

# Indikacije in principi kirurškega zdravljenja kroničnega pankreatitisa

## Indications and general principles of surgical treatment in chronic pancreatitis

Blaž Trotovšek<sup>\*1,2</sup>, Hana Zavrtanik<sup>1</sup>, Boštjan Plešnik<sup>1</sup>, Aleš Tomažič<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 1: 80–87

**Ključne besede:** kronični pankreatitis, zdravljenje bolečine, kirurško zdravljenje

**Key words:** chronic pancreatitis, pain management, surgical treatment

### IZVLEČEK

Kronični pankreatitis je napredujoča vnetna bolezen trebušne slinavke, za katero sta značilna izguba parenhima trebušne slinavke in brazgotinjenje s posledično kronično bolečino v trebuhu, eksokrino in endokrino pankreatično insuficienco. Medtem ko lahko nezadostno delovanje žleze učinkovito zdravimo farmakološko, ostaja neobvladljiva bolečina ena izmed glavnih indikacij za invazivno endoskopsko ali kirurško zdravljenje. Že leta poteka razprava o najboljšem načinu zdravljenja bolečine, povezane s kroničnim pankreatitisom, zlasti glede odločitve, kdaj v poteku bolezni bolniku ponuditi endoskopsko oz. kirurško zdravljenje. Dosedanje raziskave kažejo, da zgodnje kirurško zdravljenje v primerjavi z večkratnim endoskopskim zdravljenjem in odloženim operativnim posegom omogoča boljše in dolgoročneje obvladanje bolečine in ohranitev delovanja trebušne slinavke. Vendar je rezultate raziskav, ki primerjajo endoskopsko in zgodnje kirurško zdravljenje potrebno razlagati previdno zaradi odsotnosti kontrolne skupine in posledičnega zanemarjanja naravnega poteka bolezni

### ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a progressive fibroinflammatory disease characterised by fibrotic reorganisation of pancreatic parenchyma resulting in chronic abdominal pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. While pancreatic insufficiency can be effectively managed with pharmacologic intervention, intractable pain is one of the leading indications for invasive treatment, including endoscopic and surgical drainage. Optimal treatment of pain related to chronic pancreatitis has been debated for years, especially regarding the timing of endoscopy and surgery in the course of the disease. Based on the current evidence, early surgery is favoured over delayed surgery after repeated endoscopic interventions to achieve optimal long-term pain relief and preserved pancreatic function. However, the results of these studies should be interpreted with caution as they are not sham-controlled and usually neglect the natural course of the disease and any placebo effects of invasive treatments. This article reviews available evidence concerning key aspects in surgical treatment and the

\*doc. dr. Blaž Trotovšek, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: blaz.trotovsek@kelj.si

in morebitnih učinkov placeba invazivnega zdravljenja. Prispevek povzema razpoložljive dokaze o ključnih vidikih kirurškega zdravljenja kroničnega pankreatitisa ter času in načinu invazivnega ukrepanja.

## UVOD

Kronični pankreatitis je napredujoča vnetna bolezen trebušne slinavke, pri kateri ponavljajoči se zagoni vnetja povzročijo brazgotinsko reorganizacijo žleznega tkiva s posledično eksokrino in endokrino insuficienco žleze. Za bolezen so značilni kronična bolečina v trebuhu, zožitve pankreatičnega voda, intraduktalni kamni ter drugi lokalni zapleti (1).

Etiološki dejavniki za nastanek kroničnega pankreatitisa so toksično-presnovni, idiopatski, dedni, avtoimunski, povezani s ponavljajočim se ali hudim akutnim pankreatitisom in obstruktivni, kot jih povzema klasifikacija TIGAR-O (angl. **T**oxic-metabolic, **I**diopathic, **G**enetic, **A**utoimmune, **R**ecurrent and severe acute pancreatitis, **O**bstructive) (2). V zahodnem svetu sta najpogostejša etiološka dejavnika vsekakor prekomerno uživanje alkohola in kajenje, pri čemer je kajenje celo neodvisni nevarnosti dejavnik za razvoj kroničnega pankreatitisa (3–5).

