

# Współczesne poglądy na chirurgiczne leczenie raka trzustki

Contemporary views regarding surgery in pancreatic cancer

Marek Durlik

Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (4): 214–219

**Słowa kluczowe:** rak trzustki, resekcja trzustki.

**Key words:** pancreatic cancer, pancreatic resection.

---

Adres do korespondencji: dr hab. med. Marek Durlik, Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 10-20, faks +48 22 845 14 68, e-mail: dyrekcja@cskmswia.pl

## Streszczenie

Pankreatoduodenektomia sposobem Whipple'a lub w modyfikacji Traverso-Longmire'a, dystalna pankreatektomia oraz totalna pankreatektomia są sposobami leczenia chorych z rakiem trzustki.

Jedynie resekcja R0 wiąże się z przedłużeniem czasu przeżycia chorych z rakiem trzustki leczonych chirurgicznie.

Pierwsze próby resekcji głowy trzustki z dwunastnicą przypisuje się włoskiemu chirurgowi z Bolonii Alessandro Codivilli oraz niemieckiemu chirurgowi Walterowi Kauschowi z Berlina [1]. W latach 30. ubiegłego wieku Amerykanin Allen Oldfather Whipple opisał serię kilkunastu operacji wycięcia głowy trzustki z dwunastnicą. Początkowo operacje składały się z dwóch etapów, w późniejszym okresie były jednoetapowe. Od tego czasu usunięcie głowy trzustki wraz z dwunastnicą nazywane jest operacją Whipple'a. Znanych jest wiele modyfikacji: Waugh'a, Imanage'a, Clageta itd., różniących się sposobem odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego. Obecnie największą popularnością cieszy się modyfikacja Traverso-Longmire'a, która polega na pozostawieniu 2–6 cm dwunastnicy poniżej odźwiernika.

Pankreatoduodenektomia sposobem Whipple'a (SW – *standard Whipple*) pozostaje od lat złotym standardem w leczeniu nowotworów głowy trzustki, brodawki Vatera i końcowego odcinka przewodu żółciowego wspólnego. W 1980 r. Traverso i Longmire [2] opublikowali pracę, w której przedstawili resekcję głowy trzustki z zachowaniem odźwiernika w leczeniu operacyjnym przewlekłego zapalenia trzustki. Zachowanie odźwiernika miało mieć wpływ na mniejszą częstość występowania refluksu żółciowego, mniejszą częstość tworzenia wrzodów trawien-

## Abstract

Pancreatoduodenectomy using Whipple or Traverso-Longmire procedure, distal pancreatectomy or total pancreatectomy are surgical methods in the treatment of pancreatic cancer.

Curative resection R0 is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma.

nych oraz miało wpływać na mniejszą utratę wagi u operowanych.

W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją opublikowanym w 2004 r., pochodzącym z *Erasmus Medical Center* z Rotterdamu [3], przeprowadzonym na 170 pacjentach stwierdzono, że klasyczna operacja Whipple'a oraz pankreatoduodenektomia oszczędzająca odźwiernik PPPD (*pylorus preserving pancreaticoduodenectomy*) nie różnią się w zakresie czasu operacji, utraty krwi, pobytu w szpitalu, śmiertelności, chorobowości oraz częstości występowania opóźnionego opróżniania żołądka DGE (*delayed gastric emptying*).

Seiler i wsp. [4] w randomizowanym badaniu 214 pacjentów po pankreatoduodenektomii sposobem SW lub PPD stwierdzili, że operacja oszczędzająca odźwiernik w bezpośrednim okresie pooperacyjnym jest korzystniejsza, gdyż łączy się z krótszym czasem operacji, mniejszą utratą krwi oraz szybszym powrotem do pracy. Autorzy nie stwierdzili żadnych różnic pomiędzy dwoma omawianymi metodami w odległym okresie: przeżycie, jakość życia, utrata wagi były porównywalne w obu grupach.

Podnoszone przez niektórych zaburzenia opróżnienia żołądka, oceniane jako konieczność utrzymywania sondy żołądkowej powyżej 10 dni nie znalazły potwier-

dzenia w opublikowanych ostatnio prospektywnych randomizowanych badaniach [5]. Tani i wsp. [6] zalecają pankreatoduodenektomię z oszczędzeniem odźwiernika z przedokrężniczym zespoleniem żołądkowo-jelitowym jako bezpieczną metodę operacyjną, w której średni czas utrzymywania sondy żołądkowej wyniósł 4,2 dnia. Wadą omawianej pracy jest niewielka liczba pacjentów – do 20 w każdej grupie. Stopień zaawansowania raka trzustki najczęściej jest oceniany wg klasyfikacji UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*) (tab. I).

