

# Leczenie chirurgiczne raka trzustki – przegląd badań z randomizacją

## Surgical treatment of pancreatic cancer – randomized controlled trials

Åke Andrén-Sandberg<sup>1</sup>, Mats Hedberg<sup>1</sup>, Piotr Jurałowicz<sup>2</sup>, Renata Talar-Wojnarowska<sup>3</sup>, Ewa Małecka-Panas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital, Sztokholm, Szwecja

<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej, Onkologicznej i Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

<sup>3</sup>Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (3): 133–138

DOI: 10.5114/pg.2011.22799

**Słowa kluczowe:** rak trzustki, leczenie chirurgiczne, badania z randomizacją.

**Keys words:** pancreatic cancer, surgical treatment, randomized trials.

---

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Ewa Małecka-Panas, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel./faks +48 42 678 64 80, e-mail: ewuncia@poczta.onet.pl

### Streszczenie

Podejmowanie decyzji klinicznych w każdej dziedzinie medycyny powinno być oparte na *evidence-based medicine*, czyli dowodach płynących z dużych, dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań klinicznych. W naukowej hierarchii ważności najwyższe miejsce zajmują metaanalizy, zwłaszcza te oparte na ocenie badań klinicznych z randomizacją. W artykule tym autorzy zebrali wyniki wszystkich metaanaliz i klinicznych badań z randomizacją dotyczących chirurgicznego leczenia raka części zewnątrzwydzielniczej trzustki. Przeszukano bazę PubMed, używając słów *pancreatic cancer* i *randomized controlled trials*, a następnie przeanalizowano wszystkie dostępne w pełnej wersji artykuły odpowiadające słowom kluczowym, często znajdując w nich odniesienia do kolejnych badań. Niniejsza publikacja jest próbą zebrania wyników istotnych badań dotyczących postępowania okołoperacyjnego u chorych na raka trzustki, w tym skuteczności przedoperacyjnego drenażu dróg żółciowych, technik zespolenia trzustkowo-jelitowego i rozszerzonej limfadenektomii. Oceniono także skuteczność i bezpieczeństwo pankreatoduodenektomii sposobem Whipple'a w porównaniu z zabiegiem oszczędzającym odźwiernik oraz paliatywnymi zabiegami chirurgicznymi i endoskopowymi w nieresekcyjnym raku trzustki.

### Wstęp

W nowoczesnej medycynie podejmowanie decyzji klinicznych powinno być oparte na *evidence-based medicine* (EBM), czyli dowodach płynących z dużych, dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z randomizacją (*randomized controlled trials*

### Abstract

The practice of evidence-based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research. In the medical scientific hierarchy, meta-analyses and randomized controlled trials have the highest rank and their results are discussed as evidence-based medicine. We have collected all the randomized controlled trials in our clinical and research area: exocrine pancreatic cancer. We have used PubMed systematically with the key words: *pancreatic cancer* and *randomized controlled trials*, and from reading those articles we have found a few more. The present review is an attempt to make it easier for clinical pancreatologists to keep updated our knowledge about preoperative biliary stenting, techniques of pancreaticojejunostomy and extended lymphadenectomy. We also compared the results of studies concerning standard Whipple versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, retrocolic or antecolic gastroenterostomy, as well as surgery versus stenting in laparoscopically unresectable pancreatic cancer.

– RCTs) [1]. W naukowej hierarchii ważności najwyższe miejsce zajmują metaanalizy, zwłaszcza te, w których analizuje się tylko kontrolowane badania z randomizacją, przeprowadzone w wystarczająco dużej grupie chorych. Takie metaanalizy pozwalają na wyeliminowanie skrajnych wyników i całościowe spojrzenie na dany problem kliniczny.

