

Dr. Oláh Attila
 Petz Aladár Megyei Oktató Kórház
 Győr

A pancreas sebészete

A legtöbb változás és újdonság az acut pancreatitis területén látható. Szó szerint napjainkban folyik az Atlantai Klasszifikáció módosítása. Peter Banks és Michael Sarr vezetésével az Acute Pancreatitis Classification Working Group egy virtuális konszenzus konferencia keretén belül, az internet révén a világ összes vezető pancreatológusát bevonva dolgozza ki az új beosztást. Számos epidemiológiai tanulmány látja igazoltnak, hogy a kórkép incidenciája folyamatosan nő, ezzel együtt a halálozást továbbra sem sikerül számottevően csökkenteni. Míg az enterális táplálás előnyei – újabb meta-analysisek alapján is – bizonyítottan tűnnek, az antibiotikus profilaxis kérdésében továbbra sincs konszenzus. Bár a legfrissebb meta-analysisek alapján a módszer semmilyen kimutatható effektussal nem bír, az egymásnak szögesen ellentmondó eredmények nyilvánvalóvá teszik, hogy még további, jól tervezett és randomizált vizsgálatokra van szükség. A sebészi kezelés kapcsán egyre inkább kiváró taktika, és a minél kevésbé invazív beavatkozások kerülnek előtérbe. A kettő logikus ötvözte az ún. step-up therápia, amely a hagyományos laparotómiából történő necrosectómiát megelőzően percutan vagy laparoscopos drainage módszerekkel nyer időt, illetve próbálja meg elkerülni a feltárást.

A krónikus pancreatitis sebészete terén semmilyen újdonságot nem publikáltak. A választható műtéti típusok közül egyre nyilvánvalóbban a Frey-műtét válik gold standard beavatkozássá.

A pancreas tumorok hosszú távú túlélésének vizsgálatai számos kérdést vetnek fel a hagyományos prognosztikai faktorokkal kapcsolatban. Bizonyítottan látszik, hogy a korrekt, standardizált patológiai feldolgozás alapján a kuratív céllal végzett resectiók jelentős része R1 típusú műtétnek tekinthető. A pancreatoduodenectómiák műtéti technikájának vonatkozásában egyre több prospektív, randomizált tanulmány lát napvilágot. Ezek elsősorban a posztoperatív szövődmények – a varratelég-telenség, a fistula képződés és az elhúzódó gyomorürülés-arányának csökkentési lehetőségeit vizsgálják. A legfrissebb meta-analysisek alapján a gyomorral készült anastomosis – szemben a pancreato-jejunosztoomiával – biztonságosabbnak tekinthető.

Acut pancreatitis

A kórkép incidenciájának változását vizsgálja Kalifornia államban Charles Frey munkacsoportjának közleménye (1). 1994 és 2001 között 70 231 beteget regisztráltak első alkalommal jelentkező acut pancreatitis miatt. Számunkra némileg meglepően, ezek mindössze 20%-a volt alkoholos eredetű. A százezer főre számolt incidencia a vizsgált időszakban 32%-al nőtt (33,2 esetről 43,8 esetre). A legnagyobb arányú növekedés a biliaris csoportban jelentkezett (52%). Ez azért érdekes, mert ellentmond annak a logikus feltevésnek, miszerint a laparoscopos cholecystectomy korában jóval kevesebb szövődményes epekövesség volna várható. Az analízis egyértelműen demonstrálja azt a tényt, hogy a kórkép mortalitását továbbra sem sikerült csökkenteni. Mindez megerősíti a korábbi európai (finn illetve angol) vizsgálatok eredményét, miszerint az acut pancreatitis halálozása minden erőfeszítésünk dacára is stagnál.

Egy másik amerikai munkacsoport meta-analysise az acut pancreatitis epidemiológiájában észlelhető trendeket elemzi (2). Az 1966 és 2005 között megjelent 18 angol nyelvű publikáció közül nyolc származik Nagy-Britannia területéről, 10 pedig egyéb európai országból. Fentiek alapján kissé meglepő, hogy ezeket az európai adatokat arkansasi szerzők elemzik – de fogadjuk el, hogy ez is a globalizáció része? Azon 12 tanulmány közül, amelyek hosszabb időtartamot vizsgáltak, 10 közlemény igazolta az incidencia növekedését (Nagy-Britannia, Svédország, Dánia, Hollandia). Az alkoholos pancreatitis arányának növekedése elsősorban Anglián kívül jellemző, míg a biliaris eredetű pancreatitis gyakorisága mindenütt egyenletes arányban növekszik. Az adatok alapján a szerzők a kórkép

mortalitásának csökkenését látják igazolódni (ne feledjük: a vizsgálatban szerepelnek 1966-os adatok is!!), ám a 100 000 lakosra számított halálozás változatlan. Az elemzés megerősíti továbbá azt az ismert tény, miszerint a recidív pancreatitisek súlyossága és egyben halálozása lényegesen kisebb.

Whitcomb munkacsoportja (Pittsburgh) arra próbált választ keresni, hogy melyek azok a rizikófaktorok, amelyek elősegítik a necrosis kialakulását akut pancreatitis során (3). A munka első fázisában egy prospektív vizsgálat keretében elemezték 102 akut pancreatitis miatt kezelt beteg adatait. Összesen 11 esetben alakult ki necrosis (14%). Elemzésük alapján csak a krónikus alkoholfogyasztás bizonyult szignifikáns mértékben kockázati tényezőnek (6/19 vs 5/58). Tekintettel azonban arra, hogy ez a következtetés csak elfogadhatatlanul kis számú beteganyag alapján, egy retrospektív vizsgálat során további 359 betegnél is megvizsgálták az alkoholfogyasztás szerepét. Az összesen 76 necrotizáló pancreatitis közül szignifikáns mértékben magasabb volt az idült alkoholisták aránya (18/52 vs 58/307), így bizonyítottan látják, hogy az első akut pancreatitist megelőző krónikus alkoholfogyasztás a necrosis szempontjából jelentős kockázati tényező. Hangsúlyozni kell azonban, hogy ezekben az esetekben pusztán alkoholizmusról van szó, nem krónikus pancreatitistről.

