

AFBINDING VAN DIE PANKREASBUIS BY RADIKALE PANKREASKOP-RESEKSIE

B. J. VAN R. DREYER, M.D., CH.M. (KAAPSTAD), F.R.C.S. (EDIN.) en J. S. MARAIS, M.MED. (STELLENBOSCH), L.K.C.(S.A.)
Departement Chirurgie, Mediese Fakulteit, Universiteit van Stellenbosch

Maligne neoplasmas in die gebied van die ondereinde van die choledogus is 'n belangrike oorsaak van obstruktiwe geelsug. Hierdie tumore word soos volg deur Cattell¹ geklassifiseer:

- (a) Karsinoom van die kop van die pankreas (50%).
- (b) Karsinoom van die ampulla van Vater (30%):
 - (i) tumore van die ampulla self; (ii) tumore van die uitmondning van die choledogus en die buis van Wirsung; en (iii) tumore van die oorliggende duodenale slymvlies.
- (c) Karsinoom van die terminale choledogus (10%).
- (d) Karsinoom van die duodenum (10%).

Die chirurgiese benadering van obstruktiwe geelsug waarvan die oorsaak vermoedelik maligne is, is eksplorasie; en as 'n maligne neoplasma gevind word, staan die chirurg in hoofsaak voor 'n keuse tussen 'n palliatiewe en 'n radikale operasie. Met 'n palliatiewe operasie word die obstruksie van die choledogus verlig. Die lewe van die pasiënt word slegs met 'n paar maande verleng, maar eetlus kom terug, gewig word opgetel, en geelsug en jeuk verdwyn. Wanneer pyn as gevolg van infiltrasie deur die karsinoom 'n belangrike simptome is, word dit nie verlig deur die palliatiewe operasie nie. Gewigsverlies wat hoofsaaklik veroorsaak word deur obstruksie van die pankreasbuis, word ook nie verbeter deur die konserwatiewe ingreep nie.

Met die radikale pankreaskop-reseksie is die resultate van chirurgie wat groot reekse van hierdie operasie gedoen het, betreklik goed. Hulle resultate toon die verrassende feit dat die gevalle wat hulle behandel het van ampulla-karsinoom (wat ook karsinoom van die terminale choledogus en die naasliggende duodenum insluit), 'n betreklike lae hospitaal-mortaliteit het (4.2% by die Lahey-kliniek^{2,3} en 7.6% by die Mayo-kliniek¹²) en 'n hoë 5-jaar oorlewingsyfer (52.8% by die Lahey-kliniek^{2,3} en 38.4% by die Mayo-kliniek¹²). Met pankreaskop-karsinoom is die hospitaal-mortaliteit hoër (13% by die Lahey kliniek en 20% by die Mayo-kliniek) en die 5-jaar oorlewingsyfer laer (9% by die Lahey-kliniek en 15.8% by die Mayo-kliniek).

Minder optimistiese resultate word deur die meeste chirurgie verkry, en Loggan en Kleinsasser⁶ het die gevalle van radikale pankreaskop-reseksies wat gerapporteer is van 1942 af tot 1949, nagegaan. Hieruit blyk dit dat wanneer die radikale operasie vir ampulla-karsinoom gedoen word, die hospitaal-mortaliteit 23%, die gemiddelde oorlewingsperiode 23 maande, en die 5-jaar oorlewingsyfer 28.6% is. As die operasie vir pankreaskop-karsinoom gedoen word, is die hospitaal-mortaliteit 31% en die gemiddelde oorlewingsperiode 13 maande. Van die 30 pasiënte wat dié operasie ondergaan het, het net 1 na 5 jaar nog gelewe.

Die hoër hospitaal-mortaliteit van pankreaskop-karsinoom word toegeskrywe aan edeem en laegraadse inflammasie om die pankreas—wat disseksie bemoelik.¹⁰ In ampulla-karsinoom is die uiteindelijke prognose beter omdat

die tumore stadiger groei, later uitsaai, en vroeë simptome gee weens obstruksie van die choledogus; in teenstelling met pankreaskop-karsinoom wat vinniger groei en vroeër uitsaai, en waar geelsug eers 'n relatiewe laat simptome is.⁷

Weens die laer mortaliteit en beter uiteindelijke prognose met ampulla-karsinoom, is daar 'n neiging om die radikale operasie vir ampulla-karsinoom en die konserwatiewe operasie vir pankreaskop-karsinoom te doen. Dit moet egter beklemtoon word dat dit dikwels by operasie uiters moeilik is om te bepaal waar die tumor ontstaan, en die besluit tussen radikale en konserwatiewe chirurgie moet hoofsaaklik afhang van die grootte van die tumor, infiltrasie van belangrike strukture, en peri-pankreatiese edeem en inflammasie.