Glavni klinični simptom kroničnega pankreatitisa predstavlja bolečina v trebuhu, ki prizadane več kot 90 % bolnikov in negativno vpliva na njihovo kakovost življenja. Zdravljenje kronične bolečine je relativno slabo učinkovito in je povezano z visokimi stroški zdravljenja (6). Patofiziološki mehanizmi nastanka bolečine pri kroničnem pankreatitisu še niso povsem raziskani, so pa verjetno posledica kombinacije večih dejavnikov, predvsem kroničnega vnetja žleze, zapore pankreatičnega voda in nevroplastičnih sprememb centralnega živčnega sistema, ki nastanejo zaradi dolgotrajne čezmerne vzdražljivosti pankreatičnih senzoričnih nevronov (7). Kronični pankreatitis se lahko kaže tudi z izgubo telesne teže, steatorejo ter simptomi in znaki sladkorne bolezni kot posledice nezadostnega eksokrinega oz. endokrinega delovanja trebušne slinavke. Medtem ko lahko nezadostno delovanje žleze

timing of intervention in patients with chronic pancreatitis.

učinkovito zdravimo farmakološko, pa ostaja neobvladljiva bolečina ena izmed glavnih indikacij za invazivno endoskopsko ali kirurško zdravljenje (8).

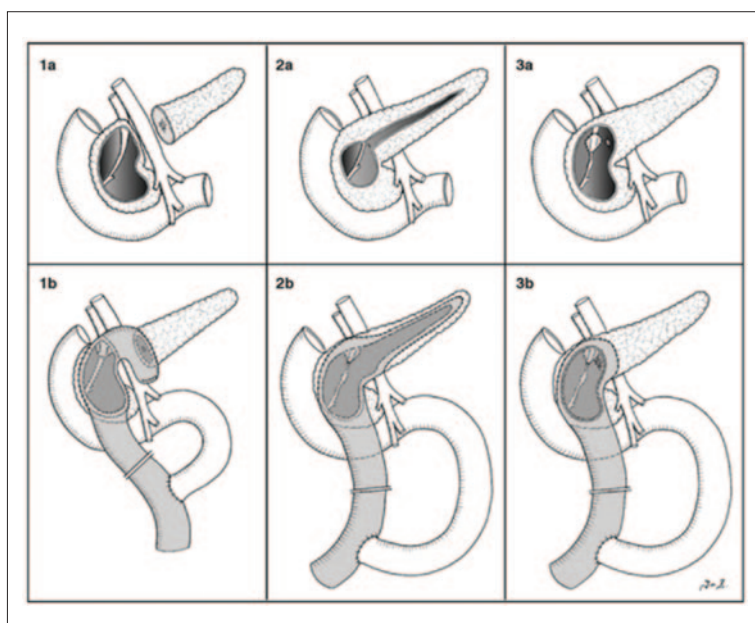
## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA PANKREATITISA

Cilj kirurškega zdravljenja kroničnega pankreatitisa je dolgoročno obvladanje bolečine v trebuhu in razrešitev zapletov kroničnega vnetja. Kirurško zdravljenje pride v poštev pri bolnikih z razširjenim pankreatičnim vodom in/ali vnetno maso (najpogosteje v glavi) trebušne slinavke z namenom vzpostavitve ustrezne drenaže trebušne slinavke in izboljšanja bolečine. Druge indikacije za kirurško zdravljenje predstavljajo lokalni zapleti kroničnega pankreatitisa, kot so zapora skupnega žolčnega voda, stenoza dvanajstnika, velike psevdociste trebušne slinavke, psevdoanevrizme, erozije ali tromboze velikih žil in drugi žilni zapleti ter sum na razvoj maligne bolezni (8).

