

A PANCREAS SEBÉSZETE

Oláh Attila

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház

Acut pancreatitis

Bár alapvetően nem sebészi kérdéseket tárgyal, megdöbbentő adatai miatt feltétlenül említést érdemel az a közlemény, amely Dél-Anglia epidemiológiai adatbázisa alapján az 1963 és 1998 között kezelt 5312 beteg morbiditási és mortalitási mutatóit elemzi (1). A kórkép incidenciája 4,9-ről 9,8-ra emelkedett (100 000 lakosra számolva). Ez a növekedés mindkét nemet érinti, de alapvetően jellemző a fiatal életkor felé történő eltolódás. Ami igazán meglepő, hogy a hetvenes évek közepe óta stagnál a kórkép mortalitása (1975-86: 7,6%; 1987-98: 6,7%), azaz változatlanul hiányzik az a therápiás áttörés, ami – elsősorban a korai, súlyos formában jelentkező – acut pancreatitis rossz prognózisát javíthatná.

A korai mortalitás, amelynek hátterében a korán fellépő szervi elégtelenség tünetei állnak, továbbra is komoly kihívást jelent. McKay és Imrie a British Journal of Surgery vezető közleményében a korai MODS kulcsfontosságú szerepét hangsúlyozza (2). A munkacsoport egy korábbi, 121 beteget érintő vizsgálata során az exitusok 46%-a az első héten történt, minden esetben MODS tünetei mellett. Azon további hét beteg közül, akik a kórkép későbbi fázisában haltak meg, további 5 esetben ugyancsak jelen volt a többszervi elégtelenség már az első héten is. A korai MODS tehát nem csupán a korai halálozásért tehető felelőssé, de nagy valószínűséggel definiálja azokat a betegeket is, akiket a felülfertőzött necrosis késői septicus szövődményei miatt veszítünk el. Egyre több adat látszik alátámasztani azt az összefüggést, miszerint a korai szervi elégtelenség kialakulásával járó esetekben - amely feltételezhetően a szervezet immunrendszerének genetikailag determinált, fokozott és kóros sejtszintű válaszreakcióján alapul - a fertőzés kockázata jelentősen nagyobb. Azaz nem a necrosis mértéke vagy annak fertőzöttsége vezet a többszervi elégtelenség kialakulásához, hanem a

korai gyulladással válaszreakció és a septicus szövődményekre való hajlam egyaránt az egyén immunrendszerének egyedi sajátosságával, genetikai predispozíciójával magyarázható

A korai szervi elégtelenség szerepét több közlemény is elemzi. Johnson és munkacsoportja a brit lexipafant study adatai alapján (290 súlyos pancreatitis, 78 kórház) arra a következtetésre jut, hogy az átmeneti, azaz 48 órán belül javuló tendenciát mutató szervi elégtelenséggel bíró betegek prognózisa lényegesen jobb, mint a perzisztáló MOF eseteiben (3). Ezt a kétségtelenül plauzibilis konklúziót meggyőző számadatokkal illusztrálja. A betegek 60%-ánál detektáltak korai szervi elégtelenséget (n=174). Ahol a MOF tünetei csak átmenetinek bizonyultak (71 beteg), mindössze egy exitus, és 29% lokális komplikáció lépett fel. A betegek azon csoportjában, ahol a MOF perzisztált, 36 beteget vesztek el, és a lokális szövődmények aránya elérte a 77%-ot.

A Mayo Klinika munkacsoportja egyenesen az atlantai klasszifikáció revízióját javasolja (4). Összesen 174 súlyosnak minősülő akut pancreatitis halálozási adatait elemezve kimutatták, hogy abban az esetben, ha nincs jelen szervi elégtelenség (n: 55), a mortalitás gyakorlatilag elenyésző, mindössze 2%. Egy szerv elégtelensége esetén (n: 60) ez már 18%-ra emelkedik, míg többszervi elégtelenség kapcsán (n: 59) a halálozás 46%. Ugyanakkor – és ez nagyon érdekes - a necrosis kiterjedése, illetve a szükséges sebészi beavatkozások aránya nem mutatott különbséget az egyes csoportokban (33 / 24 / 38 %; illetve 50 / 39 / 65 %). Sarr és munkatársai tehát szükségesnek látják egy ún. intermedier csoport definiálását is.

Beger és az ulmi munkacsoport 1071 akut, ezen belül 259 necrotizáló pancreatitis adatainak analízise kapcsán próbálták kimutatni a prognózist meghatározó prediktív faktorokat (5). Meglepő módon csak az ún. korai súlyos pancreatitis ténye (ESAP – early severe acute pancreatitis), a 70 év feletti életkor és a Candida fertőzés bizonyult független befolyásoló tényezőnek.

A procalcitonin prognosztikai szerepével kapcsolatos eddig publikált öt prospektív tanulmányra (köztük a szegedi és a győri munkacsoport közleményére) hivatkozott az a multicentrikus vizsgálatsorozat is, amely az eddigi legnagyobb számú beteganyagban vizsgálta a procalcitonin prediktív értékét, és amelynek eredményét Padovában, a European Pancreatic Club 36. Kongresszusán ismertették (6). Az öt nemzetközi centrumból gyűjtött összesen 103 súlyos (93 necrotizáló) pancreatitis kapcsán a módszer szenzitivitása (>4 ng/ml határértéknél) 63%-nak, specificitása 90%-nak bizonyult a necrosis inficiálódására vonatkozóan. Az egyidejűleg kialakuló többszervi elégtelenségre vonatkozó szenzitivitás 80%-ra nőtt. Bár az irodalomban ezidáig közölt vizsgálatok mindegyike több ponton eltérő módszert alkalmazott (quantitatív illetve semiquantitatív módszer; eltérő határértékek), egyértelműen igazolódni

látszik, hogy a szérumban procalcitonin szintjének mérése alkalmas a necrosis felülfertőződésének igazolására.