Az atlantai klasszifikáció revíziójának szükségességét támasztja alá egy holland közlemény, amelyet a Dutch Acute Pancreatitis Study Group jegyez (4). A vizsgálat 70, akut necrotizáló pancreatitis miatt operált beteg CT vizsgálata alapján elemzi a radiológusok véleményeit. A peripancreatikusan észlelt folyadékgyülemeket az atlantai kritériumoknak megfelelően 5 független, a témában jártas radiológus identifikálta, akiknek sem a betegek állapotáról, sem a CT vizsgálat időpontjáról nem volt információjuk. A leletek közti egyezés döbbenetesen alacsony volt. Mindössze 3 esetben (4%) alkalmazták a radiológusok ugyanazt a definíciót, a betegek 60%-ában csak 3 szakember véleménye egyezett.

Nos, az atlantai klasszifikáció módosítása napjainkban zajlik. Peter Banks és Michael Sarr vezetésével az Acute Pancreatitis Classification Working Group egy virtuális konszenzus konferencia keretén belül, az internet révén a világ összes vezető pancreatológusával együtt dolgozza ki az új klasszifikációt (5). Tekintettel arra, hogy a munkaanyag még csak első verzió formájában létezik, amely több ponton is változhat, részletes ismertetése jelen stádiumban korai lenne.

Nordback munkacsoportja (Tampere) az urin trypsinogen gyorsesztt értékét vizsgálta pancreas resectiot követően fellépő akut pancreatitisben (6). Összesen 50 operált beteg kapcsán 13 esetben észleltek CT-vel is igazolható pancreatitist. A gyorseszt mind a 13 esetben pozitívnak bizonyult, sőt 12 betegnél már az első posztoperatív napon igazolta a szövödményt. A módszer szenzitivitása és specificitása 100, illetve 92%-nak bizonyult. Fentiek alapján a gyorseszt megbízhatósága vitathatatlan, ám annak klinikai értéke ezen a területen viszonylag csekély, lévén hogy túlzottan sok therápiás konzekvenciája nincs.

Kissé meglepő, hogy az *Annals of Surgery*, mint vezető sebészeti folyóirat, a biliaris pancreatitisben alkalmazott ERCP/EST értékéről egy 61 betegen folytatott randomizált vizsgálat alapján közöl tanulmányt (7). Érthetőbbé teszi persze a közlés tényét, hogy a szerzők a University of Southern California (Los Angeles) munkatársai? Nos, a biliaris pancreatitis miatt felvételre kerülő és a 24 órán túl is obstrukció jeleit mutató betegeket két csoportba randomizálták. Az első csoportban (31 beteg) konzervatív kezelést alkalmaztak, és csak szelektív módon, 48 órán túl végeztek ERCP-t. A második csoport betegeinél (30 fő) 48 órán belül elvégezték az ERCP-t. Az első csoportban 22 betegnél spontán megszűnt az obstrukció, és a további 9 beteg közül is csak 3 esetben kellett ERCP-t végezni. Bekelt követ egy esetben sem találtak. A második csoportban 16 betegnél szűnt meg spontán az obstrukció, 14 esetben elvégezték a 48 órán belüli ERCP-t, ezek közül 11 esetben találtak impaktált követ, amelyet EST-vel eltávolítottak. Halálozás egyik csoportban sem volt. A korai szövödmények aránya azonban szignifikáns mértékben alacsonyabb volt a korai (48 órán belüli) ERCP csoportjában ($p=0.026$).

McClave (akinek a nevéhez a pancreatitisben alkalmazott enterális táplálás terén az első randomizált vizsgálat fűződik), egy review formájában áttekinti az akut pancreatitisben alkalmazott jejunális táplálás eddigi eredményeit (8). Az összesen publikált 119 közlemény közül 27 volt prospektív, randomizált tanulmány. A meta-analysis eredménye alapján az enterális táplálás szignifikáns mértékben csökkenti a fertőzőeses szövödmények arányát ($RR=0.46$; $p=0.001$), az ápolási napok számát

($p < 0,0001$), és trendszerűen csökkenti a szervi elégtelenségek arányát is (RR: 0,59; $p = 0,18$). Mindezzel együtt a kórkép mortalitását az enterális táplálás nem képes kimutathatóan csökkenteni (RR: 0,88; $p = 0,72$).

Az Imrie által propagált és a jejunális táplálással ekvivalensnek tartott nasogastricus szonda-táplálás értékét vizsgálta egy prospektív, randomizált trial keretében Andersson munkacsoportja Lundból (9). Összesen 50, súlyosnak prognosztizált akut pancreatitist randomizáltak két csoportba, és tápláltak parenterálisan, illetve nasogastricusan. Bár a detektált szövődmények többsége az első 3 nap során lépett fel, azok szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő a nasogastricusan tápláltak csoportjában.

Az antibiotikum profilaxis terén változatlanul nagy a vita, noha az elmúlt két év eredményei alapján az inga átlendült a módszer ellenzőinek térfelére. Egy japán munkacsoport a British Journal of Surgery hasábjain közli a legfrisebb meta-analysis eredményét (10). Az összesen 328 cikk közül, amelyik a témával foglalkozik, mindössze 6 felelt meg a meta-analysis szigorú kritériumainak. Az elemzés alapján a profilaktikusan alkalmazott antibiotikum nem csökkenti sem a fertőzött necrosisok arányát (RR: 0,77; $p = 0,173$), sem a halálozást (RR: 0,78; $p = 0,404$), sem a fertőzőes szövődmények arányát (RR: 0,71; $p = 0,402$), sem a sebészi intervenciók arányát (RR: 0,78; $p = 0,167$). Az egyetlen paraméter, ahol statisztikailag szignifikáns csökkenést lehetett igazolni, az a kórházi ápolási napok száma volt ($p = 0,04$). Fentiek alapján – legalábbis 2007 januárjában – nincs olyan evidence based adat, amely egyértelműen alátámasztaná a profilaktikus antibiotikum hasznát.

Az élet – és a tudomány – azonban bonyolult. A nápolyi Uomo munkacsoportjának ugyanis még azt is sikerült bizonyítani, hogy az antibiotikus profilaxist nem csak a necrosis detektálásakor, de még azt megelőzően, már az első 24 órában érdemes elkezdni (11)! Az eredményeket ugyanakkor komolyan kell venni, mert – bár a vizsgálat nem kettős-vak – de prospektív, randomizált, és kellően nagy számú beteganyagon végezték. Összesen 215 akut pancreatitist randomizáltak. Az első csoport (108 fő) már a felvétel után kapott 3 x 500 mg meropenemet, míg a második csoport betegei közül (107 fő) csak azok részesültek meropenem profilaxisban, akiknél a 48 órán belül elvégzett CT vizsgálat necrosist igazolt. Ennél a 29 betegnél átlagosan 4,5 nap után kezdték meg az antibiotikum adását. A necrosisok aránya az első csoportban is hasonló volt (30 beteg). A fertőzött necrosisok aránya azonban – bár a különbség statisztikailag nem szignifikáns – alacsonyabb volt az első csoportban (13,3% vs 31%; $p = 0,1$). Az extrapancreatikus fertőzőes szövődmények aránya már statisztikailag is alacsonyabbnak bizonyult az első csoportban (16,6% vs 44,8%; $p < 0,05$). A sebészi intervenciók aránya és a kórházi tartózkodás ugyancsak az első csoportban volt alacsonyabb. A halálozás ugyanakkor azonos volt mindkét csoportban (3 vs 2 beteg).