W pracy zebrano wyniki wszystkich metaanaliz i RCTs dotyczących chirurgicznego leczenia raka części zewnątrzwydzielniczej trzustki. Kierując się istotnymi doniesieniami, opisano także wyniki niektórych badań bez randomizacji, zarówno ze względu na wagę poruszanego problemu, jak i ograniczoną liczbę badań z randomizacją dotyczących leczenia raka trzustki. Mamy nadzieję, że zestawienie to pomoże odpowiedzieć na pytanie, które techniki operacyjne nie przyniosły spodziewanych korzyści, a które przyczyniły się do poprawy rokowania w tej grupie chorych, a wreszcie – jakie pytania pozostają nadal bez odpowiedzi.

Idea EBM oznacza integrację indywidualnych doświadczeń w pracy klinicznej z wynikami dużych badań oraz ustaleniami ekspertów. Nawet w tak wąskiej dziedzinie, jak pankreatologia, każdego dnia publikowana jest ogromna liczba doniesień i trudno śledzić na bieżąco wyniki wszystkich badań.

Celem naszego opracowania było omówienie wyników największych badań z zakresu leczenia chirurgicznego raka trzustki. W tym celu przeanalizowano bazę PubMed, używając słów *pancreatic cancer* i *randomized controlled trials*, a następnie wszystkie dostępne artykuły opublikowane w pełnej wersji odpowiadające słowom kluczowym, w których znaleziono odniesienia do kolejnych badań (tab. I). Omawiane badania dotyczą postępo-

wania przed zabiegiem (przedoperacyjne protezowanie dróg żółciowych), techniki zabiegu, drenażu pooperacyjnego oraz użyteczności zabiegów laparoskopowych w ocenie resekcyjności raka trzustki.

## Przedoperacyjne protezowanie dróg żółciowych

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań prawdopodobne jest zwiększenie odsetka pooperacyjnych zakażeń rany u chorych, u których wykonano protezowanie dróg żółciowych przed zabiegiem. Nie ma dowodów na wpływ protezowania na częstość występowania innych powikłań w przebiegu pooperacyjnym [2, 3]. Uważa się, że protezowanie dróg żółciowych nie powinno być rutynowo stosowane, jeżeli zabieg jest możliwy. Jeśli z różnych przyczyn leczenie chirurgiczne nie może być niezwłocznie przeprowadzone, a u chorego narastają cechy zastoju żółci, przed zabiegiem należy rozważyć protezowanie dróg żółciowych [2, 3].

## Pankreatoduodenektomia sposobem Whipple'a w porównaniu z zabiegiem z oszczędzeniem odźwiernika

Potencjalnie resekcyjne raki głowy trzustki powinny być leczone klasycznym sposobem Whipple'a lub metodą pankreatoduodenektomii z oszczędzeniem odźwiernika (*pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy* – PPPD). W wielu opublikowanych badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo nie wykazano różnicy między tymi technikami operacyjnymi [4–16].

W 2008 r. opublikowano wyniki metaanalizy porównującej badania przeprowadzone w latach 1986–2005 u 2822 chorych (1335 operowanych sposobem Whipple'a i 1487 metodą PPPD). Przeanalizowano 32 badania, w tym 5 z randomizacją, w których uczestniczyło 421 operowanych chorych (215 sposobem Whipple'a i 206 metodą PPPD). W grupie chorych, u których wykonano PPPD, wykazano znacząco krótszy czas operacji (o 41 min) oraz mniejszą liczbę przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Z kolei nie obserwowano różnicy w częstości powikłań pooperacyjnych, w tym częstości wystąpienia przetok i nieszczelności dróg żółciowych i trzustkowych [13].

W innej metaanalizie oceniono wyniki 6 badań z łączną liczbą 574 operowanych chorych. Również w tym badaniu, poza krótszym czasem operacji PPPD i mniejszą liczbą przetaczanych jednostek KKCz, nie wykazano innych istotnych różnic [14]. Wyniki te potwierdzili też inni autorzy [15, 16], którzy sugerują brak istotnych różnic w częstości występowania powikłań po pankreatoduodenektomii sposobem Whipple'a w porównaniu z metodą oszczędzającą odźwiernik (PPPD).