Az antibiotikum profilaxis kérdésében kialakult eddig is bizonytalan és igen törekeny konszenzust alapjaiban borította fel az a német multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálat sorozat, amely első ízben alkalmazta ezen a területen a placebo kontrollált, kettős-vak módszert (7). Az Isenmann által jegyzett és az ulmi munkacsoport által vezetett study group (ASAP – Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis) 19 kórház részvételével három és fél év során összesen 114 beteget randomizált. A beválasztási kritérium a 150 mg/l-t meghaladó CRP szint és/vagy a CT vizsgálattal igazolt necrosis volt. A betegek egyik csoportja (58 fő) antibiotikus profilaxisban részesült (2x400 mg ciprofloxacinnal és 2x500 mg metronidazollal), a másik csoport (56 fő) placebo készítményt kapott, legalább 14 napig. Septicus szövődés, szervi elégtelenség, vagy SIRS jelei esetén a beteg kikerült a kettős-vak vizsgálatból, és minden esetben antibiotikus kezelésben részesült, amely általában imipenem volt. Tervezetten 200 beteg vett volna részt a vizsgálatban, de a félidőben elvégzett interim analízis adatai alapján a vizsgálat sorozatot befejezték. Az antibiotikumot kapott betegcsoportban a fertőzött necrosisok aránya 12%-nak, a placebo csoportban 9%-nak bizonyult. A halálozás antibiotikum profilaxis mellett 5%, placeboval 7% volt. Az igazoltan necrosissal bíró 76 beteg adatai elemezve sem sikerült bármely csoport javára szignifikáns különbséget igazolni. Az egyetlen pozitívum, ami az antibiotikum csoportban észlelhető volt, hogy kevesebb betegnél kellett áttérni a nyílt antibiotikum terápiára (28 vs. 46 %). Az eredmények ismeretében a legóvatosabb megközelítéssel is ki lehet jelteni, hogy önmagában a necrosis ténye nem teszi szükségessé a profilaktikus antibiotikum alkalmazását – még súlyosnak minősülő esetben sem.

Egy japán munkacsoport randomizált vizsgálat során hasonlította össze a folyamatosan, intraarteriális perfúzióban adott, illetve a hagyományosan, intravénásan adott imipenem + proteáz inhibitor (nafamostat mesylat) effektusát súlyos akut pancreatitisben (8). Az intraarteriálisan kezelt csoportban lényegesen alacsonyabbnak bizonyult a szükséges sebészeti beavatkozások aránya (9% vs. 32%), és a mortalitás (22% vs. 0%).

A fertőzött necrosis mikrobiológiai aspektusait elemzi Neoptolemos munkacsoportja (9). A retrospektív vizsgálat alapján kiderült, hogy az első necrosectomia során már fertőzöttnek bizonyult 47 beteg közül mindössze 22 részesült olyan profilaktikus antibiotikus kezelésben, amire a baktérium érzékeny volt. A további 25 beteg közül 4 egyáltalán nem kapott antibiotikumot, 21 esetben pedig rezisztensnek bizonyult a kórokozó. Ennek dacára a két csoport között nem mutatkozott szignifikáns eltérés a mortalitásban (4 illetve 9 exit).

Gombafertőzés 6 betegnél igazolódott, ezek közül 5 beteget vesztek el. Ez a halálozási arány lényegesen, szignifikánsan magasabb, mint a bakteriális fertőzések kapcsán észlelt 28% (13/47). A műtétet követően fellépő, ún. secunder infekciókat is beleszámítva, az összesen 66 beteg közül 21-nek volt gombafertőzése. Ebben a csoportban szignifikánsan magasabb, 48% volt a halálozás, szemben a tisztán bakteriális fertőzés csoportjának 24%-os mortalitásával. A tény, hogy mind a primer, mind a secunder gombafertőzés lényegesen magasabb kockázatot jelent, újra és újra felveti a gombaellenes profilaxis kérdését.

Az enterális táplálás kapcsán a legfontosabb újdonság, hogy megjelent az első meta-analysis, amely az eddig publikált hat randomizált, kontrollált vizsgálat alapján hasonlítja a módszert a parenterális táplálással (10). A cikknek magyar vonatkozása is van, hiszen az egyik közlemény a saját, 2002-ben megjelent munkánk. Az összesen 263 beteg adatainak elemzése egyértelműen bizonyítja a jejunális táplálás prioritását, hiszen mind a septicus szövődmények, mind a szükséges műtéti beavatkozások arányában, valamint a hospitalizáció időtartamában szignifikáns csökkenés mutatható ki. Tény, hogy ugyanakkor a mortalitás, illetve a nem fertőzések eredetű szövődmények tekintetében nem sikerült szignifikáns különbséget igazolni.

Mikor végezzük el a cholecystectomiát acut biliaris pancreatitis esetén? Erre az örök és nehezen megválaszolható kérdésre próbál választ adni Nealon munkacsoportja (11). A túl korán elvégzett műtét ugyanis növelheti a septicus szövődmények arányát. Összesen 187 beteg adatainak retrospektív elemzése során elsősorban a peripancreatikus folyadékgyülem szerepét vizsgálták, amelyet 151 esetben lehetett képalkotó vizsgálatokkal igazolni. Hetvennyolc betegnél (köztük 62 folyadékgyülemmel bíró esetben) korai cholecystectomia történt, ugyanazon bentfekvés során, míg 109 betegnél (köztük 89-nek volt folyadékgyüleme) több hetes várakozás után került sor a műtétre. Ezek 40%-ában az észlelt folyadékgyülem spontán felszívódott. A két csoport között jelentős különbség mutatkozott, mind sepsis, mind egyéb szövődmény lényegesen gyakrabban fordult elő korai cholecystectomiát követően (7% vs. 47%; 5,5% vs. 44%). Fentiek alapján szerzők azt tanácsolják, hogy kimutatható peripancreatikus folyadékgyülem vagy pseudocysta esetén a cholecystectomiát halasszuk el egészen addig, amíg a folyadékgyülem felszívódik, vagy – másik esetben – amíg ki nem alakul a perzisztáló, jól körülhatárolt pseudocysta, amelynek megoldását az epehólyag eltávolításával egyidőben végezhetjük el.

A pancreatitis által kiváltott lépvéna thrombosis kérdését tárgyalja 53 eset kapcsán egy közlemény (12). Bár a betegek döntő többségénél (77%) igazolható volt a gastrosplenicus

varicositas kialakulása, mindössze 2 betegnél lépett fel vérzés (4%), amely splenectomiát igényelt. Fentiek alapján szerzők a rutin splenectomia elvégzését nem tartják indokoltnak.

Az acut pancreatitis egy sokkal rettegettebb szövődményét, a vastagbél necrosis/perforáció kérdését tárgyalja az utrechti munkacsoport, meglehetősen szélsőséges álláspontot képviselve (13). Retrospektív módon áttekintve 16, necrosectomia során colon resection is átesett betegük preoperatív CT felvételeit, intraoperatív leletét, valamint elvégezve a specimenek pathológiai újraértékelését, arra a következtetésre jutnak, hogy a colon érintettsége radiológiai módszerekkel és makroszkóposan nem vagy alig ítélnélhető meg. Ennek alapján már a legkisebb gyanú esetén is javasolják a colon resectio elvégzését. Eredményeik (a 16 beteg közül 11-et elvesztettek) nem igazolják meggyőzően a teóriát. A felkért hozzászólás kapcsán Sarr (Mayo Klinika) határozottan állást foglal a holland szerzők agresszív megközelítésével szemben, értelmetlennek és feleslegesnek tartva a pericolikus zsírnecrosis vagy az ún. pericolicitis miatt elvégzett kiterjesztett resectiokat.