Az evidence based jegyében egyre gyakrabban jelennek meg meta-analysisek. Becslésem szerint minden három újonnan megjelent randomizált vizsgálatra esik egy újabb meta-analysis. A zürichi Clavien munkacsoportja különösen szorgalmas e tekintetben. Ezúttal az akut pancreatitis kezelési elveit vizsgálta az evidence based tükrében (12). Az egyes ajánlásokat a klasszikus A, B és C evidencia szintekbe sorolta (A: nagy betegszámú randomizált vizsgálatokon; B: kis betegszámú randomizált vizsgálatokon; C: prospektív vizsgálatokon alapuló eredmények). A közlemény szerint "A" típusú ajánlasként fogadható el, hogy akut pancreatitisben semmilyen gyógyszeres oki kezelés (aprotinin, lexipafant, gabexate-mesylate, octreotid) nem hatásos; hogy súlyos akut biliaris pancreatitisben indokolt a sürgős ERCP és EST; és – nagyon meglepő és nehezen magyarázható módon – ide sorolja, hogy az imipenem illetve meropenem profilaxis csökkenti a fertőzött necrosisok arányát, valamint a halálozást. "B" típusú evidenciaként kezeli a korai enterális táplálás pozitív effektusát; az enyhe biliaris pancreatitisben ajánlott primer cholecystectomiát; azt a tényt, hogy a fertőzött necrosis nem igényel azonnali sebészi beavatkozást; valamint azt a megfigyelést, hogy a korai necrosectomia kerülendő. "C" típusú evidencia szintbe sorolja a közlemény azt, hogy a steril necrosis nem jelent műtéti indikációt; és hogy a necrosectomiát követő zárt lavage előnyösebb a nyitott has kezelésénél. A listán végigtekintve jól kirajzolódnak az evidence based alapú algoritmusok hátrányai. A korai vs késői necrosectomiák terén például nem volt, és minden bizonnyal már soha nem is lesz nagy betegszámon végzett randomizált vizsgálat, hiszen az utóbbi előnye tapasztalati úton is teljesen világossá váltak. (Ne felejt-

sük el: azzal kapcsolatban sincsenek “A” típusú evidence based bizonyítékaink, hogy appendicitis esetén appendectomiát kell végezni?)

Hazai szerző, Farkas Gyula számol be 220 fertőzött pancreas necrosis kapcsán végzett műtéti beavatkozásának eredményéről (13). Az átlagosan a 18. (8-25) napon végzett necrosectomia és folyamatos lavage segítségével (amelyet átlagosan 44,5 napig alkalmazott), mindössze a betegek 22%-a került reoperációra. A halálozás világirodalmi szinten is kirívóan alacsony, mindössze 7,7%. Sajnos a közlemény nem tér ki a teljes akut pancreatitis beteganyag elemzésére.

A sebészi beavatkozások terén egyre jobban kirajzolódó trend a minimálisan invazív beavatkozások térhódítása. A korábban már említett Dutch Acute Pancreatitis Study Group az utrechti egyetemen fertőzött necrosis miatt operált 106 beteg adatait elemzi (14). A halálozás 34% volt. A különböző műtéti típusokra lebontva a halálozás jelentős eltéréseket mutat, bár értelemszerűen más és más szituáció alapján döntöttek az egyes műtéti beavatkozások megválasztásáról. A legmagasabb (70%-os) mortalitást a nyitott has kezelés során észlelték. Ugyancsak nagyon magas (42%) volt a halálozás primer hasfalzárás esetén, a betegek 25%-át vesztették el folyamatos zárt lavage során, míg a legjobb eredményt (11%) a minimál invazív módszerekkel érték el.

Részben ezeknek az eredményeknek az alapján kezdenek el a hollandok egy prospektív, randomizált vizsgálatot (PANTER trial), amelynek célja az optimális sebészi intervenció definiálása (15). A tervezett vizsgálatban összesen 88 fertőzött (vagy feltételezetten fertőzött) pancreas necrossal kezelt beteget randomizálnak két csoportba. Az első csoportban az ún.: “step-up” terápiát alkalmazzák, azaz először percutan drainage-t végeznek, amelyet később, szükség esetén videoscoppal asszisztált retroperitoneális debridement-tel egészítenek ki. A második csoport betegeinél már első lépésben laparotomiából végzett teljes necrosectomiára törekcsenek. Mindkét beavatkozást folyamatos lavageal egészítik ki. A 3 évre tervezett, összesen 20 kórházat involváló multicentrikus study elsőleges végpontja a mortalitás és a posztoperatív szövődmények aránya.

Bár saját beteganyagunkat csak retrospektív módon elemeztük, a sebészi kezeléssel kapcsolatos stratégiánk az elmúlt években hasonló módon, a “step-up” módszerhez közelítően változott meg (16). Az 1998 és 2003 között fertőzött necrosis miatt Győrben kezelt 80 beteg közül 15 esetben első lépésben percutan drainage-t végeztünk. Három esetben ez önmagában elegendőnek bizonyult, a további 12 esetben pedig a műtét időpontját szignifikánsan későbbre, átlagosan a 30. napra tudtuk prolongálni. A vékonytű aspirációval nyert baktériumtenyésztés alapján végzett célzott antibiotikus kezeléssel pedig további három betegnél sikerült teljes gyógyulást elérni.

Az eddigi legnagyobb beteganyagon végzett, laparoscoppal asszisztált necrosectomiáról számol be egy munkacsoport Los Angeles-ből (17). A GelPort segítségével végzett HALS (hand-assisted laparoscopic surgery) módszerrel 5 év alatt 19 betegnél történt necrosectomia. Egy eset kivételével sikerült komplett beavatkozást végezni. Négy reoperációra került sor, ebből kettőt ugyancsak HALS segítségével végeztek. A módszerrel kapcsolatos szövődemény (sebfertőzés, enterális fistula, vérzés) nem volt.

