



Trattamento del moncone pancreatico residuo con cianoacrilato dopo duodeno-cefalopancreasectomia

Massimo Capaldi, Luciano Alessandroni, Marco Barreca, Alessandra Campanelli, Teresa De Siena, Gabriele Ricci, Giovanni Sorgi, Roberto Tersigni

Premessa

Dopo duodeno-cefalopancreasectomia (DCP) vi è un elevato rischio di fistole anastomotiche pancreatico-digiunali, soprattutto nei casi in cui il parenchima pancreatico sia friabile ed il calibro del dotto di Wirsung sia esiguo.

Scopo dello studio

Scopo dello studio è quello di presentare i risultati di un'esperienza relativa a 28 casi di occlusione del dotto pancreatico con cianoacrilato dopo DCP.

Metodi

Nei 28 pazienti sono state eseguite 24 DCP secondo Traverso-Longmire e 4 DCP secondo Whipple per 19 adenocarcinomi della testa del pancreas, 4 adenocarcinomi della via biliare principale distale, 4 adenocarcinomi periampollari e 1 carcinoma della testa del pancreas. L'occlusione del dotto di Wirsung è stata effettuata con 2-4 cc. di cianoacrilato. Non sono state eseguite anastomosi pancreatico-digestive. A tutti i pazienti sono stati somministrati somatostatina 6 mg/die + gabesato mesilato 600 mg in infusione continua e.v. per 7 giorni.

Risultati

In 6 pazienti (23%) è comparsa una fistola pancreatica. Il periodo di chiusura della fistola è variato da 1 a 8 mesi dopo l'intervento. La mortalità globale (1 paziente deceduto dopo 3 mesi dall'intervento per emorragia da pancreatite acuta necrotico-emorragica) è stata del 3,5%. Due pazienti sono stati persi al follow-up (range: 5-43 mesi) e dei rimanenti 26 pazienti, 21 (80,7%) hanno recuperato il peso forma a 12 mesi dall'intervento e in 8 (30,8%) è insorto

*U.O.C. Chirurgia Generale ed Oncologica 1 "Flajani"
Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica
A.O.R.N. "S. Camillo-Forlanini" - Roma*

un diabete mellito. Dieci pazienti sono deceduti per progressione di malattia e 16 sono attualmente viventi.

Conclusioni

L'occlusione del dotto pancreatico non ha determinato un'evidente riduzione della percentuale di complicanze post-operatorie intra-addominali, ma sembra rappresentare una valida alternativa nei casi in cui la scarsa consistenza del parenchima pancreatico e l'esiguo calibro del dotto di Wirsung possano comportare un elevato rischio di fistole anastomotiche pancreatico-digiunali. L'eventuale fistola pancreatica che può comparire dopo occlusione duttale risulta infatti più facilmente gestibile dal punto di vista clinico ed appare correlata ad una minore mortalità post-operatoria.

L'uso del cianoacrilato per il trattamento del moncone residuo è da ritenersi valido e sicuro al pari di altri presidi usati per lo stesso scopo.

Parole chiave: moncone pancreatico, cianoacrilato, trattamento.

Fin dalla prima metà del secolo scorso, l'intervento di duodeno-cefalopancreasectomia (DCP) è stato considerato l'atto terapeutico più efficace per il trattamento delle neoplasie localizzate nella testa del pancreas ed, in genere, per le lesioni periampollari nonostante le elevate percentuali di morbilità (30-50%) e di mortalità (10-20%) post-operatorie. Comunque, negli ultimi venti anni è stato osservato un progressivo decremento della mortalità perioperatoria (5-10%)¹, grazie al miglioramento dei presidi chirurgici ed al progressivo affinamento qualitativo della terapia intensiva post-ope-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Massimo Capaldi
U.O.C. Chirurgia Generale ed Oncologica 1 "Flajani"
A.O.R.N. "S. Camillo-Forlanini" - Roma
Circ.ne Gianicolense, 87 - 00152 Roma
Tel.: 06-58704588 - Fax: 06-58704589
E-mail: mcapaldi@scamilloforlanini.rm.it