Egy észak-ír munkacsoport 44 necrosectomia kapcsán arra a következtetésre jutott, hogy a mortalitással alapvetően három tényező korrelál: a magas APACHE-II érték, a dialysist igénylő acut veseelégtelenség és a korai szakban végzett műtéti beavatkozás (14).

Az előző munkához hasonlóan, egy spanyol munkacsoport is vizsgálta a necrosectomia endocrin és exocrin funkcióra gyakorolt hatását (15). Összesen 39 acut biliaris pancreatitis miatt kezelt beteg utánvizsgálati eredményeit elemzik, 12 hónappal a lezajlott epizód után. Összehasonlítva az operált és a konzervatív módon kezelt betegek exocrin és endocrin funkcióját, mindkét téren lényegesen rosszabb eredményt találtak a sebészileg kezelt betegcsoportban. Azaz – vonják le a következtetést – a sebészi beavatkozás jelentősen rontja a pancreas funkcióját. A legnagyobb gond ezzel az összehasonlító vizsgálattal, hogy két nem összehasonlítható betegcsoportot vizsgál...

A necrosectomián átesett betegek recurráló acut pancreatitisének okait vizsgálva egy amerikai munkacsoport meglepően jól demonstrálja, hogy a háttérben általában a fővezeték morfológiai elváltozása, szűkülete áll (16). Összesen 98 operált esetből – átlagosan 15 hónappal a beavatkozás után – 14 esetben lépett fel recidív epizód. Az elvégzett ERCP illetve MRCP vizsgálatok minden esetben igazolták a vezeték jelentős szűkületét (7 eset) vagy teljes elzáródását (7 eset). Az elváltozás döntően a fej-test határra (10 eset), illetve a testre lokalizálódott. Szerzők minden esetben újabb műtétet végeztek – 6 esetben distalis resectiot, 6 esetben longitudinalis pancreatico-jejunosztomiat, és 2 esetben cysto-jejunosztomiat. A beavatkozásokat követően, a 22 hónapos átlagos utánkövetés során, egy esetben sem lépett fel újabb recurráló pancreatitis.

Krónikus pancreatitis

A meglehetősen gyér számú, és semmi reveláció erejével ható újdonságot nem tartalmazó néhány közlemény elsősorban a fejrsectiok különböző típusait, azok életminőségre gyakorolt hatását elemzi.

A freiburgi munkacsoport a pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomiát (PPPD) és a Beger-műtétet hasonlította össze 86 beteg randomizált, prospektív vizsgálata során (17). Eredményeiről a Pancreas Club New Orleansban tartott 38. Annual Meeting-jén számoltak be. Az utánkövetés átlagos időtartama 32 hónap volt. A posztoperatív szövödmények és a késői komplikációk aránya a két csoportban nem különbözött (41 vs. 35%; 18 vs. 14%). Teljes fájdalommentességet átlagosan 60%-ban sikerült a műtétekkel elérni, ezen a téren sem igazolódott különbség. Az utánkövetés során kialakult diabetes aránya ugyancsak azonos volt, és nem tapasztaltak jelentős különbséget az életminőség terén. Meglepően magas volt viszont mindkét csoportban a késői halálozás, a betegek 14%-át vesztették el a mindössze 28 hónapos átlagos (6-70) utánkövetés során. A szerzők – tapasztalataik alapján – mindkét műtéti típust egyaránt alkalmasnak és megfelelőnek tartják. Hangsúlyozzák viszont, hogy a hosszú távú eredmények általában rosszabbak, mint arra számítani lehet, vagy mint rendszerint publikálják.

Gyakorlatilag azonos a konklúziója a hazai – győri és pécsi - munkacsoport által publikált cikknek is, amely az operált betegek valóban hosszú távú, átlagosan 86 hónapos utánkövetésének eredményeit elemzi (18). Az összesen 87, részben resection (40 fő), részben drainage műtéten (47 fő) átesett betegnek ilyen időtartamot követően már csak mindössze 34%-a volt a panaszmentes kategóriába sorolható. A késői halálozás rendkívül magasnak bizonyult (25%). Az elhalálozott betegek 83%-a műtét után több mint 7 évvel hunyt el, ami jól demonstrálja, hogy az 5 éves utánkövetés még korántsem nyújt reális képet a hosszú távú eredményről. A legveszélyeztetettebb csoportnak az inzulin dependens alkoholisták tűnnek, ez a kombináció alkotja a halálokok több mint egyharmadát. A műtétet követően kialakult diabetes átlagosan 3,9 évvel a beavatkozás után jelentkezett, ami jól illusztrálja, hogy ezért a szövödményért elsősorban az alapbetegség irreverzibilis és progresszív volta felelős, nem a sebészi ténykedés. A resection illetve a drainage műtéten átesett betegek csoportja között sem a leszázalékolás, sem a késői halálozás tekintetében nem igazolódott szignifikáns különbség.

A PPPD és a duodenum-megtartásos fejresectiok utáni életminőséget hasonlította össze 104 beteg kapcsán Ryska és munkacsoportja, Prágából (19). A fájdalomcsökkenés mindkét beavatkozást követően szignifikáns mértékű volt. Bár az életminőség javulása valamivel magasabb median értékeket mutatott a duodenum-megtartását követően (30% vs. 23%), sem a morbiditási, sem a mortalitási adatok nem igazoltak szignifikáns különbséget.

A duodenum-megtartásos resectiok két típusát, a Beger és a Frey műtétet még egy randomizált prospektív vizsgálat hasonlította össze, 38 illetve 36 beteg kapcsán (20). Az igen hosszú, átlagosan 104 hónapos átlagos utánkövetés során sem a késői halálozás, sem az életminőség terén nem sikerült különbséget igazolni.

Összességében tehát úgy tűnik, hogy bármely resectios műtéti típus alkalmas a cél elérésére, és az eredmények tekintetében nincsenek jelentős eltérések, ha kellő rutinnal bíró, nagyforgalmú sebészeti osztályon történik a beavatkozás.

A duodenum-megtartásos resectio és a drainage műtét késői, pancreas funkcióra gyakorolt hatását vizsgálta a leiden-i munkacsoport (21). Míg az exocrin funkciót tekintve nem sikerült különbséget igazolni a két csoport között, az endocrin funkcionális vizsgálatok a drainage műtétek kedvezőbb hatását mutatták.