Na reseksie van die pankreaskop en duodenum word rekonstruksie van die spysverteringskanaal deur middel van 'n cholestisto- en gastro-jejunosomie gedoen. Whipple¹⁴ het in sy oorspronklike beskrywing van die radikale operasie in 1937, afbinding van die pankreasbuis en sluiting van die stomp, sonder enige anastomose met die dermkanaal, voorgestel. Hunt het in 1941 pankreatiko-jejunosomie aanbeveel en hy is in 1943 hierin gevolg deur Cattell, Dragstedt, en later ook Whipple, en dit is dan ook vandag die aanvaarde metode.² Hierdie wysiging van die tegniek moet bespreek word met die oog op die na-operatiewe komplikasies van pankreas-fistel en ontoereikendheid van die pankreas.

Pankreas-fistels

Die belangrikste oorsaak van die hoë mortaliteit en morbiditeit van die radikale operasie, is die ontstaan van na-operatiewe pankreas-fistels, en 10 uit 22 sterftes by die Lahey-kliniek was hieraan te wyte.¹³ Die voorkoms van pankreas-fistels wissel by verskillende klinieke van 10%¹² tot 27%², en Maingot⁷ stel die voorkoms so hoog as 50% in gevalle waar die onuitgesette pankreasbuis aan die jejunum geaanastomoseer word. Die voorkoms in gevalle waar die pankreasbuis onderbind word en die pankreasstomp gesluit word, kan nie met sekerheid afgelei word uit die literatuur nie. Ses gevalle^{1,2,4,14} is opgespoor waar daar duidelik gemeld word of 'n fistel gevorm het of nie nadat die pankreasbuis afgebind is en die pankreasstomp gesluit is. In hierdie 6 gevalle het 'n fistel by 2 ontstaan.

Dit lyk asof die voorkoms van pankreas-fistel na afbinding van die buis en sluiting van die pankreasstomp nie veel verskil van die voorkoms na pankreatiko-jejunosomie nie. In die gevalle waar die pankreasbuis nie uitgeset is nie, mag dit selfs laer wees. Dit is veral die geval in ampulla-karsinoom en vroeë pankreas-tumore wat gunstig is vir die radikale operasie. Indien 'n pankreas-fistel na die operasie ontstaan, is daar 'n belangrike verskil tussen die fistel wat na afbinding van die pankreasbuis en sluiting van die pankreasstomp voorkom en die een wat ontstaan nadat 'n anastomose tussen die pankreasbuis en die

jejunum gemaak is. In eersgenoemde gaan alleen die pankreasappe verlore sodat die verlies van vog en elektroliete beperk is tot die pankreas-afskeiding. Wanneer 'n fistel egter na 'n anastomose van die pankreas met die derm ontstaan, is dit nie alleen 'n pankreas-fistel nie, maar ook 'n fistel van die jejunum; daar is dus ook verlies van maagsap, gal, en dundermsap; en dus is nie net die volume vog wat verlore gaan groter as in 'n suiwer pankreas-fistel nie, maar die elektroliet-stoornis is ook heelwat ernstiger.

Die vertering van die vel om 'n pankreas-fistel is 'n lastige en dikwels ernstige komplikasie. Dit kan binne perke behandel word deur middel van suiging en aanwending van beskermende middels aan die omliggende vel. By 'n suiwer pankreas-fistel sal die vel alleen blootgestel word aan pankreassap en nie aan gal-, dunderm- en maagsap nie. Die proteolitiese pankreas-ensieme, tripsinogeen en chimotripsinogeen, word in 'n nie-aktiewe vorm in die pankreassap uitgeskei, en hulle word eers in die dunderm geaktiveer deur middel van die ensiem enterokinase. By die suiwer pankreas-fistel word die vel dus blootgestel aan pankreassap wat nog nie geaktiveer is nie en dus nie die vel sal verteer soos in die geval van 'n fistel wat volg op 'n pankreatiko-jejunosomie, waar die saamgaande dundermsap die pankreas-afskeiding aktiveer nie. Laasgenoemde fistel gaan gepaard met erge vertering van die omliggende vel.