ratoria. Al contrario, la morbilità post-operatoria si mantiene tuttora elevata, fino al 40-50% in alcune serie^{1,2}. Le complicanze dopo DCP possono essere di ordine generale e locale. Le complicanze locali, correlate alla secrezione esocrina contenente enzimi attivati dell'organo residuo, sono prevalentemente rappresentate dalla pancreatite acuta post-operatoria, dalla deiscenza dell'anastomosi pancreatico-digiunale con fistola di tipo misto, dal sanguinamento perianastomotico, dalla comparsa di un ascesso o, comunque, di una raccolta di materiale infetto nella sede del focolaio chirurgico¹. Particolare importanza assume l'insorgenza della fistola mista pancreatico e digiunale che si verifica con una percentuale che varia dal 7,5% al 38%². Negli ultimi anni, è stata dedicata un'attenzione particolare a questo problema sia dal punto di vista strettamente tecnico-chirurgico che farmacologico, al fine di ridurre l'incidenza e le relative complicanze cliniche. In particolare, alcune varianti tecniche di anastomosi con il moncone pancreatico residuo come, per esempio, l'anastomosi Wirsung-digiunale e le anastomosi pancreatico-gastriche, oppure l'uso di farmaci depressori della funzione pancreatico esocrina come la somatostatina ed analoghi (octreotide) o le varie tecniche d'occlusione duttale con vari tipi di sostanze hanno suscitato ampi dibattiti e discussioni.

MATERIALI E METODI

Dal maggio 2002 all'agosto 2005 sono stati trattati con occlusione del dotto pancreatico con cianoacrilato (Glubran 2 - GEM, Viareggio, Italia) 28 pazienti, 16 uomini e 12 donne con un'età media di 64,9 anni (range: 42-85), nei quali sono state eseguite 24 DCP secondo Traverso-Longmire (anastomosi duodeno-digiunale termino-laterale) e 4 DCP secondo Whipple (anastomosi gastro-digiunale).

Sono stati reclutati esclusivamente pazienti con un moncone pancreatico soffice ed un dotto principale di calibro inferiore a 3-4 mm. L'occlusione del dotto di Wirsung è stata effettuata con 2-4 cc di cianoacrilato. Non sono state eseguite anastomosi pancreatico-digestive.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti al seguente regime terapeutico: somatostatina 6 mg/die + gagesato mesilato 600 mg in infusione continua e.v. per 7 giorni.

Il criterio da noi adottato per la definizione di fistola pancreatico è stato quello proposto da Gouillat³ nel 2002: drenaggio di almeno 100 cc. di liquido, con do-

saggio di amilasi > 5 volte rispetto a quello plasmatico, comparso dopo la III giornata post-operatoria e persistente dopo la XII, al quale si associano disturbi soggettivi curabili con terapie specifiche.

Il dosaggio delle amilasi nel liquido di drenaggio pancreatico di norma è stato eseguito in III, VII, XII giornata post-operatoria e successivamente ogni 15 giorni dopo la dimissione.

I pazienti con fistola pancreatico sono stati dimessi dopo la X giornata post-operatoria, lasciando in sede un drenaggio addominale di tipo Jackson-Pratt.

Gli esami istologici hanno rilevato 19 adenocarcinomi della testa del pancreas, 4 adenocarcinomi della via biliare principale distale, 4 adenocarcinomi peripollari e 1 carcinoide della testa del pancreas.

