlikusių šios komplikacijos analizę, dažniu. Nustatyti nepriklausomi rizikos veiksniai POKF išsivystymui – kasos latako skersmuo ir konsistencija – yra su pagrindine liga susiję rizikos veiksniai. Šie rizikos veiksniai sutampa su FRS skalėje vertinamais 2 iš 4 požymių. Taigi, vertinant pacientų riziką remiantis FRS skale, atitinkamai didėjant balų skaičiams nustatėme didėjančią POKF riziką. Pacientų standartizuotas vertinimas FRS skale galėtų būti potencialiai naudinga priemonė praktikoje siekiant pritaikyti selektyvią perioperacinę medikamentinę POKF prevenciją.

14. IŠVADOS

1. Pacientams, kuriems 2008 – 2017m. Kauno klinikų Chirurgijos klinikoje buvo atliktos kasos rezekcinės operacijos, POKF dažnis siekė 12,09%. Didžioji dalis fistulių buvo B klasės POKF. Apie ketvirtadalis kliniškai reikšmingų fistulių buvo C klasės POKF, kurios dažniausia diagnozuotos dėl pakartotinių operacijų.
2. POKF išsivystymo rizika buvo didesnė esant minkštai kasos konsistencijai, siauram pagrindiniam kasos latakui, esant *p. Vateri* navikui ar kitoms kasos ligoms bei esant ilgesnei operacijos trukmei.
3. Fistulės rizikos skalė yra naudinga, kliniškai pritaikoma prognozuojant POKF riziką. Esant didesniam nei 2,5 balo įverčiui, POKF rizika reikšmingai didėja

15. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Fistulės rizikos skalė galėtų būti naudojama sprendžiant dėl prevencinių POKF priemonių naudojimo pacientams, kuriems bus atliekamos kasos rezekcinės operacijos. Esant didesniems nei 2,5 balo įverčiams, POKF rizika reikšmingai didėja, todėl šios grupės pacientams prevencinių priemonių taikymas galėtų būti potencialiai naudingas.

16. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Radenkovic D, Farnell MB, Bassi C, Besselink M. Evolving Techniques in Pancreatic Surgery. *Gastroenterology Research and Practice* 2016;2016:1–2. doi:10.1155/2016/4289724.
2. Büchler MW. Changes in Morbidity After Pancreatic Resection: Toward the End of Completion Pancreatectomy. *Archives of Surgery* 2003;138:1310. doi:10.1001/archsurg.138.12.1310.
3. Ahmad SA, Edwards MJ, Sutton JM, Grewal SS, Hanseman DJ, Maithel SK, et al. Factors Influencing Readmission After Pancreaticoduodenectomy: A Multi-Institutional Study of 1302 Patients. *Annals of Surgery* 2012;256:529–37. doi:10.1097/SLA.0b013e318265ef0b.
4. Simons JP, Shah SA, Ng SC, Whalen GF, Tseng JF. National Complication Rates after Pancreatectomy: Beyond Mere Mortality. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009;13:1798–805. doi:10.1007/s11605-009-0936-1.
5. Ansorge C. Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy risk assessment and early diagnosis. Karolinska institute, 2013.
6. Søreide K, Labori KJ. Risk factors and preventive strategies for post-operative pancreatic fistula after pancreatic surgery: a comprehensive review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2016;51:1147–54. doi:10.3109/00365521.2016.1169317.
7. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017;161:584–91. doi:10.1016/j.surg.2016.11.014.
8. Oneil Machado N. Pancreatic Fistula after Pancreatectomy: Definitions, Risk Factors, Preventive Measures, and Management—Review. *International Journal of Surgical Oncology* 2012;2012:1–10. doi:10.1155/2012/602478.
9. Miller BC, Christein JD, Behrman SW, Drebin JA, Pratt WB, Callery MP, et al. A Multi-Institutional External Validation of the Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2014;18:172–80. doi:10.1007/s11605-013-2337-8.
10. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM. A Prospectively Validated Clinical Risk Score Accurately Predicts Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons* 2013;216:1–14. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002.
11. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2016;22:9694. doi:10.3748/wjg.v22.i44.9694.
12. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *The Lancet* 2004;363:1049–57. doi:10.1016/S0140-6736(04)15841-8.