Wycięcie głowy trzustki wraz z dwunastnicą jest jedynym pojedynczym czynnikiem zwiększającym przeżycie chorych z rakiem trzustki. W dużych, wyspecjalizowanych w leczeniu raka trzustki ośrodkach, 5-letnie przeżycie osiągnięto u 19,8% operowanych.

W przypadku resekcji R0 5 lat przeżywało 24,2%, w przypadku braku przerzutów w węzłach chłonnych – 31,6% chorych [7].

Bachmann i wsp. [8] podkreślają korzystne znaczenie leczenia raka trzustki przez wykwalifikowanych specjalistów z dużych ośrodków. U tych pacjentów częściej wykonywano badania diagnostyczne, takie jak endoskopowa wsteczna cholangiopankreatografia – ERCP, endoskopowa ultrasonografia – EUS, a także częściej byli oni operowani niż chorzy leczeni przez lekarzy z mniejszych szpitali.

Badania wieloośrodkowe przeprowadzone w Kalifornii i na Florydzie w latach 1988–1998 w grupie 6652 chorych z rakiem trzustki wykazały, że na przeżycie pacjentów po pankreatoduodenektomii ma wpływ zarówno liczba procedur wykonywanych rocznie w danym ośrodku, liczba lat doświadczenia ośrodka, jak i wielkość ośrodka (możliwość natychmiastowych konsultacji lekarzy innych specjalności) [9].

Van Heek i wsp. [10] analizując przypadki pacjentów operowanych od 1994 do 2004 r. w Holandii stwierdzili, że śmiertelność w szpitalach wykonujących mniej niż 5 resekcji trzustki na rok wynosi 13,8–16,6%, natomiast w szpitalach, w których wykonuje się więcej niż 24 resekcje trzustki rocznie, śmiertelność wynosi 0–3,5%. Poprawa wyników leczenia operacyjnego oraz lepsza opieka pooperacyjna związana z rozwojem inwazyjnych technik radiologicznych skutkują zmniejszeniem nawet do 0 śmiertelności operacyjnej w publikowanych pracach z ośrodków japońskich [11].

Krasnodębski i wsp. [12] na 100 wykonanych pankreatoduodenektomii zanotowali jeden zgon szpitalny.

Olakowski i wsp. [13] w analizie 208 pankreatoduodenektomii wykonanych w jednym ośrodku podaje wysoką śmiertelność szpitalną – ok. 11%. U 39% chorych wystąpiły powikłania śródoperacyjne. Większość pankreatoduodenektomii była wykonana sposobem Waugha. Autorzy uważają, że wczesne wyniki operacji zależą od kwalifika-

cji, doświadczenia zespołu operacyjnego oraz postępowania pooperacyjnego.

Pomimo niskiej śmiertelności śródoperacyjnej, nieprzekraczającej w większości ośrodków 4%, 5-letnie przeżycie pacjentów po pankreatoduodenektomii z powodu raka jest ciągle niskie i oscyluje na poziomie 10–20%. W 1–2 lata po operacji u 80–90% pacjentów dochodzi do wznowy miejscowej w przestrzeni zaotrzewnowej i wokół naczyń, rzadziej pojawiają się przerzuty odległe. Takamori i wsp. [14] badając przeżycie po pankreatoduodenektomii stwierdzili, że szczególnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest obecność przerzutów w wątrobie oraz stały, nieustępujący ból w nadbrzuszu, będący wynikiem naciekania splotu trzewnego. Żaden z chorych nie przeżył więcej niż 41 mies. po zabiegu operacyjnym. Podobnie złe rokowanie łączy się z występowaniem żółtaczk w chwili przyjęcia. Obecność żółtaczk jest często związana z przerzutami do węzłów chłonnych, naciekaniem naczyń limfatycznych, naczyń tętniczych i żylnych [15].

Powikłania związane z występowaniem miejscowej wznowy były przedmiotem badań Doi i wsp. [16], którzy porównali zabiegi wykonane metodą Whipple'a (typ zespolenia żołądkowego Billroth II) z operacją sposobem Imanagi (typ zespolenia żołądkowego Billroth I) i stwierdzili, że ze względu na mniejszą częstość występowania niedrożności przewodu pokarmowego i dróg żółciowych bardziej polecaną metodą jest typ zespolenia żołądkowego Billroth II.