RISULTATI

La morbilità post-operatoria, escludendo le fistole pancreatiche, è stata del 10,7% e comprende 1 caso di pancreatite necrotico-emorragica, 1 caso di occlusione intestinale da briglia aderenziale per cui è stato necessario un reintervento e 1 caso di raccolta ascessuale in loggia pancreatico drenata per via transcutanea in XV giornata post-operatoria. In 1 caso si è reso necessario il reintervento per un'emorragia del moncone dell'arteria gastro-duodenale a 3 mesi dall'intervento in un paziente gravemente cardiopatico, il quale è successivamente deceduto. In 6 (23%) pazienti (3M-3F) è comparsa una fistola pancreatico. Il range del dosaggio delle amilasi nel liquido di drenaggio è oscillato da 3.000 UI/l a 160.000 UI/l. Il periodo di chiusura della fistola è variato da 1 ad 8 mesi dopo l'intervento. Tutti i pazienti sono risultati asintomatici dal momento della dimissione al momento della guarigione della fistola.

La mortalità globale (1 paziente deceduto a distanza di 3 mesi dall'intervento per emorragia da pancreatite acuta necrotico-emorragica) è stata del 3,5%.

Due pazienti sono stati persi al follow-up (range: 5-43 mesi). Dei rimanenti 26 pazienti (16 uomini e 10 donne), 21 (80,7%) hanno recuperato il loro peso forma a 12 mesi dall'intervento. In 8 pazienti (30,8%) (3 uomini e 5 donne) è insorto un diabete mellito; per 1 paziente è stata sufficiente la terapia con ipoglicemizzanti orali, mentre per gli altri 7 si è dovuto ricorrere alla terapia insulinica. Tra questi ultimi, 2 erano in terapia con ipoglicemizzanti orali già prima dell'intervento (Tabella I).

Dieci pazienti (5 uomini e 5 donne) sono deceduti

per progressione di malattia (range: 10-28 mesi dall'intervento) e 16 (11 uomini e 5 donne) sono attualmente viventi (range della sopravvivenza: 5-34 mesi dall'intervento).

DISCUSSIONE

La DCP è una procedura chirurgica di tipo complesso, associata attualmente a percentuali di bassa mortalità ed un'alta morbilità perioperatoria. L'esperienza del chirurgo e la consistenza tissutale del pancreas residuo rappresentano forti indicatori della possibilità di insorgenza di complicanze correlate al moncone pancreatico. Gli eventi negativi collegati alla tecnica chirurgica o al tipo d'intervento possono essere ridotti al minimo nei Centri Ospedalieri ad elevato volume d'interventi. Sin dal 1983 Tersigni et al.⁴ hanno descritto come in alcuni pazienti sottoposti ad intervento per cancro della testa del pancreas il segmento caudale dell'organo, irradiato con dosi di 2.000 Rad ed autotrapiantato in sede inguinale, pur perdendo completamente la sua funzione esocrina, manteneva pressoché inalterata quella endocrina. In tal modo veniva raggiunto il triplice scopo di bonificare il segmento pancreatico residuo da possibili foci neoplastici, di evitare le complicanze derivanti dal diabete mellito post-operatorio ed,

infine, di ridurre al minimo la probabilità di insorgenza di una fistola pancreatico. Ishikawa et al.⁵ nel 1991 hanno riportato come l'irradiazione preoperatoria del viscere, producendo una fibrosi iatrogena del tessuto pancreatico, riducesse in maniera significativa l'incidenza di fistola post-operatoria. Ciò a significare l'importanza della riduzione della funzione esocrina nello sviluppo di complicanze. Nel corso degli ultimi anni si è cercato di migliorare il trattamento del moncone pancreatico residuo fondamentalmente in 3 modi:

- diversione chirurgica del secreto pancreatico in un viscere cavo o addirittura all'esterno mediante incannulamento del dotto principale;
- farmacologicamente con inibitori della secrezione esocrina come somatostatina ed octreotide;
- localmente mediante tecniche d'occlusione duttale con sostanze di varia composizione.

Tali metodiche, essendo tra loro complementari, possono essere usate anche contemporaneamente nello stesso paziente.