**Tabela I.** Liczba klinicznych badań z randomizacją dotyczących chirurgicznego leczenia raka trzustki (stan na 31.12.2009)

**Table I.** Heading and numbers of randomized trials available December 31, 2009, on exocrine pancreatic cancer

Zakres badania	Liczba badań
zapobieganie powikłaniom pooperacyjnym	2
przedoperacyjne protezowanie dróg żółciowych	2
pankreatoduodenektomia sposobem Whipple'a vs zabieg oszczędzający odźwiernik	8
radykalność zabiegu	17
opóźnione krwawienie pooperacyjne	1
chirurgia paliatywna	9
chirurgia vs chemioterapia	1
oktreotyd i somatostatyna	12
techniki anestezjologiczne	2
pooperacyjne podawanie albumin	1
częstość pooperacyjnych przetok trzustkowych	1
żywienie pooperacyjne	1
psychoterapia pooperacyjna	2
profilaktyczne zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych	1

## Techniki zespolenia trzustkowo-jelitowego

Nieszczelność zespołów trzustkowych jest najczęstszą przyczyną powikłań po pankreatoduodenektomii, prowadzącą do wydłużenia czasu hospitalizacji i zwiększenia śmiertelności pooperacyjnej. Przyjmuje się, że ich częstość po klasycznym zespoleniu trzustkowo-jelitowym wynosi 10–29%. W prospektywnym badaniu bez randomizacji przeprowadzonym w Chinach opisano bezpieczeństwo nowej techniki zespolenia, po której odsetek nieszczelnych zespołów trzustkowych wynosił 0%. Z badań przeprowadzonych u 227 pacjentów wynika, że technika ta – nazwana *binding pancreatojejunostomy* – znacząco redukuje odsetek pooperacyjnych powikłań po pankreatoduodenektomii, w tym nieszczelności zespolenia trzustkowo-jelitowego, oraz skraca czas hospitalizacji w porównaniu z metodą klasyczną [17]. Przedstawione wyniki są zachęcające, należy jednak pamiętać, że zostały opracowane przez autorów nowej techniki operacyjnej. Nie jest więc pewne, czy tak dobre rezultaty zostaną potwierdzone przez innych badaczy. Ponadto śmiertelność pooperacyjna w badaniu Panga i wsp. była większa w porównaniu z danymi z innych ośrodków z dużym doświadczeniem w leczeniu operacyjnym trzustki [17].

Poon i wsp. przedstawili wyniki badania z randomizacją przeprowadzonego u 120 chorych, u których wykonano pankreatoduodenektomię z zespoleniem trzustkowo-jelitowym *koniec do końca*. U 60 chorych w trakcie operacji wykonano zewnętrzny drenaż przewodu trzustkowego, a pozostałych 60 pozostawiono bez drenażu. We wszystkich przypadkach wykonano zespolenie przewodu trzustkowego ze śluzówką jelita. Stwierdzono, że zewnętrzny drenaż przewodu trzustkowego pozwolił na istotne zmniejszenie odsetka nieszczelności zespołów trzustkowo-jelitowych [18].

Z kolei Kamoda i wsp. w badaniu z randomizacją ocenili bezpieczeństwo i skuteczność zespolenia trzustkowo-jelitowego z drenażem zewnętrznym w porównaniu z drenażem wewnętrznym. Pankreatojejunostomia z drenażem wewnętrznym okazała się lepszą metodą, cechującą się mniejszym odsetkiem powikłań i zerową śmiertelnością [19]. W licznych doniesieniach potwierdza się korzyści wynikające z drenowania przewodu trzustkowego podczas wykonywania zespolenia trzustkowo-jelitowego, ale ustalenie najkorzystniejszej techniki wymaga dalszych badań.