**Tabela I.** Klasyfikacja raka trzustki wg UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*)

**Table I.** Classification of pancreatic cancer by UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*)

Stopień	T	N	M
0	Tis	0	0
IA	T1	0	0
IB	T2	0	0
IIA	T3	0	0
IIB	T1-3	N1	0
III	T4	każdy	0
IV	każdy	każdy	M1
<i>T1 – guz ograniczony do trzustki &lt;2 cm</i> <i>T2 – guz ograniczony do trzustki &gt;2 cm</i> <i>T3 – guz przekraczający trzustkę, lecz nienaciekający pnia trzewnego i tętnicy krezkowej górnej</i> <i>T4 – guz naciekający pień trzewny lub tętnicę krezkową górną</i> <i>N0 – bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych</i> <i>N1 – przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych</i> <i>M0 – bez przerzutów odległych</i> <i>M1 – obecność przerzutów odległych</i>			

Rak trzustki jest nowotworem, który charakteryzuje się zwiększoną angiogenezą, bólem i wczesnym naciekaniem włókien nerwowych. Büchler i wsp. [17] wykazali, że neuroinwazyjność raka trzustki łączy się z występowaniem mutacji Notch-1 i Jagged-1, powodujących stymulację komórek prekursorowych zrębu poprzez zwiększone wydzielanie czynnika wzrostu TGF- $\alpha$ .

Ostatnio badanie ekspresji receptora dla cytokreatyny 20 (CK-20) jest proponowane jako sposób monitorowania wznowy u pacjentów, którym wykonano resekcję R0 [18].

Etiologia raka trzustki jest nieznaną. Jedynie przewlekłe palenie tytoniu oraz wrodzone zapalenie trzustki uważa się za czynniki zwiększające ryzyko zachorowania. Obecność genów *BrCa 2*, *PR SSI* oraz *CDN 2* ma związek z występowaniem wrodzonego zapalenia trzustki i 40-procentowym ryzykiem powstawania nowotworu trzustki.

Wymienione wyżej mutacje genów prowadzą do rozwoju tzw. rodzinnego raka trzustki. Chorzy, u których stwierdzono mutacje, i członkowie ich rodzin powinni być poddawani szczegółowym badaniom. Jeśli u tych chorych stwierdzono zmiany dysplastyczne lub neoplastyczne w trzustce ze względu na ich wieloogniskowość, polecanym rodzajem operacji jest totalna pankreatektomia [19].

Postulowana jest również zapalna etiologia występowania raka trzustki. Przewlekłe zapalenie trzustki od 10 do 20 razy zwiększa ryzyko rozwoju raka.

Farrow i wsp. [20] badając ekspresję genów w tkankach pobranych z guzów nowotworowych oraz zapalnych trzustki, stwierdzili zwiększoną ekspresję S100 A4, cykliny E1 oraz nabłonkowego czynnika wzrostu EGFR, a także ekspresję metaloproteiny 2 w tkance nowotworowej. Autorzy sugerują, że blokowanie mechanizmów zapalnych może być nowym sposobem zapobiegania rozwojowi raka w zapalnej tkance zrębu trzustki.

Okolo 10% guzów trzustki jest umiejscowionych w obrębie trzonu i ogona. Resekcja trzonu i ogona trzustki wraz ze śledzioną – tzw. dystalna resekcja trzustki – jest zabiegiem łatwiejszym technicznie od pankreatoduodenektomii, jednak zaledwie 14% chorych po operacji przeżywa 5 lat [21]. Dystalna resekcja trzustki nie łączy się z zespoleniem przekroju trzustki ze światłem przewodu pokarmowego. Problemem chirurgicznym pozostaje jednak sposób zamknięcia kikuta przewodu trzustkowego, przetoki trzustkowe występują nawet w 60% przypadków. Polecanym postępowaniem jest zamknięcie kikuta trzustki za pomocą szwu mechanicznego [22]. Bilimoria i wsp. [23] polecają w każdym przypadku identyfikację i podwiązanie przewodu Wirsunga. Odsetek przetok trzustkowych u pacjentów, u których nie zidentyfikowano przewodu Wirsunga, wynosił 34%, natomiast po jego identyfikacji nie przekraczał 10%.

Najczęstszą grupą nowotworów trzustki są gruczolakoraki wychodzące z przewodów trzustkowych, ale publikowane są również opisy przypadków rzadszych nowotworów, takich jak raki brodawkowe, brodawkowato-torbielowate lub raki pseudopapilarne, które występują częściej u kobiet [24].

Guzy neuroendokrynne występujące z zespołem typu MEN-1 powinny być leczone wczesnie za pomocą resekcji przed wystąpieniem przerzutów do wątroby [19].