Gebrek aan Pankreasfermente wat die Derm Bereik

Pankreasfermente is noodsaaklik vir die algehele vertering van vette en proteïene. By honde word daar ook 'n lipotropiese faktor wat vervetting van die lewer verhoed, in die pankreassap afgeskei en daar bestaan 'n moontlikheid dat 'n soortgelyke faktor by die mens aanwesig is.^{5,11,16}

Na radikale reseksie van die pankreasstomp word gevind dat wanneer 'n pankreatiko-jejunosomie gedoen word, die anastomose in een-derde van die gevalle toegaan. Vertering van vette en proteïene is in een-sesde van die gevalle gebrekkig ten spyte van 'n oorspronklike suksesvolle anastomose.¹² In teenstelling hiermee, mag vertering van vette en proteïene soms betreklik normaal wees as die pankreasbuis afgebind word sodat geen eksterne afskeiding van die pankreas die derm bereik nie, en daar bestaan die moontlikheid dat die succus entericus hierin die funksie van die pankreas-afskeiding oorneem.³ Die toediening van pankreatien in dosisse van 5 gram, 3 keer per dag, verminder die verlies van proteïene en vette in gevalle van ontoereikendheid van die pankreas met 50%.⁶

Alhoewel gebrekkige vertering van vette en proteïene meer dikwels sal voorkom na sluiting van die pankreasstomp, word dit nie verhoed in 30% van gevalle van anastomose van die pankreas aan die derm nie, omdat die opening toegaan. Die gebrekkige vertering van vette en proteïene wat na sluiting van die pankreasbuis en pankreas voorkom, kan teëgewerk word deur die toediening van pankreatien per mond.

Ten gunste van afbinding van die pankreasbuis en sluiting van die pankreasstomp by 'n radikale pankreaskopreseksie, kan die volgende redes aangevoer word:

1. Die moeilikste anastomose word uitgekakel en die operasietyd word aanmerklik verkort. Dit geld veral vir

die chirurg vir wie die operasie van radikale pankreaskopreseksie nie 'n roetine-operasie is nie.

2. Dit is veral die gevalle wat geskik is vir radikale chirurgie (ampulla-karsinoom of vroeë pankreaskop-karsinoom sonder uitgesette pankreasbuis) wat ongunstig is vir anastomose van die pankreas aan die dunderm.

3. Daar is geen duidelike bewys dat die voorkoms van 'n fistel na deeglike afbinding van die pankreasbuis en hegting van die pankreas, groter is as na anastomose van die buis aan die derm nie, en dit mag selfs kleiner wees wanneer die buis nie uitgeset is nie.

4. As 'n pankreas-fistel sou vorm na afbinding, is daar geen gevaar van 'n fistel met die derm nie en gevolglik is daar: (i) minder verlies van vog en elektroliete, (ii) geen vertering of minimale vertering van die vel, en (iii) moontlik 'n groter neiging tot spontane sluiting van die fistel.

5. Die gebrek aan pankreas-ensieme wat die derm bereik, kan gedeeltelik vergoed word deur pankreatien of 'n soortgelyke preparaat per mond te neem. Daar moet ook ont hou word dat pankreas-tekort nie beperk is tot gevalle waar die buis afgebind is nie.

Vier gevalle met afbinding van die pankreasbuis en hegting van die pankreas, word hier beskryf. In hierdie gevalle kon die buis in een geval nie goed afgebind word nie omdat inflammatoriese edeem van die pankreas teenwoordig was. Die buis is slegs met 'n paar matrassteke toegewerk, en alleen in hierdie geval het 'n pankreas-fistel wat binne 2 weke spontaan toegegaan het, ontstaan.

Geval 1

'n Nie-blanke vrou, M.S., ouderdom 60 jaar, is op 20 Oktober 1959 tot die Karl Bremer-hospitaal toegelaat met 'n geskiedenis van moegheid, duiseligheid, en geelsug oor 'n tydperk van 2 maande. 'n Maand na die aanvang van simptome het sy begin met herhaalde braking, wat 1-2 uur na etes voorgekom het en nooit bloed bevat het nie. Daar was geen geskiedenis van gewigsverlies, verlies van eetlus, of melena nie.