Két közlemény is foglalkozik a jelentős fokú vascularis érintettséget, illetve portalis hypertensiot okozó krónikus pancreatitisek műtéti kezelésével. Neoptolemos és a liverpooli munkacsoport 17 beteg adatainak retrospektív elemzését végezte el (22). Az alkalmazott műtéti típusok megoszlása a következő volt: Beger műtét (n: 8), total pancreatectomia (n: 5), Whipple resectio (n: 2) és distalis resectio (n: 2). A műtéti halálozás szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint az azonos időszakban végzett, vénás érintettséget nem okozó 95 eset resectioját követően (3/17 vs. 2/95). Szerzők ennek alapján javasolják, hogy a krónikus pancreatitis követése során hangsúlyt kell fektetni a vascularis komplikációk kialakulásának lehetőségére is. Az ilyen jellegű tendencia ugyanis mielőbbi műtétet indokol.

A freiburgi munkacsoport 16 hasonló eset kapcsán számol be az eredményekről, elsősorban a portalis hypertensio kezelését előtérbe helyezve (23). Öt esetben sikerült elvégezni a vena portae preoperatív thrombolysisét. Bár az átlagos műtéti időtartam és az intraoperatív vérvesztés szignifikánsan nagyobb volt portalis hypertensio mellett, mint a véna érintettsége nélkül, a posztoperatív szövömenyek aránya nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget (44% vs. 34%), és mindössze egy beteget vesztek el. A műtétet követően egy esetben sem lépett fel oesophagus varix vérzés. Szerzők – tapasztalataik alapján – ajánlják a preoperatív rekanalizáció megkísérlését.

Egy indiai munkacsoport a Frey műtétek után fellépő szövődmények lehetőségét elemzi (24). Összesen 41 műtétet követően meglepően magas (39%-os) szövődményarányról számolnak be, amelyek döntő többsége septicus jellegű volt. Elemezve a lehetséges rizikófaktorokat, egyértelműen a preoperatív pancreas stent ténye bizonyult a legnagyobb kockázati tényezőnek.

Ugyancsak a liverpooli munkacsoport elemzi 112 resectios műtétjét abból az aspektusból, hogy miként befolyásolja a késői eredményeket a hosszan tartó preoperatív opioid használat (25). Összesen 46 betegük tartozott ebbe a csoportba, míg 66 betegnél nem állt fenn ilyen szer alkalmazása. Az előbbi csoport tagjai általában fiatalabbak voltak, tüneteik is fiatalabb korban kezdődtek, hosszabb ideig álltak fenn, panaszaik erősebbek voltak, és magasabb volt köztük a diabetes aránya. Lényegesen gyakrabban (46% vs. 14%) kellett ebben a csoportban total pancreatectomiát végezni. A morbiditási és mortalitási mutatók között nem volt szignifikáns különbség. A fájdalomcsökkenés mértéke is egyaránt szignifikáns volt mindkét csoportban, ám a korábban opioidot használók közül a betegek 20%-a tért vissza a szerhez. A szerzők mindebből azt a következtetést vonják le, hogy ebben a csoportban még korábban indokolt a resectios műtét elvégzése.

Pancreas tumorok

A TNM klasszifikáció ismételt változtatásával kapcsolatosan érdekes közlemény látott napvilágot Erlangenből, Hermanek munkacsoportjától (26). A UICC által kiadott, közel hat évente (1987, 1997, 2002) változó beosztások mindegyikének megfelelően, retrospektív módon klasszifikálták resecált beteganyagukat. Ennek megfelelően 1997-ben 265 beteg került magasabb pT kategóriába, amelyből 70 újra alacsonyabb besorolást kapott. 2002-ben egy tumor sem teljesítette a pT4-es kritériumokat. 1997-ben 87 tumor magasabb, 2002-ben 151 tumor alacsonyabb stádiumba került. Mindezekén túl még számos további példával illusztrálják a szerzők, hogy a klasszifikáció túl gyakori változtatása rendkívül megnehezíti, gyakran lehetetlenné teszi a különböző therapiás protokollok eredményének összehasonlítását, így javasolják, hogy a jelen stádiumbeosztás legalább 10 évig maradjon érvényben.

Az HPB hasábjain két igen jól hasznosítható review jelent meg, mindkettő nemzetközi szerzőgárda munkájaként, amelyek a preoperatív staging és a resecabilitás megítélésének lehetőségeivel (27), illetve a preoperatív biopsia szerepével (28) foglalkoznak.

Segít-e a peritonealis cytologiai vizsgálat az irrezekabilitás megítélésében? Erre a kérdésre próbált választ találni Zirngibl munkacsoportja 150 prospektív módon vizsgált beteg kapcsán. (29). A laparoscopia 10%-ban igazolt képkötő vizsgálattal nem detektált micrometastasisokat a májban. Összesen 22 esetben verifikált a hasüreg átöblítésével nyert mosófolyadék peritonealis tumorsejteket, ezek közül 20 esetben bizonyult a tumor inoperábilisnak. Mindegyik esetben a pancreas ventralis felszínét érte el a tumor. Szerzők ezért rutinszerűen ajánlják a perioperatív laparoscopia és a perioperatív cytologiai vizsgálat elvégzését.

A berni munkacsoport a Büchler-éra alatt operált 366 pancreas tumor adatait analizálta, vizsgálva a túlélést befolyásoló tényezőket (30). Radikális műtét 211 esetben történt. A becült (actuarial) 5 éves túlélés 19,8% volt, ezen belül lényegesen jobbnak bizonyult az eredmény R0, illetve nyirokcsomó negatív esetekben. A cikk konklúziója, hogy a túlélést befolyásoló legfontosabb tényező a kuratív (R0) resectio ténye.

A pylorus-megtartásos és a klasszikus Whipple resectiot összehasonlító vizsgálatok sorában született egy holland multicentrikus tanulmány is, összesen 170 beteget randomizálva (31). Amint az várható volt, sem a morbiditás, sem a mortalitás, sem a hosszú távú túlélés tekintetében nem sikerült különbséget igazolni a két csoport között. Még az elhúzódo gyomorürülés aránya is azonos volt a két műtéti típust követően.

Ugyanezt erősíti meg egy göttingeni prospektív vizsgálat (32). Anyagukban inkább a Whipple műtét után fordult elő gyakrabban ez a szövödmény, ám ez sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Előfordulását azonban szinte kizárólag valamilyen egyéb posztoperatív komplikáció kísérőjelenségeként észlelték.