Optimalni kirurški poseg mora omogočiti ustrezno obvladanje bolečine, v čim večji meri ohraniti endokrino in eksokrino delovanje žleze ter izboljšati kakovost življenja bolnikov (9). V sklopu kirurškega zdravljenja kroničnega pankreatitisa poznamo več kirurških tehnik, ki temeljijo na dekompresiji pankreatičnega voda (z namenom zmanjšanja duktalne hipertenzije), resekciji prizadetega dela trebušne slinavke (z namenom zmanjšanja oz. odstranitve vnetne mase) ali kombinaciji le-teh. Izbira ustreznega kirurškega posega temelji na morfologiji pankreatičnega voda in razsežnosti vnetnih sprememb v glavi trebušne slinavke (7).

V primeru dilatacije pankreatičnega voda v odsotnosti vnetne mase v glavi trebušne slinavke se lahko odločimo za dekompresijo voda z oblikovanjem longitudinalne pankreatikojejuno anastomoze (modificirana

Puestow tehnika) (10). Kronično vnetno maso je potrebno resecirati, kar lahko izvedemo z resekcijo glave trebušne slinavke s pripadajočim dvanajstnikom (cefalična pankreatoduodenektomija z rekonstrukcijo po Whipple ali pilorus ohranjajoča pankreatoduodenektomija) ali uporabo kombiniranih tehnik. Te vključujejo resekcijo prizadetega dela glave trebušne slinavke z ohranitvijo dvanajstnika in vzpostavitev drenaže po pankreatičnem in žolčnem vodu (Begerjeva, Freyeva ali Bernska modifikacija) (Slika 1) (11–13). Tehnike rekonstrukcije po odstranitvi prizadetega tkiva se med posameznimi modifikacijami razlikujejo. Pri operaciji po Begerju delni resekciji glave trebušne slinavke sledi prekinitvev trebušne slinavke na nivoju portalne vene. Zatem se oblikuje termino-lateralna anastomoza Roux-ove vijuge s telesom in latero-lateralna anastomoza s preostankom glave trebušne slinavke (11). Freyeva operacija združuje delno resekcijo glave trebušne slinavke z vzdolžnim odprtjem voda proti repu, čemur sledi rekonstrukcija z latero-lateralno pankreatikojejunano anastomozo (12). Modifikacija iz Berna je tehnično manj zahtevna različica Begerjeve operacije, saj je po delni resekciji glave trebušne slinavke potrebno oblikovati le eno – latero-lateralno anastomozo med trebušno slinavko in Roux-ovo vijugo (13).



Slika 1. Shematski prikaz stanj po resekciji vnetne mase v glavi trebušne slinavke z ohranitvijo dvanajstnika (a) ter stanj po rekonstrukciji (b) pri Begerjevi (1a, 1b), Freyevi (2a, 2b) in Bernski (3a, 3b) modifikaciji (14)

Drugi kirurški posegi vključujejo vzdolžni izrez sprednje površine trebušne slinavke v obliki črke V in oblikovanje longitudinalne pankreatikojejunano anastomoze, za katerega se odločimo v primeru kroničnega pankreatitisa z ozkim vodom (glavni pankreatični vod  $\leq 3$  mm) v odsotnosti vnetne mase (15). Redkeje pride v poštev segmentna resekcija trebušne slinavke oz. distalna pankreatektomija, ko vnetje zajame segment telesa ali repa trebušne slinavke (16). Totalna pankreatektomija z ali brez avtologne transplantacije celic Langerhansovih otočkov se uporablja le izjemoma v visoko specializiranih centrih kot zadnja možnost zdravljenja v primeru bolečine, odporne na vse druge oblike zdravljenja, ali v primeru dedne etiologije kroničnega pankreatitisa z visokim tveganjem za razvoj maligne bolezni (17).