In particolare, l'azione della somatostatina include l'inibizione della secrezione pancreatico, la diminuzione del flusso plasmatico nell'organo, la citoprotezione e la stimolazione del sistema reticolo-endoteliale⁶. Questi effetti, sinergicamente, possono contribuire ad influenzare in senso positivo la risposta del tessuto pancreatico residuo all'insulto chirurgico. L'octreotide possiede un'azione inibitrice più rapida ed immediata sulla secrezione pancreatico ma meno prolungata nel tempo⁷. Con entrambe le molecole si ottengono riduzioni della quantità di secrezione pancreatico fino a circa il 50%^{1,8}. Shan et al.¹, in uno studio prospettico, randomizzato e controllato del 2003, hanno riportato una netta riduzione di percentuale di complicanze correlate al moncone pancreatico (7,5% vs. 22% del gruppo trattato con placebo), mediante la riduzione della secrezione pancreatico ottenuta con infusione endovenosa continua di somatostatina per 7 giorni dopo l'intervento di DCP con anastomosi pancreatico-digiunale.

L'occlusione duttale con colle non riassorbibili come il neoprene (laboratori DuPont) è stata pressoché abbandonata a causa della perdita progressiva della funzione esocrina⁹ (Tabella II). Alcune sostanze riassorbibili come la colla di fibrina (Tissucol® - Baxter - Deerfield, IL, USA) sembrano limitare l'azione delle proteasi pancreatiche nell'attesa del consolidamento dell'anastomosi col tratto digerente o del moncone pancreatico. A tali sostanze è stata aggiunta l'aprotinina, con lo scopo di ritardare l'effetto degli enzimi pancreatici e quindi il dissolvimento della colla (Tabella

Tabella I - La nostra esperienza

Genere (M/F)	16 (57%) / 12 (43%)
Età media ± DS (anni)	64,9 ± 13
Range età (anni)	42-85
Diagnosi	
- ADC testa pancreas	19 (67,8%)
- ADC VBP distale	4 (14,3%)
- ADC periampollare	4 (14,3%)
- Carcinoide della testa del pancreas	1 (3,6%)
Tipo di intervento	
- Traverso-Longmire	24 (85,7%)
- Whipple	4 (14,3%)
Complicanze	
- Fistola pancreatico	6 (23%)
- Pancreatite necrotico-emorragica	1 (3,6%)
- Occlusione intestinale da briglia	1 (3,6%)
- Ascesso loggia pancreatico	1 (3,6%)
Comparsa di diabete mellito	8 (30,8%)
- Terapia con ipoglicemizzanti orali	1
- Terapia insulinica	7

ADC: adenocarcinoma.

Tabella II - Caratteristiche dei prodotti per l'occlusione duttale

Nome del prodotto	Composizione chimica	Tempo di solidificazione	Meccanismo di azione	Reazione tissutale
Neoprene	Omopolimero di policloroprene	Variabile in pochi secondi. Non riassorbibile	Polimerizza e solidifica a contatto del succo pancreatico (pH 8-9)	Sclerosi progressiva del tessuto esocrino Lesioni più lievi sulle isole pancreatiche
Tissucol	Colla di fibrina in combinazione con aprotinina e soluzione di trombina	Variabile in pochi secondi. Si riassorbe in 7 giorni	Solidifica con meccanismo simile alle ultime fasi della coagulazione	Azione emostatica e biostimolazione tessuto neoformato
Prolamina Ethibloc	Soluzione alcolica di prolamina	15-20 minuti. Si riassorbe in 11 giorni	Depressione microcircolatoria Marcata attivazione mediatori chimici della flogosi	Importante reazione infiammatoria con pancreatite acuta del moncone
Cianoacrilato Glubran 2	N-butil(2) cianoacrilato + metacrilossisolfolano	2-90 secondi. Non riassorbibile	Polimerizza con reazione esotermica	Minore citotossicità ed adesione parietale vascolare