Az eddig ismert “legkonzervatívabb sebészi” kezeléstről számol be egy taiwani munkacsoport (18). A közleményben 19 akut necrotizáló pancreatitis miatt operált betegről számolnak be, akiknél CT-vel követték, és minden esetben kivárták a necrosis teljes elfolyósodását. A műtétet, amely egy 3-9 cm-es metszésből és egy drain bevezetéséből állt, átlagosan a felvételt követő 4,7 hét múlva végezték el. A passzívan funkcionáló (tehát nem öblítésre használt) draineik eltávolítására átlagosan 120 nap múlva került sor (60-250). A 16%-os halálozás, amely ebben a viszonylag kisszámú, és ezáltal feltehetően erősen szelektált betegcsoportban nem mondható alacsonynak, nem látszik egyértelműen igazolni ezt a szélsőségesen kiváráó és passzív sebészi módszert alkalmazó taktikát.

Krónikus pancreatitis

A téma sebészeti vonatkozásában még az előző éveknél is kevesebb közlemény jelent meg, és azok sem tartalmaznak semmilyen újdonságot. Egy amerikai elemzés (Charleston, Dél-Karolina) azt vizsgálja, hogy milyen kockázattal bír a krónikus pancreatitis miatt végzett műtét a magas rizikófaktorokkal bíró betegeken (19). A 313, különböző műtéti típusokon átesett beteg adatainak meglehetősen

szofisztikált analízise után szerzők arra következtetésre jutnak, hogy egy társbetegség esetén kisebb, több társbetegség esetén nagyobb a műtét kockázata. Továbbá: a rizikófaktorokkal bíró betegeknek ugyan ne zárjuk ki eleve a műtét lehetőségét, de gondos mérlegelés után, egyedi döntés alapján szelektáljunk.

Úgy tűnik, ha már kigyűjtötték az adatokat, azt több szempontból is érdemesnek tartották elemezni. Mennyire biztonságos a második (redo) műtét, ha azt krónikus pancreatitis miatt végezzük? Ezt a kérdést is megvizsgálta a charleston-i munkacsoport (20). Operált betegek közel egy-negyedében előzőleg történt valamilyen beavatkozás. A két csoportot (de novo műtétek és reoperációk) összehasonlítva a szövődmények arányában nem észleltek különbséget. Egyedül az elhúzódó gyomorürülés és a sebfertőzés aránya volt szignifikánsan magasabb a redo műtétek után.

Úgy tűnik, a Frey-műtét világszerte gold-standard beavatkozássá válik. Egy francia munkacsoport a 2000-2005 között végzett 34 műtét rövid távú eredményét ismerteti (21). A semmilyen újdonságot nem tartalmazó dolgozat adatai alapján az átlagosan 15 hónapos utánkövetés során a betegek 56%-ánál teljes, további 32%-ánál jelentős fájdalomcsökkenést sikerült elérni.

A veronai munkacsoport 40 beteg alapján már a Frey-műtét hosszú távú utánkövetésének adatait elemzi (22). Az átlagosan 60 hónapos follow-up során a fájdalommentesség tekintetében rendkívül jó, még 4-5 évvel a műtét után is 90% körüli eredményt regisztráltak.

Ugyancsak hosszú távú eredményeket közöl a hamburgi Izbicki munkacsoportja, aki változatlanul propagálja az általa kidolgozott "V-excisio" módszerét (23). A tágult vezeték híján is elvégezhető longitudinális "drainage" műtétet ez idáig 41 esetben végeztek. Bár a szerző változatlanul kiváló eredményekről számol be (83 hónapos utánkövetés során a betegek 73%-ánál teljes fájdalommentesség), a módszer – legalábbis az irodalmi közlések alapján – nem nagyon talál követőkre.

A műtėti repertoár legszélén, mint szélsőségesen radikális módszer, a total pancreatectomia áll. A viszonylag ritkán alkalmazott műtėti típus eredményeit elemzi egy amerikai munkacsoport Tennessee-ből, hét beteg kapcsán (24). Négy betegük esetében már valamilyen egyéb, sikertelen sebészeti beavatkozás történt. Bár a szerzők az utánkövetés során tapasztalt jó eredményekről és életminőségről számolnak be, a munkacsoport tapasztalatát, a témában való jártasságát (és így a cikket) eléggé hiteltelenné teszi az a tény, hogy a vizsgált periódus 9 éve alatt a fenti 7 beavatkozáson kívül krónikus pancreatitis miatt mindösszesen 28 (!) műtétet végeztek, azaz évente hármat.

Pancreas tumorok

Jól ismert, hogy a diagnosztikus eljárások fejlődésével egyre több véletlenszerűen felfedezett tumor kerül műtétre. Feltételezhető, hogy ezek a daganatok – kisebb méretüknél, korábbi stádiumuknál fogva – jobb prognózissal rendelkeznek. Azt, hogy ez a tétel igaz-e a periampulláris és pancreas tumorokra is, a Johns Hopkins munkacsoportja egy retrospektív elemzéssel próbálta megválaszolni (25). Az 1997-2005 közötti nyolc éves periódusban operált 1944 (!) pancreatoduodenectomián átesett beteg anyagát áttekintve 118 esetben (6%) találták úgy, hogy a műtétet incidentaloma miatt végezték. Ezt a betegcsoportot hasonlították össze a többi 1826 beteg adatával. Az incidentalomák csoportjában jóval alacsonyabb volt a malignus tumorok aránya (31% vs 76%), viszont meglepően magasnak, 47%-nak bizonyult a premalignus leasiók aránya. Az incidentalomák között leggyakrabban IPMT, cystadenoma és pancreas adenocarcinoma fordult elő. Tekintetbe véve, hogy a kisebb, véletlenszerűen felfedezett tumorok esetében a pancreas mirigyállománya ép (azaz puha és törékeny), nem meglepő, hogy ebben a csoportban magasabb volt a posztoperatív szövődmények, elsősorban a pancreas fistulák aránya (18,4% vs 8,5%). A túlélésre vonatkozó feltételezés azonban egyértelműen igazolódott: a malignus tumorok átlagos túlélése szignifikánsan hosszabb volt az incidentalomák csoportjában (30 vs 21 hónap). Az már egy másik kérdés, de sajnos az elemzésből logikusan következő deprimáló tény, hogy még a véletlenszerűen felfedezett pancreas tumorok túlélése is ilyen rossz.