## Porównanie zespolenia trzustkowo-żołądkowego z trzustkowo-jelitowym

W trzech badaniach z randomizacją, w których porównano bezpieczeństwo zespołów trzustkowo-żołądkowych

i trzustkowo-jelitowych po pankreatoduodenektomii, zespolenia trzustkowo-żołądkowe były bezpieczniejszą i skuteczniejszą metodą leczenia [20–22]. Również analiza 13 klinicznych badań bez randomizacji wykazała znaczącą przewagę zespołów trzustkowo-żołądkowych [23].

Podsumowując – zarówno badania z randomizacją, jak i metaanalizy wykazują niewielką przewagę zespołów kikutu trzustki z żołądkiem nad zespoleniem z jelitem. Wielu specjalistów zajmujących się chirurgią trzustki nie podziela jednak tej opinii. Może to wynikać z faktu, że obecnie zespolenie trzustkowo-jelitowe wykonuje się częściej w porównaniu z okresem, który obejmują przedstawione badania. Wydaje się, że najważniejsze jest perfekcyjne opanowanie jednej z technik zespolenia i stosowanie jej w praktyce.

## Rozszerzona limfadenektomia

W trzech badaniach z randomizacją porównano powikłania operacyjne, śmiertelność, jakość życia i czas przeżycia chorych na raka trzustki po pankreatoduodenektomii (PD) i pankreatoduodenektomii z rozszerzoną limfadenektomią (LPD) [24–26]. Powyższe porównania wykazały, że rozszerzona limfadenektomia nie przynosi dodatkowych korzyści chorym. Wydaje się, że dalsze badanie tego zagadnienia będzie potrzebne, gdy pojawią się nowe czynniki, takie jak skuteczne leczenie adiuwantowe u chorych z przerzutami nowotworu do węzłów chłonnych.

Z kolei w metaanalizie obejmującej 16 badań przeprowadzonych u 1909 chorych (865 PD i 1044 LPD) oraz 3 badania z randomizacją z 454 pacjentami (226 PD i 228 LPD) częstość występowania powikłań okołoperacyjnych była podobna w obu grupach, z wyjątkiem opóźnienia opróżniania żołądka, które było znacząco mniejsze u chorych po PD [27]. Z kolei czas operacji był znacząco dłuższy w przypadku LPD (o 49 min) [27].

## Podwiązanie przewodu kikutu trzustki

W badaniu z randomizacją przeprowadzonym przez Reissmanna i wsp. wykazano zmniejszenie liczby powikłań i skrócenie czasu hospitalizacji po wytworzeniu czasowej przetoki zewnętrznej trzustki w porównaniu z zespoleniem trzustkowo-jelitowym u chorych poddanych pankreatoduodenektomii z powodu nowotworów okolicy brodawki Vatera [28]. Metoda ta nie jest jednak obecnie stosowana, także z powodu dużego ryzyka wystąpienia cukrzycy we wczesnym okresie pooperacyjnym.

## Zamknięcie przewodu kikutu trzustki w celu uniknięcia przetoki

Wykazano, że zamknięcie przewodu bez zespolenia trzustkowo-jelitowego nie zmniejsza ryzyka wystąpienia

powikłań pooperacyjnych, ale znacząco zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia pooperacyjnej niewydolności wewnątrzwydzielniczej trzustki. Trzy badania z randomizacją dowiodły, że zamknięcie przewodu kikutka trzustki nie daje oczekiwanych korzyści [29].

## Drenaż pooperacyjny

Drenaż jamy otrzewnej po resekcji trzustki jest postępowaniem rutynowym. Prospektywne badanie z randomizacją nie dowiodło jednak zmniejszenia liczby zgonów i powikłań pooperacyjnych po zastosowaniu drenażu ssącego po resekcji trzustki. Dowiedziono, że zastosowanie drenów nie zmniejszyło częstości reoperacji i konieczności drenaży zbiorników płynowych pod kontrolą USG [30]. Nie ma więc potrzeby stosowania drenażu jamy otrzewnej po rutynowej resekcji trzustki.