By ondersoek was effense geelsug met 'n erge anemie teenwoordig. Daar was 'n 3-vinger vergrote, ferme lewer, maar geen ander massas of vry vog in die buik nie. Die hemoglobien was 4 gram per 100 ml; die rooibloedsel-telling 2.6 miljoen, en die bloedbesinking 40 mm. per uur. Die bariummaal het 'n groot vullingsdefek van die piloriese antrum van die maag getoon.

Operasie. 'n Laparotomie is op 30 Oktober 1959 gedoen. 'n Karsinoom van die maag wat die pankreaskop, duodenum, en transversale mesokolon geïnfilteer het, is gevind. 'n Gedeeltelike gastrektomie sowel as 'n pankreatiko-duodenektomie en 'n cholelisis-enterostomie is gedoen. Weens aantasting van die transversale mesokolon is 'n transversale kolektomie ook gedoen. Die pankreas was besonder edemateus en die pankreasbuis was nie vergroot nie. Weens die edeem van die liggaam van die pankreas, was dit moeilik om die pankreasbuis te demonstreer. Die buis kon egter gesien word, en 'n matrasstekie van sy is daaromheen geplaas en 'n poging is op dié manier gemaak om die buis af te bind. Matrassteke is in die pankreas geplaas, maar weens edeem was dit moeilik om die anterior en posterior grense na mekaar te trek.

Op die vierde dag na operasie het die pasiënt 'n pankreas-fistel ontwikkel. Aanvanklik was die afskeiding 200 ml. per 24 uur, maar nadat die pasiënt op 'n volle dieet geplaas is, het die afskeiding vermeerder na 500 ml. per 24 uur.

Na 6 dae het dit geleidelik minder geword en 'n week later was die fistel heeltemal toe. Opmerklik was die afwesigheid van enige vertering van die omliggende vel. Die pasiënt is 20 dae na operasie ontslaan op pankreatien.

Geval 2

'n Nie-blanke vrou, A.F. ouderdom 47 jaar, is op 14 September 1959 tot die Karl Bremer-hospitaal toegelaat met 'n

geskiedenis van swakheid en met verlies van eetlus en gewig oor 'n tydperk van 'n jaar. Gedurende die laaste 6 maande het sy aanvalle van braking van klein hoeveelhede bloed gehad en sy het ook gekla van epigastriese pyn. 'n Paar keer het sy melena-stoelgange opgemerk.

By ondersoek was daar tekens van gewigsverlies, maar nie anemie nie. Geelsug was teenwoordig en 'n massa was voelbaar in die regter bo-buik. Dit was nie duidelik of hierdie massa die lewer of galblaas was nie. Die lewerfunksie-proewe het geïndi op 'n geringe obstruktiwige geelsug en 'n bariummaal het geen afwyking getoon nie. 'n Cholesistogram en biligrafien-ondersoek het slegs 'n nie-funksionerende galblaas getoon. Op 5 Oktober 1959 is 'n laparotomie gedoen. 'n Vroeë tumor in die gebied van die ampulla van Vater is gevind. Daar was vergrote kliere in die gastro-hepatiese omentum, maar 'n vries-snit het geen metastase getoon nie.

'n Pankreatiko-duodenektomie met reseksie van die duodenum en pankreaskop, en anastomose van die choledogus en die maag aan die jejunum, is gedoen. Die pankreasbuis was nie uitgesit nie, en dit is met 'n linnedraad afgebind nadat die pankreas wigvormig deurgesny is. Die anterior en posterior grense van die pankreas is deur linnedraad-matrassteke aan mekaar geheg.

Die pankreasbuis was slegs 1-2 mm. in deursnee. Die patologiese rapport oor die tumor was 'n papillêre adenokarsinoom van die ampulla van Vater. Na die operasie het die pasiënt bevredigend gevorder. 'n Pankreas-fistel het nie ontstaan nie en die wond het gou en volkome genees. Die pasiënt is op pankreatien per mond geplaas. Drie weke na die operasie is sy ontslaan.