II). Sono stati pubblicati comunque molti studi prospettici non randomizzati che dimostrano la mancanza di efficacia di tali sostanze nella prevenzione delle complicanze correlate al moncone pancreatico¹⁰⁻¹³. Lo studio prospettico, multicentrico, randomizzato e controllato di Suc et al.² del 2003, che prende in esame 182 pazienti sottoposti a DCP con anastomosi pancreatico-digestiva per neoplasia o pancreatite cronica, non mostra differenze statisticamente significative nelle complicanze post-operatorie intra-addominali, in particolare nella comparsa di fistole nei pazienti trattati con occlusione del dotto ed anastomosi pancreatico-digiunale e quelli con semplice anastomosi pancreatico-digiunale. Collateralmente, viene segnalata una percentuale significativamente più elevata di complicanze nei pazienti con moncone pancreatico soffice, non fibrotico e con diametro del dotto di Wirsung < 3 mm. Anche all'analisi multivariata, la consistenza del parenchima pancreatico è risultata essere il solo fattore di rischio indipendente per le complicanze intra-addominali. Altro lavoro degno d'attenzione, anche se solo retrospettivo, è quello di Labas et al.¹⁴ del 2003 che illustra una serie di 61 resezioni pancreatiche maggiori con anastomosi pancreatico-digiunali eseguite in 5 anni. Nei 33 casi in cui si è proceduto all'occlusione con cianoacrilato del dotto pancreatico principale ed anastomosi pancreatico-digiunale è stata osservata 1 sola fistola pancreatica, mentre ne sono state registrate 9 nei rimanenti pazienti; in 1 solo caso si è reso necessario un

reintervento e non sono mai stati rilevati episodi di pancreatite acuta del moncone trattato con occlusione.

Per quanto riguarda poi le tecniche di trattamento del moncone pancreatico che non prevedono contemporaneamente l'occlusione duttale e l'anastomosi con il tratto digestivo ma esclusivamente l'occlusione del Wirsung, in tutte le casistiche esaminate tale metodica viene riservata soltanto ai monconi cosiddetti "ad alto rischio", ovvero ai casi in cui la consistenza del tessuto comporta la confezione di una anastomosi pancreatico-digiunale ad elevato rischio di deiscenza.

Per quanto concerne l'uso della prolamina (Ethibloc - Ethicon GmbH, Norderstedt, Germania), è tuttora in corso un processo di riconsiderazione a causa degli importanti effetti collaterali riscontrati clinicamente (Tabella II). Nello studio di Plusczyk et al.¹⁵ della Saarland University (Germania) è descritta infatti una marcata risposta infiammatoria con conseguente grave pancreatite acuta dopo occlusione duttale con Ethibloc nell'animale da esperimento. In alternativa all'uso di resine polimeriche, Ayazi et al.¹⁶ hanno proposto la legatura del dotto principale in 6 pazienti sottoposti a DCP con abbandono del moncone residuo senza rilevare insorgenza di fistola o di ulteriori complicanze intra-addominali post-operatorie. Importante appare lo studio prospettico randomizzato¹⁷ condotto in collaborazione tra l'Erasmus Medical Center di Rotterdam (Olanda) e l'Ospedale S. Raffaele di Milano (Italia), che confronta, in una serie di

169 pazienti sottoposti a DCP, 86 con esclusiva occlusione del dotto pancreatico principale ed 83 con pancreatico-digiunostomia. Gli autori non riportano differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi nelle complicanze post-operatorie. Rispettivamente il 64% dei pazienti vs. il 76% non ha presentato complicanze post-operatorie. L'unica differenza statisticamente significativa ha riguardato la comparsa di una fistola pancreatica (17% vs. 5%), che risulta più frequente nei pazienti sottoposti a sola occlusione. La mortalità nei 30 giorni successivi all'intervento chirurgico è stata dell'8,1% nei pazienti con occlusione e del 4,7% nell'altro gruppo. L'occlusione duttale è stata condotta a Rotterdam con prolamina e colla di fibrina in associazione con aprotinina (Trasylol), mentre a Milano è stato usato il neoprene. Per quanto concerne le complicanze intra-addominali e la comparsa di fistola non sono state registrate differenze nei 2 sottogruppi trattati con occlusione del dotto, ad eccezione del fatto che nei pazienti trattati con Ethibloc sembra osservarsi una maggiore tendenza allo sviluppo di sepsi generalizzate post-pancreatite acuta, con conseguente aumento della mortalità perioperatoria. In questo studio sono state altresì valutate le funzioni pancreatiche esocrina ed endocrina nel periodo post-operatorio. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi nella frequenza delle evacuazioni quotidiane e nella composizione delle feci analizzata dal punto di vista biochimico. A 12 mesi dall'intervento, i pazienti con anastomosi pancreatico-digiunale hanno guadagnato peso corporeo che, viceversa, si è mantenuto stabile in quelli con occlusione duttale. La somministrazione sostitutiva di enzimi pancreatici è stata necessaria in misura maggiore nei pazienti di quest'ultimo gruppo. Per quanto riguarda la funzione endocrina, la comparsa di diabete mellito si è rivelata più frequente nei pazienti sottoposti ad occlusione duttale.