A két legérdekesebb, és valószínűleg legjelentősebb vizsgálat a kiterjesztett lymphadenectomia kérdéséhez kapcsolódik. A washingtoni IHPBA Kongresszuson első ízben prezentálták a Nimura vezetésével lezajlott japán multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálat eredményét (33). A 2000 márciusától 2003 májusáig tartó study során 112 beteg került randomizálásra, majd (11 beteg kizárását követően) 101 beteg került értékelésre. Az 51 regionális lymphadenectomia során átlagosan 13 nyirokcsomó, az 50 kiterjesztett műtét során átlagosan 40 (!) nyirokcsomó került eltávolításra. A műtéti időtartam (426 vs. 547 perc) és a posztoperatív diarrhoea előfordulása (0% vs. 24%) kivételével a morbiditási és a mortalitási mutatók, a stádiumok és az életminőség tekintetében nem volt különbség a két csoport között. Az 1 éves túlélés azonban a regionális lymphadenectomia csoportjában volt magasabb (78,7% vs. 51,3%). Ez a tendencia változatlan maradt a 3 éves túlélés kapcsán is (43,2% vs. 39,9%), az 5 éves túlélés esetében pedig már egészen jelentős volt (32,4% vs. 16,0%), noha egyik

esetben sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Sem a nyirokcsomó negatív, sem a nyirokcsomó pozitív betegek esetében nem volt kimutatható előnye a kiterjesztett lymphadenectomiának.

Fenti konklúzióval teljesen megegyezik a Mayo Klinika randomizált vizsgálatának következtetése, amelynek eredményét novemberben, az American Pancreatic Association Kongresszusán, Chicagóban ismertették (34). Ebben a studyban – amelyet eredetileg 100 beteg bevonásával terveztek, ám időközben, az interim analysis eredménye alapján leállítottak – összesen 79 beteg került randomizálásra. A standard lymphadenectomia csoportjában átlagosan 15, a kiterjesztett csoportban átlagosan 34 nyirokcsomó került eltávolításra. Érdekes adat, hogy mindössze két esetben észleltek pozitív D₂-es nyirokcsomót, ha a D₁-es nyirokcsomók negatívnak bizonyultak. Több mint 3 éves átlagos utánkövetés során a median túlélés a standard lymphadenectomia csoportjában volt magasabb (26 vs. 19 hónap). A kiterjesztett lymphadenectomiának még a nyirokcsomó pozitív esetekben sem volt pozitív hatása a túlélésre (19 vs. 17 hónap). A műtétet követő első év során viszont jelentősen rosszabb életminőséget detektáltak ebben a betegcsoportban, ami a súlyos diarrhoea számlájára írható.

Mindent egybevetve, és tekintetbe véve a Johns Hopkins Hospital 2002-ben megjelent randomizált vizsgálatát is, nem valószínű, hogy a közeljövőben bármely munkacsoport prezentálni fog hasonló méretű beteganyagban végzett vizsgálatot, amely hitelt érdemlően bizonyítaná a kiterjesztett lymphadenectomia hasznát. Úgy tűnik, az évek óta tartó, és elsősorban a japán sebészek által generált vita lezárásra kerülhet: a kiterjesztett lymphadenectomia (sem) képes javítani a hosszú távú túlélést.

A kiterjesztett resectiókkal kapcsolatban – ilyen vagy olyan okból - három közlemény érdemel említést. Nakao 22 év beteganyagának (250 tumor resectio) retrospektív vizsgálata alapján állapítja meg, hogy a vena portae resectióját csak abban az esetben érdemes végezni, ha egyértelműen tumormentes sebészi szél tudunk biztosítani (35).

Ugyancsak japán szerzők elemzik annak a 12 betegnek a kórlefolását, akinél a Whipple műtét mellett – a mesocolon tumoros érintettsége miatt – egyidejűleg colon resectiót is végeztek (36). Sem a műtéti szövődményeket, sem az átlagos túlélést tekintve nem találtak érdemi különbséget a standard pancreatoduodenectomiák 83 fős csoportjához képest.

Ismét igazán (finoman szólva) meglepő eredményeket prezentál viszont Lygidakis és munkacsoportja (37). Ötvenhat előrehaladott, a vena mesenterica superiorit illetve a vena portae-t is infiltráló pancreasfeji carcinomás esetet randomizált. Az első csoportban radikális műtétet végeztek, amely az ér resectiójával is kombinált total spleno-

pancreatoduodenectomiából állt. A második csoport betegei palliatív bypass műtéten estek át. Mindkét csoport részesült locoregionális chemo-immunoterápiában. A radikálisan operált betegek 2 éves túlélése – dacára az előrehaladott stádiumnak - 81,8 % (!), 5 éves túlélése 18,5% volt (!!). A palliatív műtétek csoportjában ugyanakkor nem volt 2 éves túlélő.

Hasonlóan érdekes, talán etikailag is megkérdőjelezhető vizsgálatról számol be egy kyoto-i munkacsoport (38). Lokálisan előrehaladott –ami saját kritériumaik szerint a pancreas felszínét áttörő, ám távoli metastasist vagy artériás érintettséget nem produkáló - pancreas-fej tumorokat randomizáltak intraoperatív módon. Húsz esetben elvégezték a resectiot, 22 betegnél csak radiochemoterápiát alkalmaztak (5-Fu + 50 Gy). Az eredmények a műtéti csoportban voltak jobbak, mind az egyéves túlélést (62 vs. 32%), mind az átlagos túlélést (17 vs. 11 hónap) tekintve.

Magyar vonatkozása miatt (is) érdekes az ESPAC-1 vizsgálatsorozat végső eredményének megjelenése, hiszen több hazai centrum is érintve volt ebben a nagyszabású studyban (39). Mint ismeretes a 2x2 karra randomizált csoportokban – radikális műtetet követően – 73 beteg részesült chemoradiotherápiában, 75 beteg csak chemoterápiában, 72 beteg mindkettőben és 69 beteg került csak observatoria. Az analízis átlagosan 47 hónapos utánkövetésen és 237 exiten alapult. A becsült 5 éves túlélés 10%-nak bizonyult a chemoradiotherápiában részesült, és 20%-nak a nem részesült betegek csoportjában. Ez az arány 21% volt azok között, akik chemoterápiában részesültek, és mindössze 8% azok között, akik nem. A különbség statisztikailag is szignifikáns. Az eddigi legnagyobb betegszámot involváló randomizált prospektív vizsgálat adatai alapján tehát az adjuváns chemoterápiának van a legjobb effektusa a túlélésre vonatkozóan, míg az adjuváns chemoradiotherápia egyenesen negatív hatású.