Ne glede na vrsto kirurškega posega – z ohranitvijo dvanajstnika ali njegovo resekcijo – raziskave poročajo o visoki stopnji pooperativnega obvladanja bolečine. Izboljšanje navaja do 80 % bolnikov (16). Nekaj manjših monocentričnih randomiziranih raziskav je pokazalo boljše kratkoročne izide resekcij z ohranitvijo dvanajstnika v primerjavi s pankreatoduodenektomijami predvsem v smislu krajšega operativnega časa, trajanja hospitalizacije, manjše intraoperativne izgube krvi, boljšega delovanja preostanka trebušne slinavke in boljše kakovosti življenja (9,18,19). Vendar raziskave, izvedene na večjem številu bolnikov in z daljšim spremljanjem, teh rezultatov niso potrdile. Pri obeh načinih resekcije so pokazale podobno učinkovitost v zmanjšanju bolečine in izboljšanju kakovosti življenja brez vpliva na eksokrino in endokrino delovanje trebušne slinavke (20–23). Tako so na primer Izbicki s sod. (9) sprva poročali o boljših kratkoročnih izidih (čas operacije, izguba krvi, stopnja pooperativnih zapletov) in kakovosti življenja po resekcijah glave trebušne slinavke z ohranitvijo dvanajstnika v primerjavi s pankreatoduodenektomijami. Pri nadaljnem spremljanju bolnikov po sedmih (20) in 15 letih spremljanja (22) razlik v kakovosti življenja glede

na vrsto posega niso več ugotavljali. Kljub temu avtorji te raziskave priporočajo ohranitev dvanajstnika zaradi boljših kratkoročnih izidov in daljšega preživetja bolnikov po tovrstnih resekcijah (20, 22). Nasprotno so Diener s sod. (23) v večji multicentrični randomizirani raziskavi na podlagi lastnih ugotovitev zaključili, da pankreatoduodenektomija v primerjavi z duodenum ohranjajočimi resekcijami predstavlja bolj dokončno obliko zdravljenja za bolnike s kroničnim pankreatitisom, saj je bila ta vrsta posega povezana z manj ponovnimi hospitalizacijami in reoperacijami zaradi kroničnega pankreatitisa.

V zvezi z različnimi modifikacijami resekcije glave trebušne slinavke z ohranitvijo dvanajstnika je uspešnost le-teh pri zdravljenju kroničnega pankreatitisa načeloma enaka (24–26). Vseeno so avtorji nedavno izvedene metaanalize osmih randomiziranih raziskav, v kateri so primerjali vse štiri kirurške posege (tri modifikacije resekcij z ohranitvijo dvanajstnika in pankreatoduodenektomijo), kot najuspešnejšo v obvladovanju bolečine in izboljšanju kakovosti življenja označili Freyevu operacijo (27).

Na podlagi izsledkov dosedanjih raziskav torej ni možno podati zaključkov o najprimernejšem kirurškem posegu za zdravljenje kroničnega pankreatitisa. Odločitev o izbiri vrste posega tako temelji na nekaterih spremljajočih dejavnikih, kot so prisotnost s pankreatitisom povezanih zapletov, morebitne druge najdbe med operacijo in izkušnje samega kirurga (16).

## ČAS KIRURŠKEGA UKREPANJA V POTEKU BOLEZNI

Trenutne z dokazi podprte smernice United European Gastroenterology (HaPanEU) pri zdravljenju s kroničnim pankreatitisom povezane bolečine priporočajo multidisciplinarni stopenjski pristop (angl. *step-up approach*), ki vključuje farmakološko, endoskopsko in kirurško zdravljenje (8). Prva stopnja zajema prilagoditev življenjskega sloga (abstinenca od alkohola, opustitev kajenja), prehransko podporo in protibolečinsko zdravljenje v skladu z načeli tristo-penjske lestvice Svetovne zdravstvene organizacije

(vključno z opioidnimi analgetiki) z ali brez uvedbe dodatnih zdravil, kot so antidepresivi, antikonvulzivi in anksiolitiki. V kolikor bolečina po prvi stopnji ni zadostno obvladana, se poslužujemo endoskopskih metod, ki zajemajo sfinkterotomijo, dilatacijo zožitev in vstavitve opornic v pankreatični vod ter odstranitev kamnov po potrebi po predhodnem zunajtelesnem drobljenju (angl. *extracorporeal shock wave lithotripsy*, ESWL). Šele v skrajnem primeru, ko se farmakološko in endoskopsko zdravljenje izkaže za neučinkovita, pride v poštev kirurški poseg. Čeprav so endoskopske metode učinkovite pri bolnikih z izrazitimi spremembami pankreatičnega voda, je običajno za doseganje zadovoljivih rezultatov potrebnih več zaporednih posegov, poleg tega pa je pri nekaterih bolnikih navsezadnje še vedno potrebno kirurško zdravljenje (7, 28).