Nella nostra esperienza, l'occlusione del dotto pancreatico principale con cianoacrilato senza anastomosi del moncone pancreatico residuo è stata la metodica di scelta tutte le volte che ci si è trovati in presenza di un moncone pancreatico "ad alto rischio", vale a dire soffice, friabile e di calibro < 4 mm. Nel periodo post-operatorio la mortalità è stata del 3,5% (1 paziente), le complicanze intra-addominali del 10,7% (3 pazienti) e la percentuale di fistola del moncone pancreatico del 23% (6 pazienti). In 1 solo caso si è reso necessario il reintervento per un'emorragia del moncone dell'arteria gastro-duodenale in un paziente gravemente cardiopa-

tico 3 mesi dopo l'intervento. La comparsa di diabete mellito post-operatorio è stata riscontrata in 8 casi (30,8%); in 1 caso è stata necessaria l'assunzione di ipoglicemizzanti orali mentre negli altri si è dovuto ricorrere alla terapia insulinica. Tutti pazienti viventi hanno recuperato il loro peso corporeo abituale nei 12 mesi successivi all'intervento.

CONCLUSIONI

Dall'esame dei vari dati della letteratura scientifica internazionale emerge chiaramente come non vi siano sicuri vantaggi nell'evitare di eseguire una pancreatico-digiunostomia dopo DCP. L'obliterazione del dotto pancreatico principale non riduce in maniera significativa il numero delle complicanze post-operatorie intra-addominali^{9-12,16}. Tuttavia, anche se il numero di fistole pancreatiche è elevato, gli enzimi pancreatici non possono essere attivati e materiale digiunale contaminato non è presente in addome; ciò riduce la mortalità post-operatoria¹⁵. L'unico presidio valido ai fini della riduzione dell'attività esocrina sembra essere l'uso della somatostatina o dei suoi omologhi nella I settimana post-operatoria¹. Per quanto attiene l'attività endocrina del pancreas, esistono evidenze ben documentate sull'effetto atrofico indotto dall'occlusione duttale sulle isole di Langerhans. Da ciò deriva un'elevata incidenza di diabete mellito insulino-dipendente post-operatorio. Tale maggior incidenza è presente già nell'immediato decorso post-operatorio ed aumenta nei controlli sia a 3 che a 12 mesi¹⁶. L'intervento di DCP con anastomosi pancreatico-digiunale rimane quindi a tutt'oggi la procedura di scelta nel trattamento delle lesioni neoplastiche del pancreas e periampollari in generale. Comunque, in alcuni casi selezionati, in presenza di monconi pancreatici residui soffici, friabili, con dotto principale pancreatico di piccolo calibro (< 3-4 mm), tale ricostruzione può risultare ad alto rischio di complicanze post-operatorie. In queste circostanze, l'occlusione del dotto pancreatico con resine polimeriche può risultare una valida alternativa grazie alla sua semplice esecuzione e alla sua relativa sicurezza. La maggiore incidenza di fistola pancreatica rispetto alla metodica di prima scelta è infatti compensata dalla sua maggiore gestibilità dal punto di vista clinico e terapeutico. Nella nostra esperienza, anche se limitata a 28 casi, l'uso del cianoacrilato come materiale per l'occlusione sembra confermare i dati clinici espressi dalla letteratura internazionale con l'utilizzo di molecole di-