A periampulláris tumorok sebészi kezelésével kapcsolatban két jelentős cikk érdemel említést. Az edinburgh-i munkacsoport 11 éves periódus alatt összesen 561 periampullaris tumor miatt operált betege közül 88 bizonyult szövettanilag ampullaris carcinomának (40). A resecabilitási arány ezekben az esetekben 92 % volt. A túlélést befolyásoló, meglehetősen közismert rizikófaktorok (alacsony differenciált tumor, nyirokcsomó pozitivitás, perineuralis, illetve pancreas invázió) elemzése után szerzők természetesen javasolják az ampullaris tumorok agresszív sebészi megközelítését, hiszen a teljes betegcsoportra vonatkoztatva 45,8 hónap átlagos túlélést sikerült elérni.

Moossa munkacsoportja (San Diego) 20 év beteganyagát feldolgozva 120 resecált periampullaris adenocarcinoma retrospektív elemzését végzi (41). A tumorok közül 74 bizonyult pancreas, 10 epeúti, 5 duodenalis és 31 ampullaris eredetűnek. A resecabilitási arány

a nem pancreas eredetű tumorok esetében rendkívül magas, 90% volt, szemben a pancreas eredetű carcinomáknál tapasztalt 44%-al. Az előbbi csoportban az átlagos túlélés jóval hosszabb volt (38,8 vs. 15,3 hónap), a tumorok mérete szignifikáns mértékben kisebbnek, és differenciáltabbnak bizonyult, valamint jóval ritkábban érintették a nyirokcsomókat, illetve a resectios széleket, és ritkábban okoztak perineuralis és vascularis inváziót. A lényegesen jobb prognózis háttérében tehát alapvető, szignifikáns mértékű histopathológiai különbségek állnak.

A korábbi évekhez képest talán kevésbé sláger az IPMT (intraductalis papillaris mucinosus tumorok) sebészi kezelése. Az *Annals of Surgery* azért három nagy összefoglaló közleményt is szentel a témának. A Memorial Sloan-Kettering munkacsoportja a szövettani jellemzők és a sebészi kezelés kimenetelének összefüggéseit vizsgálja 63 eset kapcsán (42). A betegek 48%-ában igazoltak invazív carcinomát. Az átlagos túlélés 38 hónapnak, az 5 illetve 10 éves túlélés 75 és 60%-nak felelt meg. Összességében tehát az IPMT prognózisa jónak mondható.

A Johns Hopkins szerzőgárdája talán az egy intézetben operált legnagyobb beteganyagot elemzi, ami 136 IPMT miatt végzett resectiot jelent (43). A betegek 62%-ában (84 fő) nem igazoltak invazív carcinomát (17% adenoma, 28% borderline tumor, 55% CIS). A fennmaradó 38% (52 fő) invazív carcinoma a következőképpen oszlott meg: 60% tubularis, 27% colloid, 7% kevert és 6% anaplasticus carcinoma. Az adenomával bíró betegek átlagéletkora 63,2 év, a borderline/CIS tumoroké 66,7 év, míg az invazív carcinomával operáltaké 68,1 év volt. Nem sikerült különbséget igazolni az adenoma, a borderline tumor és a CIS miatt operált betegek túlélésében. Az invazív carcinomák 5 éves túlélése lényegesen rosszabbnak bizonyult, mint a non-invazív tumoros betegeké (43% vs. 77%). A közlemény érdekes és impresszionáló adata az adenomák és az invazív carcinomák átlagos életkorában észlelt 5 éves differencia, amely indirekt módon a szekvencia elméletet erősíti meg.

Fentiekkel gyakorlatilag teljesen azonos megállapításokra jut az az elemzés is, amely a bostoni MGH és a veronai munkacsoport összegzett, hasonló méretű beteganyagát (n=140) vizsgálja (44). A non-invazív tumorról kezelt (adenoma, borderline és CIS – összesen 58%) és az invazív carcinomával operált (42%) betegek átlagéletkora között itt 6,4 év különbség igazolódott. A két csoport között az 5 és a 10 éves túlélés tekintetében is jelentős volt a különbség (100% vs. 60 ill. 50%). Mindkét közlemény egyértelmű üzenete, hogy a minél korábbi időpontban elvégzett agresszív sebészi kezelés indokoltsága nem kétséges.

Observáljuk vagy operáljuk a cystosus tumorokat? Ezt a kérdést járja körül Pitt munkacsoportja, aminek felvetése annál is aktuálisabb, mert a korszerű képalkotó vizsgálatok

egyre több mellékletként észlelt cystosus pancreas laesiot igazolnak (45). Összesen 24 039 CT illetve MR vizsgálat kapcsán szerzők intézetében 290 betegnél (1,2%) igazoltak pancreas cystát, és ezek közül 168 betegnél semmilyen pancreatitisre utaló anamnesztikus adat nem volt. Közülük 79 betegnél több mint egy CT/MR vizsgálat történt, átlagosan 16 hónapos időintervallummal. Ezekben az esetekben a cysták 19%-a növekedett, 59%-a nem változott, és 22%-ának mérete csökkent. Műtét 49 esetben történt, amelynek során a laesio 14 esetben benignusnak, 25 esetben premalignusnak, és 10 esetben malignusnak (IPMT, cystadenoc) bizonyult. A cysta mérete és a betegek neme semmilyen összefüggést nem mutatott a malignitás tényével, ellenben a tünettől való elválás (60 vs. 23%) és a 70 év feletti életkor (60 vs. 21%) prediktív tényezőnek bizonyult. Szerzők ezért egyértelműen sebészi resectiot javasolnak tünetet okozó, növekedési tendenciát mutató, és főleg 70 év feletti betegek esetében, hiszen ez utóbbi csoportban az elváltozások 60%-a malignus.

Műtétechnika

Segmentális vagy distális resectiot válasszunk bizonyos jóindulatú, vagy alacsony malignitású, testre lokalizált pancreas elváltozások esetén? Tény, hogy a segmentális resectio morbiditása nagyságrendekkel nagyobb, ám alkalmazásával elkerülhetjük a diabetes kialakulását. A két műtéti típust összehasonlítva, egy japán munkacsoport megpróbálta meghatározni, mikor alakul ki nagy valószínűséggel inzulin-dependens diabetes (46). Tapasztalatuk alapján, ha az eltávolított distalis pancreas nagyobb (lenne) mint 12 cm, a diabetes rizikója oly mértékben fokozott, hogy érdemes segmentális resectiot végezni.