13. Bachmann J, Michalski CW, Martignoni ME, Büchler MW, Friess H. Pancreatic resection for pancreatic cancer. *HPB* 2006;8:346–51. doi:10.1080/13651820600803981.
14. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB* 2011;13:377–84. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00305.x.
15. Gulbinas A, Barauskas G, Pundzius J. Kasos ir plonosios zarnos jungtis – pankreatoduodenines rezekcijos „Achilo kulnas“ n.d.:8.
16. Gooiker GA, Lemmens VEPP, Besselink MG, Busch OR, Bonsing BA, Molenaar IQ, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival: Impact of centralization of pancreatic cancer surgery. *British Journal of Surgery* 2014;101:1000–5. doi:10.1002/bjs.9468.
17. Fu S-J, Shen S-L, Li S-Q, Hu W-J, Hua Y-P, Kuang M, et al. Risk factors and outcomes of postoperative pancreatic fistula after pancreatico-duodenectomy: an audit of 532 consecutive cases. *BMC Surgery* 2015;15. doi:10.1186/s12893-015-0011-7.
18. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8–13. doi:10.1016/j.surg.2005.05.001.
19. Nahm C, Connor S, Samra J, Mittal A. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2018;Volume 11:105–18. doi:10.2147/CEG.S120217.
20. Hu B-Y, Wan T, Zhang W-Z, Dong J-H. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Gastroenterology* 2016;22:7797. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7797.
21. Xia T, Zhou J-Y, Mou Y-P, Xu X-W, Zhang R-C, Zhou Y-C, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula after laparoscopic distal pancreatectomy using stapler closure technique from one single surgeon. *PLOS ONE* 2017;12:e0172857. doi:10.1371/journal.pone.0172857.
22. Liu Q-Y. Analysis of risk factors for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20:17491. doi:10.3748/wjg.v20.i46.17491.
23. You L, Zhao W, Hong X, Ma L, Ren X, Shao Q, et al. The Effect of Body Mass Index on Surgical Outcomes in Patients Undergoing Pancreatic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas* 2016;45:796–805. doi:10.1097/MPA.0000000000000525.
24. Serrano PE, Essaji Y, Dath D, Marcaccio MJ, Tandan V, Ruo L. The relationship between body mass index, pancreatic fistula and postoperative complications and its associated cost implications following pancreaticoduodenectomy. *HPB* 2016;18:e388–9. doi:10.1016/j.hpb.2016.03.012.

25. Menahem B, Mulliri A, Bazille C, Salame E, Morello R, Alves A, et al. Body Surface Area: A new predictive factor of mortality and pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A cohort-study. *International Journal of Surgery* 2015;17:83–7. doi:10.1016/j.ijssu.2015.03.015.
26. Wang H, Xiu D, Tao M. The pancreatic juice length in the stent tube as the predicting factor of clinical relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: *Medicine* 2017;96:e8451. doi:10.1097/MD.00000000000008451.
27. Peng Y-P, Zhu X-L, Yin L-D, Zhu Y, Wei J-S, Wu J-L, et al. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2017;7. doi:10.1038/s41598-017-00311-8.
28. Akamatsu N, Sugawara Y, Komagome M, Shin N, Cho N, Ishida T, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the significance of the ratio of the main pancreatic duct to the pancreas body as a predictor of leakage. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2010;17:322–8. doi:10.1007/s00534-009-0248-6.
29. Kiyochi H, Matsukage S, Nakamura T, Ishida N, Takada Y, Kajiwara S. Pathologic Assessment of Pancreatic Fibrosis for Objective Prediction of Pancreatic Fistula and Management of Prophylactic Drain Removal After Pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Surgery* 2015;39:2967–74. doi:10.1007/s00268-015-3211-5.
30. Kawai M, Tani M, Ina S, Hirono S, Nishioka R, Miyazawa M, et al. CLIP Method (Preoperative CT Image-assessed Ligation of Inferior Pancreaticoduodenal Artery) Reduces Intraoperative Bleeding during Pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Surgery* 2008;32:82–7. doi:10.1007/s00268-007-9305-y.
31. Strasberg SM, Green DW, Jones KL. Prospective Trial of a Blood Supply-Based Technique of Pancreaticojejunostomy: Effect on Anastomotic Failure in the Whipple Procedure. *J Am Coll Surg* 2002;194:13.
32. Subar D, Pietrasz D, Fuks D, Gayet B. A novel technique for reducing pancreatic fistulas after pancreaticojejunostomy: Figure 1: *Journal of Surgical Case Reports* 2015;2015:rjv074. doi:10.1093/jscr/rjv074.
33. Han IW, Kim H, Heo J, Oh MG, Choi YS, Lee SE, et al. Excess intraoperative fluid volume administration is associated with pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A retrospective multicenter study. *Medicine* 2017;96:e6893. doi:10.1097/MD.00000000000006893.
34. Cheng Y, Briarava M, Lai M, Wang X, Tu B, Cheng N, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. doi:10.1002/14651858.CD012257.pub2.