Egy chicago-i munkacsoport megvizsgálta, hány esetben végeztek resectios műtétet tumor gyanúja miatt, ahol utólag az elváltozás krónikus pancreatitisnek bizonyult (26). Anyagukban ezt az arányt 12,9%-nak találták (21/162), ami nagyjából megfelel más intézetek adatának. Elemzésük során

rámutatnak, hogy a krónikus pancreatitis csoportjában a dohányosok és az alkoholisták aránya magasabb volt, míg a malignus tumorok csoportjában szignifikánsan több volt az icterusos beteg. Mindez persze jól ismert, de a diagnózis felállításánál éppúgy használhatatlan tény, mint az, hogy a biliaris pancreatitis gyakrabban fordul elő nőknél és idősebb korban.

Ennél sokkal érdekesebb dologra világít rá egy dél-koreai elemzés (27). Összesen 123, kuratív céllal végzett pancreatoduodenectomia után 11 beteg élt 5 éven túl. Ezen betegek szövettani revíziója 3 esetben anaplasticus illetve differenciálatlan carcinomát igazolt. Ennél is meglepőbb, hogy az öt éves túlélők között volt nyirokcsomó pozitív, illetve 3 cm-nél nagyobb daganat is. Azaz – amint arra egyre több cikk rávilágít – a klasszikus értelemben használt prognosztikai faktorok (grading, tumorméret, nyirokcsomó status) csak statisztikai értelemben bizonyulnak érvényesnek, de pozitivitásuk távolról sem zárja ki a hosszú távú túlélést, így még relatív értelemben sem tekinthetők a radikális műtét kontraindikációjának.

Hasonló következtetésre jut az a francia multicentrikus tanulmány is, amely három vezető centrum (Strasbourg, Lyon, Nantes) összesen 290 kuratív céllal végzett resectios anyagát elemzi (28). Az összesen 37 öt éven túl is élő beteg közül csak 30 bizonyult pancreas eredetű ductalis adenocarcinomának. Közülük viszont 24-nek volt T3, és 5 betegnek T4 stádiumú tumora. Nyirokcsomó pozitívítást pedig az esetek közel felében, 14 betegnél találtak. A klasszikus értelemben vett jó prognosztikai faktorokkal rendelkező (T1-2, No, Mo) betegek közül mindössze egy érte meg az öt évet.

Részben ehhez kapcsolódik egy japán közlemény, amely a prognosztikai faktorok közül a tumor méret korrektebb definíciójára törekszik (29). Összesen 173, kuratív resectiora kerülő, 40 mm-nél kisebb pancreas tumoros beteg elemzése alapján igyekszik a munkacsoport meghatározni a “korai” tumor méretbeli határát. A retrospektív analízisből világosan látszik, hogy önmagában a tumor kis mérete nem jelent lokalizált kórképet, bár a 20 mm-nél kisebb tumorok esetében szignifikánsan alacsonyabb a nyirokcsomó pozitivitás aránya. A hosszú távú túlélést tekintve azonban – szerzők adatai alapján – a 15 mm-es tumor átmérő jelent éles határt. A 15 mm-nél kisebb daganatok 5 éves túlélése 75%, átlag túlélésük 62 hónap. A 16-20 mm közötti tumorok prognózisa gyakorlatilag nem különbözött a 20-40 mm közötti tumorokétól.

A Leeds-i Egyetem munkacsoportja az R1 resectio fogalmát igyekszik újradefiniálni (30). Véleményük szerint, amit egy 54 fős prospektív vizsgálat során igazoltak is, a korrekt és standardizált pathológiai feldolgozás (amely a resectios felszínek festésével, axialis irányú kimetszésekkel, és elegendő számú metszet megtekintésével jár), lényegesen magasabb az R1 típusú resectiok aránya. Az 54 vizsgált specimen esetében ez 32 esetet jelentett. A pozitív resectios szél gyakran multifokális (14/32), és általában a posterior felszínt érinti (21/32). Az ilyen típusú, korrekt pathológiai feldolgozás alapján definiált R0, illetve R1 csoportok között jól demonstrálható, és szignifikáns mértékű a túlélésbeli különbség.

Ugyancsak prognosztikai faktorokkal foglalkozik Shimada és munkacsoportja (31). Ezúttal a distalis lokalizációjú pancreas tumor miatt operált 88 beteg kapcsán állapítják meg, hogy a nyirokcsomó pozitivitás és a vascularis invázió a két, prognózist befolyásoló független tényező.

Sebész számára kissé bizarrnak tűnik az a hipotézis, hogy a daganatos betegség előtt fennálló depresszió is befolyásolná a túlélést, mindenesetre egy detroiti munkacsoport ezt a feltételezést is megvizsgálta (32). Az összesen 258 pancreas carcinoma miatt kezelt beteg 21%-ának volt ismert és kezelt depressziója. A két csoportot összehasonlítva sem a daganatok stádiumában, sem a resectiok arányában, sem a túlélésben nem sikerült semmilyen különbséget igazolni.

A kiel-i munkacsoport a pancreatoduodenectomia utáni életminőséget vizsgálja, összehasonlítva a pylorus-megtartásos és a klasszikus Whipple műtétet, illetve a regionális és a kiterjesztett lymphadenectomiát (33). Az EORTC QLQ-C30-as kérdőívet használva 91 beteg kapcsán vonják le következtetéseiket. Míg a túlélés tekintetében egyik műtéti technika sem bizonyult előnyösebbnek, a kiterjesztett lymphadenectomia után a betegek életminősége – elsősorban a súlyos hasmenések következtében – jelentősen romlott.