A pancreato-gastrostomiát és a pancreato-jejunosztoomiát Ishikawa munkacsoportja ezúttal a késői endocrin funkció alapján hasonlította össze (47). Amint ez várható volt, az összesen 51 fős betegcsoport vizsgálta nem hozott értékelhető különbséget. Diabetes illetve csökkent glukóz tolerancia egyforma arányban alakult ki a kétféle rekonstrukciós típust követően – általában az első 3 posztoperatív éven belül.

A pancreas fistulák kezelésével kapcsolatban két figyelemreméltó közlemény is megjelent a Digestive Surgery lapjain. Neoptolemos munkacsoportja egy átfogó review keretében (48) 13 tanulmány 3268 betegének adatai alapján határozza meg a szövődmény incidenciáját pancreato-duodenoctomiát követően (12,9%); és 6 tanulmány 80 betege alapján distalis resectiot követően (13%). Noha a sebészi beavatkozások sikerességi aránya mind

külső, mind belső fistulák esetén igen jó (90 és 92%), a konzervatív therápia hatására nem gyógyuló fistulák műtéti beavatkozása nem elhanyagolható halálozással bír (6,3 és 9%).

Ahhoz persze, hogy az egyes szerzők beteganyagát össze tudjuk hasonlítani, pontosan definiálnunk kellene, mit is értünk posztoperatív pancreas fistulán? Claudio Bassi vezetésével egy konszenzus konferencia keretében erre tett kísérletet 2004 márciusában Athénban egy nemzetközi munkacsoport. Bár a kialakított konszenzus anyaga még nem jelent meg, a vita alapjául szolgáló közleményt Bassi már tavaly publikálta (49). Az elmúlt 10 év során a Medline segítségével áttekintett cikkek alapján a posztoperatív pancreas fistulának 26 különböző definíciója létezik, amelyek alapvetően a hozam illetve a fennállás időtartama alapján különböznek egymástól. A veronai munkacsoport a számos különböző definíció alapján kiszámított kritériumrendszer mindegyikét alkalmazta saját, 242 fős resecált beteganyagára, amelynek alapján – az eltérő definícióknak megfelelően - igen jelentős volt az incidenciák közötti különbség (9,9 – 28,5%). Az egységes definíció szüksége tehát vitathatatlan.

A fistulákkal kapcsolatosan érdemes megemlíteni két közleményt, amely jól illusztrálja, hogy miket lehet megjelentetni, ha megfelelő helyről publikál valaki. Egy japán munkacsoport a distalis pancreatectomia utáni fistulák kérdését tárgyalja (és állapítja meg, hogy az ultrahangos vágókészülék nagyon jó) több mint 20 év alatt elvégzett 47 (!) resectio kapcsán (50).

Egy denveri munkacsoport pedig az American Journal of Surgery hasábjain számol be arról, hogy 3 (!) beteg esetében is sikerült a 20 ml-nél kisebb hozamú fistulát fibrin-ragasztó segítségével zárni (51).

De hadd idézzek egy abszurd példát az evidence-based bővületéből is. Clavien munkacsoportja – egyébként érdekes és értékes – kísérletet tesz arra, hogy meta-analysisek segítségével válaszolja meg, milyen típusú műtétek után érdemes (vagy felesleges) drainage-t alkalmazni (52). Az egyes szervrendszereken szisztematikusan megy végig, így eljut a pancreas resectiókhoz is. Ezzel kapcsolatosan azonban csak egyetlen intézet, a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center munkacsoportja publikált két közleményt (és végzett prospektív randomizált vizsgálatot), akik megszállottjai annak, hogy nem helyeznek draint a pancreas anastomosis mellé, és ennek helyességét vizsgálatukkal alá is támasztják. Ennek megfelelően tehát – ha szigorúan ragaszkodunk az evidence-based vizsgálatok prioritásához – a legmagasabb szinten, meta-analysis szintjén bizonyított, hogy felesleges drainálni a hasüreget Whipple-műtét után. Amivel persze – valószínűleg - nem sok sebész fog egyetérteni...

Mack és munkatársai a pancreatoduodenectomiát követően gyakran fellépő, elhúzódó gyomorürülési zavar megoldására kétlumenű gastrojejunális szondát alkalmaztak (53). A módszert 36 beteg bevonásával, randomizált vizsgálat keretében próbálták ki, meggyőzően jó eredménnyel.

Végezetül a veronai munkacsoport műtétechnikai módosítása érdemel említést (54). A palliatív céllal felhelyezett, profilaktikus GEA sokszor nem váltja be a hozzá fűzött reményeket, adott esetben elzáródik, mire szükség lenne rá. Ezt megelőzendő, 34 betegen próbálták ki azt a megoldást, hogy a duodenum átvágásával készítenek egy duodenojejunális anastomosist - akárcsak radikális műtét esetén.

Irodalom

- 1) Goldacre MJ., Roberts SE.: Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *BMJ* 2004,328,1466-9
- 2) McKay CJ., Imrie CW.: The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *BJS* 2004,91,1243-1244
- 3) Johnson CD., Abu-Hilal M.: Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004,53,1340-4
- 4) Swaroop VS., Chari ST., Pearson RK., et al.: Mortality in severe acute pancreatitis without organ failure is low: a case for revising the Atlanta classification. *Pancreas* 2004,29,322 (abstract)
- 5) Beger HG., Rau B.: Predictors of outcome in severe acute pancreatitis – mono center experience of 1568 treated patients suffering from acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004,4,257-8 (abstract)
- 6) Rau B., Kempainen E., Gumb A., et al.: Clinical value of procalcitonin in predicting infectious complications and overall prognosis in severe acute pancreatitis: A prospective international multicenter study. *Pancreatology* 2004,4,159 (abstract)
- 7) Isenmann R., Rünzi M., Kron M., et al.: Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004,126,997-1004
- 8) Imaizumi H., Kida M., Nishimaki H., et al.: Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patient admitted to an intensive care unit. *Pancreas* 2004,28,369-73
- 9) Connor S., Alexakis N., Neal T., et al.: Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis. *Dig Surg* 2004,21,297-304
- 10) Marik PE, Zaloga GP.: Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004,328,1407
- 11) Nealon WH., Bawduniak J., Walser EM.: Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004,239,741-751
- 12) Heider TR., Azeem S., Galanko JA., et al.: The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg* 2004,239,876-882