Tovrstni pristop utemeljuje t.i. hipoteza o izgorelosti žleze, ki predvideva, da pride v poteku bolezni zaradi napredujočega uničenja parenhima trebušne slinavke do spontanega izboljšanja bolečine (29). Resničnost te hipoteze je vprašljiva, saj dosedanje raziskave niso uspele dokazati povezave med trajanjem kroničnega pankreatitisa in jakostjo bolečine. Ponavljajoči se napadi bolečine so namreč vztrajali pri večini bolnikov tudi po več kot 10 letih spremljanja (30, 31). Poleg tega se zdi, da gre pri kroničnem pankreatitisu za nevro-patsko naravo bolečine, saj neprestano vzdraženje perifernih nociceptivnih poti povzroči spremembe v centralnem živčnem sistemu in nastanek avtonomnega bolečinskega stanja, neodvisnega od prvotnega bolečinskega dražljaja (7, 32).

Že leta poteka razprava o najboljšem načinu zdravljenja bolečine, povezane s kroničnim pankreatitisom, zlasti glede odločitve, kdaj v poteku bolezni bolniku ponuditi endoskopsko oz. kirurško zdravljenje (33). Zgolj konzervativni ukrepi pogosto ne zadoščajo pri lajšanju bolečine in dolgotrajna uporaba opioidov lahko privede do odvisnosti, centralne senzitivizacije in hiperalgezije. Na tej stopnji bolezni je uspešnost kirurškega oz. endoskopskega zdravljenja manjša (34). Ta spoznanja so imela velik vpliv pri svetovanju bolnikom in njihovem zdravljenju, saj kažejo na to, da

lahko zgodnejše in agresivnejše zdravljenje bolečine prepreči razvoj centralne senzitivizacije in tako zagotovi boljši končni izid zdravljenja (35). Poleg tega so izboljšanje perioperativne oskrbe in standardizacija kirurških tehnik ter izvajanje le-teh v visoko specializiranih centrih znatno pripomogli k zmanjšanju zapletov in smrtnosti po operacijah trebušne slinavke (36). To še posebej velja pri kroničnem pankreatitisu, saj je trdo fibrotično tkivo trebušne slinavke manj ranljivo in se anastomoze navadno bolje zacelijo, pooperativni razpadi anastomoz in pankreatične fistule so redkejši, zaradi česar predstavlja kirurgija tehtno možnost zdravljenja kroničnega pankreatitisa.

Kirurško zdravljenje se je izkazalo za uspešnejše od endoskopskega v dveh randomiziranih raziskavah pri zagotavljanju srednje- in dolgoročnega lajšanja bolečine pri bolnikih z obstruktivnim kroničnim pankreatitisom v napredovalem stadiju (37–39). Prav tako so v skupini, zdravljeni kirurško, ugotavljali manj eksokrine insuficience in boljšo kakovost življenja bolnikov, pri čemer sta bili stopnji zapletov in umrljivost primerljivi z endoskopsko skupino (40). V raziskavi, ki so jo izvedli Cahen s sod. (38, 39), je 47 % (9/19) bolnikov, ki so jih po randomizaciji zdravili endoskopsko, zaradi ponavljajoče se zapore pankreatičnega voda sčasoma potrebovalo kirurško zdravljenje. Zanimivo je, da sta le dva od devetih bolnikov dosegla popolno obvladanje bolečine, kar kaže na to, da lahko odlašanje s kirurškim zdravljenjem zmanjša njegovo učinkovitost.