Gouma és munkacsoportja (Amszterdam, AMC) arra keresett választ, hogy a mikroszkóposan inkomplett, azaz R1 resectiok túlélése különbözik-e a palliatív bypass műtéten átesett betegekéttől

(34)? Azaz – van-e létjogosultsága a palliatív resectionnak? Retrospektív elemzésük során 80 R1 resectio és 90 bypass műtét túlélési adatait hasonlítják össze. A betegek mindegyike kuratív célú műtét szándékával került exploratoria, ám a lokálisan előrehaladott, makroszkóposan is egyértelműen inkurábilis szituációban nem végezték el a resectiot. Értelemszerűen ezért az előbbi csoportban az átlagos tumor átmérő kisebb volt (2,9 vs 3,5 cm). A halálozás és az átlagos szövődmény ráta azonos volt, bár a vérzéses szövődmények aránya (10% vs 2%) és a kórházi ápolás időtartama (16 vs 10 nap) szignifikánsan magasabb volt a resectiok után. A túlélés ugyanakkor szintén szignifikáns különbséget mutatott a resectios csoport javára (15,8 vs 9,5 hónap). Szerzők tehát még kétséges esetben is a radikális műtétet javasolják, hiszen a palliatívnak tekinthető resectiok túlélése egyértelműen jobb. (Hozzá kell persze tenni, hogy ez csak olyan, nagy tapasztalattal bíró centrumok számára ajánlható, akik ilyen alacsony mortalitással képesek Whipple-műtétet végezni. Az általuk elemzett 80 resectio során pl. egyetlen beteget sem veszítettek el. A két csoport túlélése egészen mást mutatna ott, ahol a resectiokat mondjuk 8-10%-os halálozással operálják).

Endoscopos vagy sebészi palliatio? Ezt a kérdést elemzi egy brazil endoscopos munkacsoport Sao-Pauloból (35). Prospektív, randomizált vizsgálatuk során 30 beteget randomizáltak két csoportba, és vagy sebészi bypass műtétet (cholecho-jejunostomiát) végeztek, vagy öntáguló fém stentet implantáltak. Sajnos, az igen alacsony betegszám már eleve sokat levon a vizsgálat értékéből. Ráadásul a betegek életminőségét csak a 30. és a 60. napon vizsgálták. Szerzők mindenesetre a stent implantatit tartják olcsóbb módszernek (ami persze országonként változó, relatív fogalom), és adataik alapján a betegek életminősége is szignifikáns mértékben jobb az endoscopos módszert követően.

Egy német munkacsoport a pancreas eredetű endocrin tumorok kapcsán vizsgálja az agresszív sebészi stratégia és a palliatív resectiok értékét (36). Az összesen tárgyalt 125 sebészileg kezelt eset közül 33 betegnél végeztek ismételt műtétet, amelyeket további 50 reoperáció követett. Az átlagosan 124 hónapos utánkövetés során 33 beteg közül 27 él, az 5 éves túlélés 81%-nak, a 10 éves túlélés 72%-nak bizonyult. A túlélési adatok egyértelműen igazolják az agresszív sebészi megközelítés helyességét.

Műtéti technika

A meta-analysisek korát éljük. Abból is közlemény születik, ha valaki áttekinti, hogy eddig milyen meta-analysisek születtek. Egy japán szerző kikereste, hogy a pancreatoduodenectomiával kapcsolatban az elmúlt 10 évben milyen prospektív, randomizált vizsgálatok láttak napvilágot (37). Összesen 34 ilyen közleményt talált, a vizsgálatok közül 15 Európában, 10 az USA-ban, és 9 Ázsiában történt. A legtöbb study a korai posztoperatív szövődmények valamely aspektusát vizsgálta, leggyakrabban a pancreas fistula és az elhúzódó gyomorürülés kérdését. Randomizált vizsgálatok történtek még a különböző pancreas anastomosis típusok, a pylorus-megtartásos versus klasszikus Whipple-műtét, és a standard versus kiterjesztett lymphadenectomia összehasonlítására. Az átlagosan bevonásra kerülő betegszám 117 volt, de tíz randomizált vizsgálat esetén 50 alatt volt ez a szám. A multicentrikus vizsgálatok aránya mindössze 21%, bár az elmúlt években ez az arány növekedett. A randomizált vizsgálatok minőségét jelzi, hogy csak 14 esetben történt előzetes statisztikai számítás a bevonásra kerülő betegek minimálisan szükséges számára vonatkozóan.

A pancreatoduodenectomia posztoperatív szövődményeit – az eltérő definíciók miatt – sokszor nehéz összehasonlítani. Yeo és Clavien (Zürich és Baltimore) egy, az eddigiektől eltérő, a szükségesé váló terápián alapuló új beosztást javasolnak (38). Az új klasszifikációt a Johns Hopkins 633 esetén demonstrálják. Az új beosztás szerint Grade I szövődmények tekinthető, ha az semmilyen terápiás beavatkozást nem igényel. Bármely gyógyszeres kezelés (pl. antibiotikum) igénye esetén a szövődmény a Grade II csoportba tartozik, míg Grade III, ha szükségessé válik valamilyen intervenció. Grade IV-nek tekinthető a komplikáció, ha szervi elégtelenséggel és intenzív osztályos kezeléssel jár, míg a Grade V a beteg halálát jelenti.

Örökzöld téma a pancreas anastomosis technika. Gyomorral vagy jejunummal készítsük az anastomosist? Az eddig publikált vizsgálatok alapján közöl meta-analysist McKay és munkacsoportja

(39). A megjelent 11 közlemény közül mindössze egy prospektív, randomizált study, kettő prospektív, de nem randomizált vizsgálat, és 8 csupán retrospektív elemzés. Fentiek összegzése alapján úgy tűnik, hogy pancreato-jejunostomia után a fistula aránya (RR: 2,62), az összes szövődmény aránya (RR: 1,43), és a halálozás (RR: 2,51) egyaránt magasabb. Bár szerzők is hangsúlyozzák, hogy a végső konklúzió levonásához jóval több evidenciára volna szükség, a pancreato-gastrostomia a rendelkezésre álló adatok alapján biztonságosabb módszernek tűnik.

A strasbourg-i munkacsoport, Jaeck vezetésével ugyancsak a pancreatogastrostomiát propagálja (40). Állításuk szerint 1997 és 2003 között 194 Whipple-műtétet végeztek, egyetlen pancreas fistula nélkül. Mindezzel együtt az egyéb jellegű posztoperatív szövődmények aránya 33,5% volt. Ezek előfordulásával kapcsolatban az ASA pontszámot (>3), illetve a transzfúzió igényt értékelték független rizikófaktorként.

Wada és Traverso a sebészi mikroszkóp használatában látja a biztonságos pancreas anastomosis megoldásának kulcsát (41). Elemzésük első periódusában (196 beteg) 2,5-szeres nagyítású lupét használtak a duct-to-mucosa típusú anastomosis varrásánál. A második periódusban (70 beteg) már 12,5-szeres nagyítású mikroszkóp segítségével készítették az anastomosist. Az első periódusban észlelt 15%-os fistula arány a második periódusban 2,9%-ra csökkent ($p=0,008$). Ezen a tényezőn túl elemzésük alapján a fistula kialakulásában kockázati tényezőnek bizonyult a férfi nem (?), és a 3 mm-nél kisebb átmérőjű Wirsung vezeték.