35. Zhang S, Lan Z, Zhang J, Chen Y, Xu Q, Jiang Q, et al. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8. doi:10.18632/oncotarget.17503.
36. Hua J, He Z, Qian D, Meng H, Zhou B, Song Z. Duct-to-Mucosa Versus Invagination Pancreaticojejunostomy Following Pancreaticoduodenectomy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2015;19:1900–9. doi:10.1007/s11605-015-2913-1.
37. Singh AN, Pal S, Mangla V, Kilambi R, George J, Dash NR, et al. Pancreaticojejunostomy: Does the technique matter? A randomized trial. *Journal of Surgical Oncology* 2018;117:389–96. doi:10.1002/jso.24873.
38. Sandini M, Malleo G, Gianotti L. Scores for Prediction of Fistula after Pancreatoduodenectomy: A Systematic Review. *Digestive Surgery* 2016;33:392–400. doi:10.1159/000445068.
39. Vallance AE, Young AL, Macutkiewicz C, Roberts KJ, Smith AM. Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a systematic review. *HPB* 2015;17:1040–8. doi:10.1111/hpb.12503.
40. Hackert T, Werner J, Büchler MW. Postoperative pancreatic fistula. *The Surgeon* 2011;9:211–7. doi:10.1016/j.surge.2010.10.011.
41. Cheng Y, Ye M, Xiong X, Peng S, Wu HM, Cheng N, et al. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. doi:10.1002/14651858.CD009621.pub2.
42. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. doi:10.1002/14651858.CD008370.pub3.
43. Han X, Xu Z, Cao S, Zhao Y, Wu W. The effect of somatostatin analogues on postoperative outcomes following pancreatic surgery: A meta-analysis. *PLOS ONE* 2017;12:e0188928. doi:10.1371/journal.pone.0188928.
44. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for Postoperative Pancreatic Fistula. *New England Journal of Medicine* 2014;370:2014–22. doi:10.1056/NEJMoa1313688.
45. Jin K, Zhou H, Zhang J, Wang W, Sun Y, Ruan C, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Somatostatin Analogues in the Prevention of Postoperative Complication after Pancreaticoduodenectomy. *Digestive Surgery* 2015;32:196–207. doi:10.1159/000381032.
46. Melloul E, Raptis DA, Clavien P, Lesurtel M. Poor level of agreement on the management of postoperative pancreatic fistula: results of an international survey. *HPB* 2013;15:307–14. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00599.x.

47. Malleo G, Pulvirenti A, Marchegiani G, Butturini G, Salvia R, Bassi C. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2014;399:801–10. doi:10.1007/s00423-014-1242-2.
48. Gans SL, van Westreenen HL, Kiewiet JJS, Rauws EAJ, Gouma DJ, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues for the treatment of pancreatic fistula. *British Journal of Surgery* 2012;99:754–60. doi:10.1002/bjs.8709.
49. Malleo G, Pulvirenti A, Marchegiani G, Butturini G, Salvia R, Bassi C. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2014;399:801–10. doi:10.1007/s00423-014-1242-2.
50. Grendar J, Jutric Z, Leal JN, Ball CG, Bertens K, Dixon E, et al. Validation of Fistula Risk Score calculator in diverse North American HPB practices. *HPB* 2017;19:508–14. doi:10.1016/j.hpb.2017.01.021.
51. Distler M, Kersting S, Rückert F, Kross P, Saeger H-D, Weitz J, et al. Chronic pancreatitis of the pancreatic remnant is an independent risk factor for pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *BMC Surgery* 2014;14. doi:10.1186/1471-2482-14-54.
52. Gulbinas A, Barauskas G, Pundzius J. Preoperative stratification of pancreas-related morbidity after the Whipple procedure. *Int Surg.* 2004 Jan-Mar;89(1):39-45