- 13) Van Minnen LP., Besselink MGH., Bosscha K., et al.: Colonic involvement in acute pancreatitis. *Dig Surg* 2004,21,33-40
- 14) Tzovaras G., Parks RW., Diamond T., et al.: Early and long-term results of surgery for severe necrotising pancreatitis. *Dig Surg* 2004,21,41-47
- 15) Sabater L., Pareja E., Aparisi L., et al.: Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy. *Pancreas* 2004,28,65-8
- 16) Howart TJ., Moore SA., Saxena R., et al.: Pancreatitis duct strictures are a common cause of recurrent pancreatitis after successful management of pancreatic necrosis. *Surgery* 2004,136,909-16
- 17) Makowiec F., Riediger H., Hopt UT., et al.: Randomized controlled trial of pylorus-preserving Whipple versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis. New Orleans (LA): Pancreas Club, 38th Annual Meeting, May 16, 2004,28 (abstract)
- 18) Oláh A., Kelemen D., Horváth ÖP., Belágyi T.: Long-term follow-up results of surgery for chronic pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2004; 51 : 1183-1186
- 19) Belina F., Fronck J., Ryska M.: Duodenopancreatectomy versus duodenum preserving pancreatic head excision for chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2004,4,187-8 (abstract)
- 20) Strate T., Taherpour Z., Bloecher C., et al.: Long-term follow up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedure for patients suffering from chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004,29,332 (abstract)
- 21) Maartense S., Ledebor M., Bemelman WA., et al.: Effect of surgery for chronic pancreatitis on pancreatic function pancreatoco-jejunostomy and duodenum-preserving resection the head of the pancreas. *Surgery* 2004,135,125-30
- 22) Alexakis N., Sutton R., Raraty M., et al.: Major resection for chronic pancreatitis in patients with vascular involvement is associated with increased postoperative mortality. *BJS* 2004,91,1020-1026
- 23) Adam U., Makowiec F., Riediger H., et al.: Pancreatic head resection for chronic pancreatitis in patient with extrahepatic generalized portal hypertension. *Surgery* 2004,135,411-8
- 24) Chaudhary A., Negi SS., Masood S., et al.: Complications after Frey's procedure for chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2004,188,277-81
- 25) Alexakis N., Connor S., Ghaneh P., et al.: Influence of opioid use on surgical and long-term outcome a resection for chronic pancreatitis. *Surgery* 2004,136,600-8

- 26) Merkel S., Mansmann U., Meyer T., et al.: Confusion by frequent changes in staging of exocrine pancreas carcinoma. *Pancreas* 2004,29,171-8
- 27) Andersson R., Vagianos CE., Williamson RCN.: Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB* 2004,1,5-12
- 28) Clarke DL., Clarke BA., Thomson SR., et al.: The role of preoperative biopsy in pancreatic cancer. *HPB* 2004,3,144-153
- 29) Schmidt J., Fraunhofer S., Fleisch M., et al.: Is peritoneal cytology a predictor of unresectability in pancreatic carcinoma? *Hepato-Gastroenterology* 2004,51,1827-1831
- 30) Wagner M., Redaelli C., Lietz M., et al.: Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *BJS* 2004,91,586-594
- 31) Tran KTC., Smeenk HG., van Eijck CHJ., et al.: Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure. A prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004,240,738-745
- 32) Horstmann O., Markus PM., Ghadimi MB., et al.: Pylorus preservation has no impact on delayed gastric empty after pancreatic head resection. *Pancreas* 2004,28,69-74
- 33) Nimura Y., Nagino M., Kato H., et al.: Regional versus extended lymph node dissection in radical pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer, a multicenter, randomized controlled trial. *HPB* 2004,6,1-64 (suppl 1)
- 34) Pearson RK., Farnell MB., Dahl T., et al.: Outcome measures in a prospective, randomized surgical trial in pancreatic cancer. *Pancreas* 2004,29,355 (abstract)
- 35) Nakao A., Takeda S., Sakai M., et al.: Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection. *Pancreas* 2004,28,289-92
- 36) Suzuki Y., Fujino Y., Tanioka Y., et al.: Resection of the colon simultaneously with pancreaticoduodenectomy for tumors of the pancreas and periampullary region: short-term and long-term results. *World J Surg* 2004,28,1007-1010
- 37) Lygidakis NJ., Singh G., Bardaxoglou E., et al.: Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreas head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2004,51,427-33
- 38) Imamura M., Doi R., Imaizumi T., et al.: A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* 2004,136,1003-11

- 39) Neoptolemos JP., Stocken DD., Friess H., et al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004,350,1200-10
- 40) Bettschart V., Rahman MQ., Engelken FJF., et al.: Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumours. *BJS* 2004,91,1600-1607
- 41) Katz MHG., Bouvet M., Al-Refaie W., et al.: Non-pancreatic periampullary adenocarcinomas: an explanation for favorable prognosis. *Hepato-Gastroenterology* 2004,51,842-846
- 42) Michael DA., Murray FB., Arief AS., et al.: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. An analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg* 2004,239,400-408
- 43) Sohn TA., Yeo CJ., Cameron JL., et al.: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. An updated experience. *Ann Surg* 2004,239,788-799
- 44) Salvia R., Castillo CF., Bassi C., et al.: Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004,239,678-687
- 45) Spinelli KS., Fromwiller TE., Daniel RA., et al.: Cystic pancreatic neoplasms. Observe or operate. *Ann surg* 2004,239,651-659
- 46) Shibata S., Sato T., Andoh H., et al.: Outcomes and indications of segmental pancreatectomy. *Dig Surg* 2004,21,48-53
- 47) Ishikawa O., Ohigashi H., Eguchi H., et al.: Long-term follow-up glucose tolerance function after pancreaticoduodenectomy: comparison between pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy. *Surgery* 2004,136,617-23
- 48) Alexakis N., Sutton R., Neoptolemos JP.: Surgical treatment of pancreatic fistula. *Dig Surg* 2004,21,262-274
- 49) Bassi C., Butturini G., Molinari E., et al.: Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. *Dig Surg* 2004,21,54-59
- 50) Okabayashi T., Kobayashi M., Sugimoto T., et al.: Postoperative pancreatic fistula following distal pancreatectomy for pancreatic neoplasm; can pancreatic fistula be prevented? *Hepato-Gastroenterology* 2004,51,1838-1841
- 51) Cothren CC., McIntyre RC., Johnson S., et al.: Management of low-output pancreatic fistulas with fibrin glue. *Am J Surg* 2004,188,89-91
- 52) Petrowsky H., Demartines N., Rousson V., et al.: Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery. A systematic review and meta-analyses. *Ann Surg* 2004,240,1074-1085

- 53) Mack LA., Kaklamanos IG., Livingstone AS., et al.: Gastric decompression and enteral feeding through a double-lumen gastrojejunostomy tube improves outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2004,240,845-851
- 54) Falconi M., Hilal MA., Salvia R., et al.: Prophylactic pylorus-preserving gastric transposition in unresectable carcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 2004,187,564-6