Geval 3

'n Blanke man, A.H., 70 jaar oud, is op 21 Desember 1959 tot die Karl Bremer-hospitaal toegelaat met 'n geskiedenis van swakheid en gewigsverlies wat 1 maand voor toelating begin het. Sy eetlus was goed en 14 dae voor toelating het hy opgelet dat sy vel begin jeuk en geel word en dat sy urine donker word.

By ondersoek was daar tekens van gewigsverlies met 'n duidelike geelsug. Die lewer was 2 vingers vergroot en geen massa kon in die galblaas-area gevoel word nie. Okkulte bloed is in die stoelgange gevind en die lewerfunksie-proewe het obstruktiwige geelsug getoon, met 'n serum bilirubien van 26 mg. per 100 ml. 'n Bariummaal was normaal.

Op 12 Januarie 1960 is 'n operasie gedoen. 'n Vergrote lewer en 'n uitgesette galblaas en choledogus is gevind. In die gebied van die ampulla was 'n tumor, die grootte van 'n golfbal. Die tumor was vrylik beweegbaar en geen vergrote kliere is gevind nie. 'n Pankreatiko-duodenektomie is gedoen. Die pankreas is wigvormig deurgesny; die pankreasbuis wat tot 4 mm. vergroot was, is met linne afgebind, en die deurgesnyde oppervlakte van die pankreas met onoplosbare matrassteke geheg. Die choledogus en maag is aan die jejunum geheg. Die patologiese rapport was 'n adenokarsinoom van die kop van die pankreas.

Na die operasie het die pasiënt goed gevorder sonder enige teken van 'n moontlike pankreas-fistel. Die pasiënt is op pankreatien, 5 gram 3 keer per dag, geplaas sodra hy voedsel kon neem, en hy is 4 weke na die operasie uit die hospitaal ontslaan.

Geval 4

S.M., 'n Kleurlingman van 43 jaar, is tot die Karl Bremer-hospitaal toegelaat op 4 November 1960 met 'n geskiedenis van kramppyne in die regter bo-buik oor 4 maande en 'n aanhoudende steekpyn in die epigastrium oor 2 maande. Sy eetlus was goed en daar was geen klagtes van swakheid nie, maar wel van erge gewigsverlies. Drie weke lank voor toelating het die pasiënt diaree gehad. Die pasiënt het oor 'n tydperk van 2 weke gemerk dat sy stoelgange bleek en sy urine donker gekleur was.

By ondersoek was daar opvallende tekens van gewigsverlies met 'n duidelike geelsug. Die lewer was 3 vingers vergroot en teer en 'n vergrote galblaas was tasbaar. Lewerfunksie-proewe het 'n obstruktiwige tipe van geelsug aangedui. Bariummaal en stoelgang-ondersoek was negatief.

Op 15 November 1960 is 'n laparotomie gedoen en 'n tumor van 1½ dm. in deursnit is gevind in die gebied van die kop

van die pankreas. Dit was vrylik beweegbaar. Uitsetting van die galweë en van die pankreasbuis was aanwesig. 'n Pankreatiko-duodenektomie is gedoen. Kontinuiteit van die spysverteringskanaal is herstel deur 'n choledoko-jejunostomie en 'n gastro-jejunostomie. Die pankreasbuis wat tot 4 mm. uitgesit was, is gesluit met 'n aaneenlopende linnesteek. Die wigvormig-deurgesnyde pankreas is gesluit met onoplosbare onderbroke matrassteke. Die buik is gesluit met dreinerings van die gebied van die oorblywende pankreasstomp en van die subhepatiese gebied.

Die patologiese rapport was dié van 'n adeno-karsinoom van die pankreas.

Vanaf die 10e dag na operasie het die pasiënt gekla van pyn in die regter bo-buik. 'n Swaaiende koors het ontwikkel, daar was teerheid van die regter bo-buik en by deurligting was beweging van die regter diafragma verminder. Met die diagnose van 'n subfreniese infeksie is antibiotika toegedien en alle simptome en tekens het opgeklare.

Behalwe hierdie komplikasie het die pasiënt goed herstel sonder enige teken van 'n pankreas-fistel. Pankreatien is vanaf die vyfde dag na die operasie per mond toegedien.

GEVOLGTREKKINGS

Na aanleiding van hierdie 4 gevalle kan die volgende punte beklemtoon word:

1. Die operasie van reseksie van die pankreaskop en duodenum is veel makliker as die pankreasbuis afgebind en nie met die derm geanastomoseer word nie. Deur hierdie moeilikste anastomose uit te laat, word die operasietyd verkort tot 2½ - 3 uur.