## Zabiegi laparoskopowe w ocenie zaawansowania raka trzustki

U 297 chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego z powodu raka trzustki wykonano laparoskopię z laparoskopowym badaniem ultrasonograficznym. Pacjentów, u których ustalono rozpoznanie nieoperacyjnego guza trzustki, losowo przydzielono do dwóch grup – paliatywnego zabiegu chirurgicznego lub endoskopowego. U wszystkich pozostałych przeprowadzono laparotomię z intencją radykalnego zabiegu. Stwierdzono jednak, że laparoskopowa ocena operacyjności nowotworów trzustki nie jest wystarczająco dobrą metodą z powodu dużego odsetka przeoczonych przerzutów odległych i nie powinna być stosowana rutynowo [31].

Endoskopowe protezowanie przewodu żółciowego wiązało się z koniecznością częstszego powtarzania zabiegu w przeciwieństwie do zespolenia operacyjnego, ale śmiertelność w okresie 30 dni była podobna [31]. Większość chirurgów uważa jednak, że endoskopowe założenie stentu jest postępowaniem z wyboru u chorych niewymagających operacji z innych przyczyn. Dotąd nie ma istotnych argumentów za zmianą tego sposobu leczenia.

## Zespolenie żołądkowo-jelitowe przed- czy zaokrężnicze

Wcześniejsze badania retrospektywne wykazały mniejszą częstość opóźnienia opróżniania żołądka po przedokrężniczych zespoleniach dwunastniczo-jelitowych. W małym badaniu z randomizacją dowiedziono, że przedokrężnicze zespolenie dwunastniczo-jelitowe po PPPD zmniejszyło odsetek powikłań pooperacyjnych oraz skróciło czas pobytu w szpitalu poprzez korzystny wpływ na czas opróżniania żołądka [32]. Uważa się więc, że we wszystkich typowych przypadkach zespolenie

nie dwunastnicy lub żołądka z jelitem powinno być wykonane przed poprzecznicą.

Przeprowadzono także badania z randomizacją porównujące zespolenia żołądkowo-jelitowe przedokrężnicze anty- i izoperystaltyczne. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących częstości powikłań pooperacyjnych, czasu wdrożenia żywienia doustnego, odsetka relaparotomii, późnego krwawienia z przewodu pokarmowego, śmiertelności i czasu hospitalizacji. Wykonanie zespolenia izoperystaltycznego trwało znacząco dłużej. U chorych po zespoleniu antyperystaltycznym opóźnienie opróżniania żołądka było krótsze, ale różnica ta nie była istotna statystycznie [33].

## „Profilaktyczne” zespolenie żołądkowo-jelitowe podczas laparotomii

U 25–75% chorych z rozpoznaniem rakiem okolicy okołobrodawkowej poddawanych laparotomii z zamiarem pankreatoduodenektomii stwierdza się w czasie zabiegu nieoperacyjność guza. W większości przypadków wykonuje się wówczas zespolenie drogi żółciowej z jelitem. Pozostaje pytanie, czy należy wykonywać zespolenie żołądkowo-jelitowe przy prawidłowej drożności dwunastnicy. Retrospektywna analiza operowanych chorych oraz prospektywne badania z randomizacją u pacjentów, u których wykonano endoskopowe protezowanie dróg żółciowych, wykazały, że późniejsza niedrożność dwunastnicy wymagająca zespolenia żołądkowo-jelitowego rozwinęła się u 10–20% z nich. Wydaje się, że „profilaktyczna” gastrojejunostomia znacząco zmniejsza częstość późnej dużej niedrożności przewodu pokarmowego. Wykazano, że wykonanie zespolenia żołądkowo-jelitowego w trakcie pierwszej operacji nie zwiększa odsetka powikłań pooperacyjnych i nie wydłuża czasu pobytu w szpitalu. Według cytowanych autorów gastrojejunostomia powinna być wykonywana rutynowo u chorych poddawanych operacji z powodu nieoperacyjnych raków okolicy okołobrodawkowej [34–36].