A distalis pancreatectomiának is gyakori szövődménye a pancreas fistula. Egy japán munkacsoport azt vizsgálta, kivédhető-e a szövődmény a műtét előtt endoscopos úton behelyezett pancreas stenttel (42). A módszert 9 beteg esetében próbálták ki, fistulát egy esetben sem észleltek. Tekintettel az igen kis betegszámra, és a vizsgálat retrospektív jellegére, annak eredménye alig értékelhető.

A fistulák kezelésének korszerű elveit tárgyalja Aranha munkacsoportja (43). Az általuk végzett és elemzett 396 pancreatoduodenectomia kapcsán 16%-ban alakult ki pancreas fistula. A szövődmény leggyakrabban cystosus tumorok resectioja után lépett fel (44%), de igen gyakori volt duodenalis eredetű tumorok (35%), vagy periampullaris tumorok kapcsán is (28%). Értelemszerűen a pancreas fistulák csoportjában szignifikánsan magasabb volt a halálozás, az intraabdominális abscessus, a sebfertőzés, az epecsorgás és a reoperáció aránya.

A japánok változatlan intenzitással foglalkoznak az elhúzódó gyomorürülés kérdésével. Ezúttal azt vizsgálta egy munkacsoport, hogy az antecolicus duodenojejunostomia előnyt jelent-e a retrocolicus módszerrel szemben (44). Bár a vizsgálat 40 beteg bevonásával prospektív, randomizált jelleggel történt, az eredmények alapján levont konklúzió erősen megkérdőjelezhető. Bár adataik alapján szignifikáns mértékben csökkent a szövődmény, ha antecolicusan varrták az anastomosist ($p<0,001$), nehezen elfogadható olyan kontroll csoport, ahol az elhúzódó gyomorürülés aránya 50%-os, átlagosan 19 napig fenntartott nasogastricus szondával, és átlagosan 48 napos (!) kórházi tartózkodással.

A finn Nordback és munkatársai ugyancsak az elhúzódó gyomorürüléssel foglalkoznak (45). Összesen 39 betegük prospektív vizsgálata kapcsán arra a következtetésre jutottak, hogy alapvetően két tényező: a maradék pancreas állomány gyulladása (amelyet a posztoperatív 2. napon végzett CT és laborvizsgálatok igazoltak), valamint a pancreas fistula kialakulása áll szoros összefüggésben a gyomorürülési zavarral.

Hagyjunk-e vissza draint a hasüregben, és ha igen, mennyi ideig tartuk azt bent? Egy japán munkacsoport elemzése alapján a hosszú ideig fenntartott drainage káros következményekkel, jóval több szeptikus szövődménnyel jár (46). Prospektív vizsgálatuk sajnos nem randomizált, így értéke erősen vitatható. Vizsgálatuk első periódusában (2000-2001) 52 betegnél történt Whipple-műtét, a draint ebben az időszakban a posztop. 8. napon távolították el. A második periódus (2002-2004) során operált ugyancsak 52 betegből már a 4. napon eltávolították a draineiket. A két betegcsoportot összehasonlítva mind a pancreas fistulák aránya (23% vs 3,6%), mind az intraabdominális abscessusok aránya (38% vs 7,7%) szignifikáns mértékben alacsonyabb volt a második periódus során. Kérdés persze, hogy két különböző időszak eredményei ilyen egyszerűen összefüggésbe hozhatók-e egyetlen, meglehetősen mechanikus szemléletű kezelésszel való változtatással?

A Whipple-műtét egy késői szövődményével, a biliodigestív anastomosis szűkületével foglalkozik a Johns Hopkins munkacsoportja, a tőlük megszokott imponálóan nagy beteganyag elemzése alapján (47). Összesen 1595 pancreatoduodenectomy után (1995-2003) mindössze 42 betegnél észlelték ezt a szövődményt (2,6%). Analizálva a betegcsoportot, nem találtak különbséget ebben a tekintetben a benignus, illetve malignus elváltozások miatt végzett műtétek után. Az icterust okozó strictura átlagosan a posztoperatív 13. hónapban alakult ki, de a szórás meglehetősen nagy volt (1-106). A műtét idején fennálló icterus nem jelentett protektív hatást. Szignifikánsan gyakrabban lépett fel azonban a szövődmény azoknál a betegeknek, akiknél a preoperatív ($p=0,02$), vagy a posztoperatív ($p=0,013$) időszakban percutan biliaris drainage-t alkalmaztak. Imponáló ugyanakkor az a tény, hogy a kialakult stenosis 40 esetben sikerült percutan transhepaticus ballon tágítással megoldani, és mindössze két esetben kényszerültek a hepatico-jejunostomia műtéti korrekciójára.

Végezetül, mintegy életmű összegzéséként, a pancreas sebészet nagy veteránja, Cameron közli az *Annals of Surgery* hasábjain az 1969 és 2003 között általa végzett 1000 pancreatoduodenectomy eredményét. Az imponáló adatok ismertetése alapján végigkövethetjük a pancreas sebészetének öt évtizedes fejlődését.

Irodalom:

1. Frey CF, Zhon H, Harvey DJ, White RH.: The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*, 2006,33:336-44
2. Yadav D, Lowenfels AB.: Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*, 2006,33:323-30
3. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC.: Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2006,101:2605-10
4. Besselink MG, van Santvoort HC, Bollen TL, van Leeuwen MS, Lameris JS, van der Jagt EJ, Strijk SP, Buskens E, Freeny PC, Gooszen HG.: Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Describing computed tomography findings in acute necrotizing pancreatitis with the Atlanta classification: an interobserver agreement study. *Pancreas*, 2006,33:331-5
5. Proposed revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Working Group 2007
6. Raty S, Sand J, Nordback I.: Detection of postoperative pancreatitis after pancreatic surgery by urine trypsinogen strip test. *Br J Surg* 2006,23
7. Acosta JM, Katkhouda N, Debian KA, Groshen SG, Tsao-Wei DD, Berne TV.: Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg*, 2006,243:33-40
8. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK.: Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *J Parenter Enteral Nutr*, 2006,30:143-56
9. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG.: Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study. *Ann Surg*, 2006,244:959-67
10. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T.: Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*, 2006,93:674-84
11. Manes G, Uomo I, Menchise A, Rabitti PG, Ferrara EC, Uomo G.: Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol*, 2006,101:1348-53
12. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA.: Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg*, 2006,243:154-68
13. Farkas G, Marton J, Mandi Y, Leindler L.: Surgical management and complex treatment of infected pancreatic necrosis: 18-year experience at a single center. *J Gastrointest Surg*, 2006,10:278-85