Podobno so tudi avtorji drugih raziskav pokazali koristnost zgodnjega kirurškega zdravljenja z učinkovitejšim lajšanjem bolečine in ohranitvijo delovanja trebušne slinavke v primerjavi z odloženim operativnim posegom po številnih predhodnih endoskopskih posegih, v skladu s stopenjskim pristopom (41–43). Ahmed Ali s sod. so v multicentrično kohortno raziskavo vključili bolnike s kroničnim pankreatitisom, ki so bili zaradi neobvladljive bolečine zdravljeni kirurško. Rezultati raziskave so pokazali, da so dejavniki, kot so kirurško zdravljenje znotraj treh let od pojava simptomov, predoperativna neuporaba opioidov in pet ali manj endoskopskih posegov pred operacijo,

neodvisno in statistično značilno povezani z višjo stopnjo pooperativnega obvladanja bolečine. V primeru zgodnjega kirurškega zdravljenja so ugotavljali tudi manj endokrine insuficience (42). Rezultate te raziskave je nadalje podprla metaanaliza 11 raziskav, kjer so ugotovili, da zgodnje kirurško zdravljenje poveča možnost pooperativnega obvladanja bolečine, prepreči poslabšanje delovanja trebušne slinavke in zmanjša potrebno po večkratnih posegih v primerjavi z drugimi konzervativnimi in/ali endoskopskimi načini zdravljenja (44).

Da bi rešili dolgoletno razpravo o času invazivnega ukrepanja v poteku kroničnega pankreatitisa, je nizozemska raziskovalna skupina (angl. *Dutch Pancreatitis Study Group*) nedavno izvedla randomizirano multicentrično raziskavo, v kateri je preučevala izide zgodnjega kirurškega zdravljenja bolečine ( $\leq 2$  oz.  $\leq 6$  mesecev po pričetku jemanja močnih oz. šibkih opioidov) v primerjavi z uveljavljenim stopenjskim pristopom (angl. *the Early Surgery versus Optimal Current Step-up Practice for Chronic Pancreatitis trial*, ESCAPE trial) (45). V skupini z zgodnjim kirurškim zdravljenjem so ugotavljali nižje povprečje vrednosti na bolečinski lestvici in manj posegov znotraj 18 mesecev spremljanja. Vendar se ocena bolečine in delež bolnikov s popolnim ali delnim obvladanjem bolečine na koncu spremljanja med obema skupinama nista statistično razlikovala. To je lahko posledica dejstva, da so bili na dolgi rok operirani bolniki iz obeh skupin, zaradi česar so rezultati na koncu med skupinama primerljivi. Kljub temu je bilo v endoskopski skupini endoskopsko zdravljenje pri kar dveh tretjinah (62 %) bolnikov neuspešno in 30 % bolnikov je bilo v obdobju spremljanja tudi operiranih. Zaradi visoke stopnje neuspešnosti zdravljenja v endoskopski skupini je vprašljivo, ali so posamezni koraki znotraj stopenjskega pristopa sploh upravičeni. Ker se je farmakološko zdravljenje kot prva stopnja stopenjskega pristopa izkazalo za neučinkovito pri skoraj vseh bolnikih (95 %), avtorji predlagajo, da se ta korak uporabi zgolj kot kratko premostitveno obdobje do invazivnega zdravljenja. Raziskava ni potrdila rezultatov predhodnih raziskav o ugodnem učinku zgodnjega kirurškega zdravljenja na delovanje trebušne slinavke

in kakovost življenja, vendar pa ima premalo statistične moči za postavljanje dokončnih zaključkov o teh sekundarnih izidih.

## ZAKLJUČEK

Pri zdravljenju bolečine, povezane s kroničnim pankreatitisom, se še vedno srečujemo s številnimi izzivi. Kljub obilici razpoložljivih dokazov je potrebno rezultate teh raziskav razlagati previdno, saj ne vključujejo kontrolne skupine in tako ne upoštevajo naravnega poteka bolezni ali učinkov placeba invazivnega zdravljenja. To omejuje možnost postavljanja dokončnih zaključkov o učinkovitosti tovrstnega zdravljenja (33).