verse. Ulteriori studi, se possibile randomizzati e con un maggior numero di pazienti, sono auspicabili per verificare tale ipotesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Shan YS, Sy ED, Lin PW. Role of somatostatin in the prevention of pancreatic stump-related morbidity following elective pancreaticoduodenectomy in high-risk patients and elimination of surgeon-related factors: prospective, randomized, controlled trial. *World J Surg* 2003; 27: 709-14.
2. Suc B, Msika S, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay JM, Holmieres F, et al. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial. *Ann Surg* 2003; 237: 57-65.
3. Gouillat C, Faucheron JL, Balique JG, Gayet B, Saric J, Partensky C, et al. Histoire naturelle du moignon pancréatique après duodénopancréatectomie céphalique (DPC). *Ann Chir* 2002; 127: 467-76.
4. Tersigni R, Toledo-Pereyra LH, Fallucca F, Cavallini M, Capece G, Giangrande L, et al. Transplantation of irradiated heterotopic segmental human pancreas. *Am Surg* 1983; 49: 502-5.
5. Ishikawa O, Higashi H, Imaoka S. Concomitant benefit of preoperative irradiation in preventing pancreas fistula formation after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 1991; 126: 885-9.
6. Heintges T, Luthen R, Niederau C. Inhibition of exocrine pancreas secretion by somatostatin and its analogues. *Digestion* 1994; 55: 1-9.
7. Friess H, Bordih K, Ebert M. Inhibition of pancreatic secretion under long-term octreotide treatment in humans. *Digestion* 1994; 55: 10-5.
8. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD. Does prophylactic octreotide decrease the rate of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232: 419-29.
9. Di Carlo V, Chiera R, Pontiroli AE. Pancreatoduodenectomy with occlusion of the residual stump by neoprene injection. *World J Surg* 1989; 13: 105-11.
10. Waclawiczek HW, Boeckl O. Pancreatic duct occlusion with fibrin sealant for the protection of the pancreatic digestive anastomosis following resection of the pancreatic head (experimental and clinical study). In: *General and Abdominal Surgery*. Berlin: Springer Verlag, 1994; 88: 106.
11. Van Gulik TM, Van Berge Henegouwen MI, Gabeler EE. Leakage of pancreatic anastomosis in 224 Whipple's resections. Incidence and prevention using systemic somatostatin or fibrin glue for temporary occlusion of the pancreatic duct. *European I.H.P.B.A. Congress "Athens 95"*. Bologna: Monduzzi, 1995: 539-42.
12. Marczell AP. Indications for fibrin sealing in pancreatic surgery with special regard to occlusion of a non anastomosed stump with fibrin sealant. *2nd World Congress International Hepatopancreatobiliary Association*. Bologna, Italy, June 2-6, 1996; 1229-35.
13. Lorenz D, Wolff H, Waclawiczek H. Die Pankreasgangocclusion in der Resektionsbehandlung der chronischen Pankreatitis und des pankreaskopfcarcinoms. Eine 3 jarige Nachbeobachtungsstudie. *Chirurgie* 1998; 59: 90-5.
14. Labas P, Ohradka B, Cambal M, Fillo J. Pancreatic duct occlusion with acrylic glue after pancreas resection. *Przegl Lek* 2003; 60: 789-91.
15. Plusczyk T, Westermann S, Bersal B, Menger M, Feifel G. Temporary pancreatic duct occlusion by ethibloc: cause of microcirculatory shutdown, acute inflammation and pancreas necrosis. *World J Surg* 2001; 25: 432-7.
16. Ayazy K, Ayazy S, Davaei M. Pancreatoduodenectomy with closing the pancreatic stump vs standard Whipple's procedure: a non-anastomotic technique. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 617-9.
17. Tran K, Van Eijck C, Di Carlo V, Hop WC, Zerbi A, Balzano G, et al. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2002; 236: 422-8.