2. In 3 gevalle het daar geen pankreas-fistel ontstaan nie, en in die geval waar 'n fistel wel voorgekom het, was dit betreklik maklik om die pasiënt te behandel. Die vogverlies was nooit meer as 'n halwe liter per dag nie en daar was geen vertering van die vel nie. Binne 14 dae het die fistel toegegaan. In hierdie geval kan die ontstaan van die fistel toegeskryf word aan edeem van die pankreas, wat dit moeilik gemaak het om die pankreasbuis te sien en 'n kort ent uit te dissekteer sodat dit deeglik afgebind kon word.

3. By afbinding van die pankreasbuis is dit belangrik om 'n kort lengte van die buis te mobiliseer sodat dit deeglik met 'n nie-oplosbare draad afgebind kan word. Die pankreas self kan dan wigvormig deurgesny word sodat die anterior en posterior rande deur middel van nie-oplosbare matrassteke geheg kan word.

OPSOMMING

1. Die komplikasies wat na die operasie by radikale pankreaskop-reseksie ontstaan, in verhouding tot die pankreasstomp, is pankreas-fistel met verlies van vog en elektroliete en velvertering, en gebrekkige vertering van vette en proteïene.

2. Die moontlike voordele van sluiting van die pankreasstomp, bo anastomose aan die jejunum, is: (i) Die uit-skakeling van die moeilikste anastomose met verkorting van die operasietyd; (ii) die voorkoms van pankreas-fistel by gevalle wat gunstig is vir reseksie, is moontlik kleiner; (iii) as 'n pankreas-fistel sou ontstaan, is daar minder verlies van vog en elektroliete en minimale velvertering, en die komplikasie is makliker om te hanteer. Die belangrikste beswaar teen die sluiting van die pankreasstomp, nl. gebrekkige vertering van vet en proteïene, kom ook voor in een-derde van gevalle van pankreatiko-jejunale anastomose.

3. Vier gevalle met afbinding van die pankreasbuis word gerapporteer. By een van die 4 gevalle het 'n tydelike pankreas-fistel ontstaan. Die fistel is met gemak behandel omdat die verlies van vog en elektroliete klein was en geen velvertering ingetree het nie. Hierdie fistel het binne 2 weke spontaan toegegaan.

VERWYSINGS

1. Brunschwig, A. (1937): *Surg. Gynec. Obstet.*, **65**, 681.
2. Cattell, R. B. en Warren, K. W. (1953): *Surgery of the Pancreas*. Philadelphia: Saunders.
3. Cattell, R. B., Warren, K. W. en Au, F. T. (1959): *Surg. Clin. N. Amer.*, **39**, 781.
4. Crile, G., Jr. (1938): *Cleveland Clin. Quart.*, **5**, 250.
5. Davis, H. A. (1957): *Principles of Surgical Physiology*. New York: Hoeber.
6. Loggan, P. B. en Kleinsasser, L. J. (1951): *Int. Abstr. Surg.*, **93**, 521.
7. Maingot, R. (1955): *Abdominal Operations*. Derde Uitgawe. New York: Appleton-Century-Crofts.
8. Miller, E. M., Dockerty, M. B., Wollaeger, E. E. en Waugh, J. M. (1951): *Surg. Gynec. Obstet.*, **92**, 172.
9. Reynolds, J. T. en Pearse, H. E. (1949): *Surgery*, **25**, 815.
10. Smith, R. (1953): *The Surgery of Pancreatic Neoplasms*. Edinburgh: Livingstone.
11. Schnedorf, J. G. en Orr, T. G. (1941): *Ann. Surg.*, **114**, 603.
12. Waugh, J. M. en Giberson, R. G. (1957): *Surg. Clin. N. Amer.*, **37**, 965.
13. Warren, K. W. (1957): *Ibid.*, **37**, 688.
14. Whipple, A. O., Parsons, W. B. en Mullins, C. R. (1935): *Ann. Surg.*, **102**, 763.
15. Whipple, A. O. (1945): *Ibid.*, **121**, 847.
16. Zimmermann, B. (1952): *Endocrine Functions of the Pancreas*. Springfield: Thomas.