Pravilna izbira bolnikov in ustrezen čas napotitve bolnika na kirurško zdravljenje sta glavna dejavnika za uspešen izid zdravljenja bolečine pri kroničnem pankreatitisu. Pri bolnikih z veliko vnetno maso v glavi trebušne slinavke ali distalnimi zožitvami pankreatičnega voda bo endoskopsko zdravljenje verjetno manj uspešno. Kirurško zdravljenje je poleg tega jasno indicirano tudi v primeru suma na maligno bolezen ali lokalnih zapletov, povezanih s kroničnim pankreatitisom (35). Po drugi strani pa je pri bolnikih s posameznimi kamni ali zožitvami pankreatičnega voda, omejenimi na predel glave trebušne slinavke, pri katerih je mogoče doseči popolno očiščenje voda, učinkovito zgodnje endoskopsko zdravljenje (46).

Bolniki s kroničnim pankreatitisom potrebujejo multidisciplinarno obravnavo že zgodaj v poteku bolezni z namenom določitve najprimernejšega posamezniku prilagojenega načrta zdravljenja. Kirurško zdravljenje kroničnega pankreatitisa mora biti prilagojeno potrebam posameznega bolnika in izvedeno v visoko specializiranih centrih z ustreznim volumnom in strokovnim znanjem s področja kirurgije trebušne slinavke.

## Literatura

1. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218–24.
2. Whitcomb DC. Pancreatitis: TIGAR-O version 2 Risk/Etiology Checklist with topic reviews, updates, and use primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6):e00027.
3. Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS, Sherman S, Al-Kaade S, Gardner TB, et al. Validation of demographics, etiology, and risk factors for chronic pancreatitis in the USA: A report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):2133–40.
4. Engjom T, Nordaas IK, Tjora E, Dimcevski G, Haldorsen IS, Olesen SS, et al. Aetiological risk factors are associated with distinct imaging findings in patients with chronic pancreatitis: A study of 959 cases from the Scandinavian Baltic Pancreatic Club (SBPC) imaging database. *Pancreatology*. 2021 Mar 3 [Online ahead of print]
5. Hegyi P, Párniczky A, Lerch MM, Sheel ARG, Rebours V, Forsmark CE, et al. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020;20(4):579–85.
6. Olesen SS, Nriagaard C, Novovic S, Jensen NM, Nørregaard P, Dahl EE, et al. Pain and aetiological risk factors determine quality of life in patients with chronic pancreatitis, but a brick in the puzzle is missing: Quality of life in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(7):1347–53.
7. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(5):720–31.
8. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–99.
9. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: A prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 1998;228(6):771–9.
10. Partington PF, Rochelle RE. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg*. 1960;152(6):1037–43.
11. Beger H, Krautzberger W, Bittner R, Buechler M, Limmmer J. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery*. 1985;97(4):467–73.
12. Frey CF, Jeffrey Smith G. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1987;2(6):701–7.