14. Besselink MG, de Bruijn MT, Rutten JP, Boermeester MA, Hofker HS, Gooszen HG; Dutch: Pancreatitis Study Group. Surgical intervention in in patients with necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*, 2006,93:593-9
15. Besselink MG, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, Boermeester MA, et al.: Minimally invasive “step-up approach” versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial. *BMC Surg*, 2006,11:6-6
16. Oláh A, Belágyi T, Bartek P, Pohárnok L, Romics L Jr.: Alternative treatment modalities of infected pancreatic necrosis. *Hepatogastroenterology*, 2006,53:603-7
17. Parekh D.: Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: A new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*, 2006,141:895-902
18. Chang YC, Tsai HM, Lin XZ, Chang CH, Chuang JP.: No debridement is necessary for symptomatic or infected acute necrotizing pancreatitis: delayed, mini-retroperitoneal drainage for acute necrotizing pancreatitis withuot debridement and irrigation. *Dig Dis Sci*, 2006,51:1388-95
19. Schnelldorfer T, Adams DB.: Should elective surgery for chronic pancreatitis be performed in high-risk patients? *Am Surg*, 2006,72:592-7
20. Schnelldorfer T, Lewin DN, Adams DB.: Reoperative surgery for chronic pancreatitis: is it safe? *World J Surg*, 2006,30:1321-8
21. Pessaux P, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Sastre B, Delcenseire R, Sielezneff I, Arnaud JP, Sauvanet A: Frey procedure in the treatment of chronic pancreatitis: short-term results. *Pancreas*, 2006,33:354-8
22. Falconi M, Bassi C, Casetti L, Mantovani W, Mascetta G, Sartori N, Frulloni L, Pederzoli P.: Long-term results of Frey’s procedure for chronic pancreatitis: a longitudinal prospective study on 40 patients. *Gastrointest Surg*, 2006,10:504-10
23. Yekebas EF, Bogoevski D, Honarpisheh H, Cataldegirmen G, Habermann CR, Seewald S, Link BC, Kaifi JT, Wolfram L, Mann O, Bubenheim M, Izbicki JR.: Long-term follow-up in small duct chronic pancreatitis: a plea for extended drainage by “V-shaped excision” of the anterior aspect of the pancreas. *Ann Surg*, 2006,244:940-948
24. Behrman SW, Mulloy M.: Total pancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis: indications, outcomes, and recommendations. *Am Surg*, 2006,72:297-302
25. Winter JM, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Chang D, Riall TS, Coleman J, Sauter PK, Canto M, Hruban RH, Schulick RD, Choti MA, Yeo CJ.: Periampullary and pancreatic incidentaloma: a single institution's experience with an increasingly common diagnosis. *Ann Surg*, 2006,243:673-80
26. Kennedy T, Preczewski L, Stocker SJ, Rao SM, Parsons WG, Wayne JD, Bell RH: Talamonti MS. Incidence of benign inflammatory disease in patients undergoing Whipple procedure for clinically suspected carcinoma: a single-institution experience. *Am J Surg*, 2006,191:437-41
27. Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH.: Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas*, 2006,32:271-5.
28. Long-term survival (five to twenty years) after pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Partensky et al. 16th World Congress IASG, Madrid 2006
29. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T, Hiraoka N.: Reappraisal of the clinical significance of tumor size in patients with pancreatic ductal carcinoma. *Pancreas*, 2006 33:233-9.
30. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthoney A.: Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg*, 2006,93:1232-7.
31. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T.: Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery*, 2006,39:288-95.
32. Sheibani-Rad S, Velanovich V.: Effects of depression on the survival of pancreatic adenocarcinoma. *Pancrea*, 2006,32:58-61.
33. Schniewind B, Bestmann B, Henne-Bruns D, Faendrich F, Kremer B, Kuechler T.: Quality of life after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg*, 2006,93:1099-107.

34. Kuhlmann K, de Castro S, van Heek T, Busch O, van Gulik T, Obertop H, Gouma D.: Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer. *Surgery*, 2006,139:188-96.
35. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Dupont A, Filho FM, Hondo FY, Ishioka S, Raju GS.: Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*, 2006,101:2031-7.
36. Fendrich V, Langer P, Celik I, Bartsch DK, Zielke A, Ramaswamy A, Rothmund M.: An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg*, 2006,244:845-51
37. Kaido T.: Recent randomized controlled trials in pancreaticoduodenectomy. *Pancreas*, 2006,33:228-32.
38. Deoliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, Clavien PA.: Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*, 2006,244:931-939
39. McKay A, Mackenzie S, Sutherland FR, Bathe OF, Doig C, Dort J, Vollmer CM Jr, Dixon E.: Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*, 2006,93:929-36.
40. Rosso E, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Scurtu R, Meyer N, Nakano H, Verasay G, Jaeck D.: Toward zero pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *Am J Surg*, 2006,191:726-32
41. Wada K, Traverso LW.: Pancreatic anastomotic leak after the Whipple procedure is reduced using the surgical microscope. *Surgery*, 2006,139:735-42.
42. Abe N, Sugiyama M, Suzuki Y, Yamaguchi Y, Yanagida O, Masaki T, Mori T, Atomi Y.: Preoperative endoscopic pancreatic stenting for prophylaxis of pancreatic fistula development after distal pancreatectomy. *Am J Surg*, 2006,191:198-200.
43. Aranha GV, Aaron JM, Shoup M, Pickleman J.: Current management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*, 2006,140:561-8
44. Tani M, Terasawa H, Kawai M, Ina S, Hirono S, Uchiyama K, Yamaue H.: Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg*, 2006,243:316-20.
45. Raty S, Sand J, Lantto E, Nordback I.: Postoperative acute pancreatitis as a major determinant of post operative delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Gastrointest Surg*, 2006,10:1131-9
46. Kawai M, Tani M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Nishioka R, Miyazawa M, Uchiyama K, Yamaue H.: Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg*, 2006,244:1-7
47. House MG, Cameron JL, Schulick RD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Lillemoe KD, Yeo CJ.: Incidence and outcome of biliary strictures after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*, 2006,243:571-6
48. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA.: One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*, 2006,244:10-5.