## Podsumowanie

Rak trzustki jest nowotworem późno wykrywanym i o wyjątkowo agresywnym przebiegu. Operacja chirurgiczna jest jedynym sposobem radykalnego leczenia, dlatego bardzo istotna jest ocena – w prospektywnych badaniach z randomizacją – technik operacyjnych zwiększających szansę chorego na wyleczenie. Ze względu na duży odsetek nieresekcyjności guza ważne jest również prowadzenie badań dotyczących postępowania paliatywnego i ocena ich wyników.

### Piśmiennictwo

1. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, et al. Evidence based medicine. Br Med J 1995; 310: 1085-6.



2. Velanovich V, Kheibek T, Khan M. Relationship of postoperative complications from preoperative biliary stents after pancreaticoduodenectomy. A new cohort analysis and meta-analysis of modern studies. *JOP* 2009; 10: 24-9.
3. Saleh MM, Nørregaard P, Jørgensen HL, et al. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 529-34.
4. Lin PW, Shan YS, Lin YJ, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1601-4.
5. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, 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: 738-45.
6. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 2005; 92: 547-56.
7. Lin PW, Shan YS, Lin YJ, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1601-4.
8. Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL, et al. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1-9.
9. Seiler CA, Wagner M, Schaller B, et al. Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomized study. *Swiss Surg* 2000; 6: 275-82.
10. Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, et al. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 443-52.
11. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999; 86: 603-7.
12. Srinarmwong C, Luechakietisak P, Prasitvilai W. Standard Whipple's operation versus pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial study. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 693-8.
13. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2822 patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1237-45.
14. Karanicolas PJ, Davies E, Kunz R, et al. The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1825-34.
15. Diener MK, Knaebel HP, Heukafer C, et al. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245: 187-200.
16. Diener MK, Heukafer C, Schwarzer G, et al. Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD006053.
17. Peng SY, Wang JW, Lau WY, et al. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007; 245: 692-8.
18. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007; 246: 425-33.
19. Kamoda Y, Fujino Y, Matsumoto I, et al. Usefulness of performing a pancreaticojejunostomy with an internal stent after a pancreatoduodenectomy. *Surg Today* 2008; 38: 524-8.
20. Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg* 2005; 242: 767-71.
21. Takano S, Ito Y, Watanabe Y, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2000; 87: 423-7.
22. Duffas JP, Suc B, Msika S, et al.; French Associations for Research in Surgery. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2005; 189: 720-9.
23. Wente MN, Shrikhande SV, Müller MW, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2007; 193: 171-83.
24. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al.; Pancreas Cancer Working Group. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138: 618-28.
25. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-61.
26. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg* 1998; 228: 508-17.
27. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 79-86.
28. Reissman P, Perry Y, Cuenca A, et al. Pancreaticojejunostomy versus controlled pancreaticocutaneous fistula in pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma. *Am J Surg* 1995; 169: 585-8.
29. D'Andrea AA, Costantino V, Sperti C, et al. Human fibrin sealant in pancreatic surgery: it is useful in preventing fistulas? A prospective randomized study. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26: 283-6.
30. Conlon KC, Labow D, Leung D, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001; 234: 487-93.

31. Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, et al. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peri-pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2003; 237: 66-73.
32. Tani M, Terasawa H, Kawai M, et al. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2006; 243: 316-20.
33. Yilmaz S, Kirimlioglu V, Katz DA, et al. Randomised clinical trial of two bypass operations for unresectable cancer of the pancreatic head. *Eur J Surg* 2001; 167: 770-6.
34. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230: 322-8.
35. Hüser N, Michalski CW, Schuster T, Friess H, et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 711-9.
36. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003; 238: 894-902.