13. Gloor B, Friess H, Uhl W, Büchler MW. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Dig Surg*. 2001;18(1):21–5.
14. Müller MW, Friess H, Leitzbach S, Michalski CW, Berberat P, Ceyhan GO, et al. Perioperative and follow-up results after central pancreatic head resection (Berne technique) in a consecutive series of patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg*. 2008;196(3):364–72.
15. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Kuechler T, Broelsch CE. Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: Prospective evaluation of a new surgical procedure. *Ann Surg*. 1998;227(2):213–9.
16. Kleeff J, Stöls C, Mayerle J, Stecher L, Maak M, Simon P, et al. Evidence-Based Surgical Treatments for Chronic Pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(29–30):489–96.
17. Kempeneers MA, Scholten L, Verkade CR, van Hooft JE, van Santvoort HC, Busch OR, et al. Efficacy of total pancreatectomy with islet autotransplantation on opioid and insulin requirement in painful chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surg (United States)*. 2019;166(3):263–70.
18. Büchler MW, Friess H, Müller MW, Wheatley AM, Beger HG. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg*. 1995;169(1):65–70.
19. Farkas G, Leindler L, Daróczy M, Farkas G. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbeck's Arch Surg*. 2006;391(4):338–42.
20. Strate T, Bachmann K, Busch P, Mann O, Schneider C, Bruhn JP, et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: Long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1406–11.
21. Keck T, Adam U, Makowiec F, Riediger H, Wellner U, Tittelbach-Helmrich D, et al. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: A prospective, randomized study. *Surg (United States)*. 2012;152(3 Suppl 1):S95–S102.
22. Bachmann K, Tomkoetter L, Kutup A, Erbes J, Vashist Y, Mann O, et al. Is the whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and frey procedure in chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 2013;258(5):815–21.
23. Diener MK, Hüttner FJ, Kieser M, Knebel P, Dörr-Harim C, Distler M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet*. 2017;390(10099):1027–37.
24. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis: A prospective, randomized trial. *Ann Surg*. 1995;221(4):350–8.
25. Köninger J, Seiler CM, Sauerland S, Wente MN, Reidel MA, Müller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection-A randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification. *Surgery*. 2008;143(4):490–8.
26. Jawad ZAR, Tsim N, Pai M, Bansal D, Westaby D, Vlavianos P, et al. Short and long-term post-operative outcomes of duodenum preserving pancreatic head resection for chronic pancreatitis affecting the head of pancreas: asystematic review and meta-analysis. *HPB*. 2016;18(2):121–8.
27. Ratnayake CBB, Kamarajah SK, Loveday BPT, Nayar M, Oppong K, White S, et al. A network meta-analysis of surgery for chronic pancreatitis: Impact on pain and quality of life. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(12):2865–73.
28. Schneider A, Hirth M. Pain management in chronic pancreatitis: Summary of clinical practice, current challenges and potential contribution of the M-ANNHEIM classification. *Drugs*. 2021 Feb 15 [Epub ahead of print]
29. Ammann R, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*. 1984;86(5 Pt 1):820–8.
30. Lankisch PG. Natural Course of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology*. 2001;1(1):3–14.
31. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, O'Connell MR, Barmada MM, Elta GH, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: A prospective cohort study. *Gut*. 2011;60(1):77–84.
32. Bouwense SA, Ahmed Ali U, Ten Broek RP, Issa Y, Van Eijck CH, Wilder-Smith OH, et al. Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2013;100(13):1797–804.
33. Drewes AM, Kempeneers MA, Andersen DK, Arendt-Nielsen L, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut*. 2019;68(8):1343–51.
34. Olesen SS, Tieftrunk E, Ceyhan GO, Drewes AM. Pathogenesis and treatment of pain in chronic pancreatitis. *Pancreapedia Exocrine Pancreas Knowl Base*. 2015.
35. Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, Baron RD, Besselink MG, Büchler M, et al. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(2):149–57.
36. Gooiker GA, Van Gijn W, Wouters MWJM, Post PN, Van De Velde CJH, Tollenaar RAEM. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2011;98(4):485–94.
37. Díte P, Ružicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003;35(7):553–8.
38. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007;356(7):676–84.
39. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1690–5.
40. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Sys Rev*. 2012;1:CD007884

41. Yang CJ, Bliss LA, Freedman SD, Sheth S, Vollmer CM, Ng SC, et al. Surgery for chronic pancreatitis: The role of early surgery in pain management. *Pancreas*. 2015;44(5):819–23.
42. Ahmed Ali U, Nieuwenhuijs VB, Van Eijck CH, Gooszen HG, Van Dam RM, Busch OR, et al. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: A nomogram to predict pain relief. *Arch Surg*. 2012;147(10):925–32.
43. Ke N, Jia D, Huang W, Nunes QM, Windsor JA, Liu X, et al. Earlier surgery improves outcomes from painful chronic pancreatitis. *Med (United States)*. 2018;97(19)e0651.
44. Yang CJ, Bliss LA, Schapira EF, Freedman SD, Ng SC, Windsor JA, et al. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: Impact on pain, pancreatic function, and re-intervention. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(10):1863–9.
45. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ahmed Ali U, et al. Effect of early surgery vs endoscopy-first approach on pain in patients with chronic pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(3):237–47.
46. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019;51(2):179–93.