Obecność wewnątrzprzewodowego raka brodawkowego (*intraductal papillary mucinous neoplasia* – IPNM) zawsze jest wskazaniem do badania śródoperacyjnego tkanek z linii cięcia chirurgicznego. Przedoperacyjne rozpoznanie tych nowotworów jest trudne, pewne wskazówki mogą nasuwać badania, takie jak ERCP oraz ultrasonografia endoskopowa, uwidaczniając guzki w ścianie przewodu trzustkowego, a także poszerzenie jego światła powyżej 7 mm [25].

W 2004 r. opublikowano pracę z *John Hopkins Hospital*, w której analizie poddano 136 pacjentów. Pankreatoduodenektomię wykonano u 71% pacjentów, całkowitą pankreatektomię u 15%, dystalną pankreatektomię u 12%. Przeżycie 5-letnie zanotowano u 60% wszystkich operowanych chorych, a u pacjentów, u których doszczętnie wycięto zmiany – 71% [26].

Pomimo stosunkowo wysokiego odsetka przeżyć 5-letnich w przypadku guzów inwazyjnych (60%) Salvia i wsp. [27], zalecają radykalne zabiegi resekcyjne w przypadku stwierdzenia IPMN.

D'Angelica i wsp. [28] podkreślają, że obecność w tym rodzaju nowotworu atypii lub *carcinoma in situ* nie łączy się z gorszym przeżyciem – 5-letnie przeżycie stwierdzono u 85% chorych.

Celem resekcji trzustki jest operacja typu R0, czyli brak komórek nowotworowych w linii cięcia. Badając materiał pooperacyjny metodami immunohistochemicznymi, wykazano, że pacjenci, którzy są zakwalifikowani jako R0 w klasycznym badaniu histopatologicznym, w dokładnych badaniach immunohistochemicznych w ponad połowie przypadków okazują się pacjentami o profilu resekcji R1. W 28 przypadkach na 48 pankreatoduodenektomii z R0 stwierdzono Ber-EP4 pozytywne komórki. Badania za pomocą przeciwciał monoklonalnych przeciwko antygenom komórek rakowych pozwalają na precyzyjne określenie marginesu chirurgicznego [29].

Couvelard i wsp. [30] podają, że w ok. 30% przypadków zmuszeni byli rozszerzyć zakres resekcji trzustki ze względu na dodatni wynik badania mikroskopowego.

Nowe metody leczenia raka trzustki obejmują m.in. podawanie allogenicznych komórek macierzystych RIST (*reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation*), co pozwala na osiągnięcie efektu przeszczep przeciwko guzowi [31].

Dla chirurga podstawowe znaczenie ma określenie resekcyjności guza trzustki. Resekcyjność oceniona jest na 10–20% wszystkich pacjentów. Powszechnie przyjmuje się, że naciekanie naczyń żyły wrotnej, żyły krezkowej, pnia trzewnego, tętnicy krezkowej górnej oraz tętnicy wątrobowej jest przeciwwskazaniem do zabiegów resekcyjnych. Niektórzy autorzy podkreślają jednak, że izolowane naciekanie żyły wrotnej nie stanowi przeciwwskazania do zabiegów resekcyjnych [32]. Knast i wsp. [33] przedstawili wyniki rekonstrukcji żył krążenia wrotnego w poszerzonych operacjach resekcyjnych trzustki. Ograniczony naciekanie nowotworowy do przedniej ściany żyły nie stanowił przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego i wiązał się z przeżyciem chorych do 3 lat, natomiast okrężny naciekanie powodował skrócenie czasu przeżycia do ok. 5 mies.

Harrison [34] podaje 5-procentową śmiertelność szpitalną u pacjentów poddanych resekcji żyły wrotnej. Pozostałe wyniki: długość przeżycia, w tym długość przeżycia 5-letniego, nie różniły się od wyników uzyskanych u pacjentów, u których wykonano pankreatoduodenektomię bez resekcji żyły wrotnej. Rozszerzone operacje z rekonstrukcją naczyń tętnicznych: tętnicy wątrobowej, tętnicy krezkowej nie są zalecane, gdyż naciekanie ww. naczyń przesądza o nieresekcyjności guza. Wyjątkiem jest zwężenie pnia trzewnego, które wymaga odtworzenia krążenia wątrobowego po podwiązaniu tętnicy żołądkowo-dwunastniczej. W tych przypadkach możliwe jest wytworzenie zespolenia pomiędzy tętnicą okrężniczą środkową oraz prawą tętnicą żołądkowo-sięciową. Szczególną uwagę należy zwracać na możliwość odejścia tętnicy wątrobowej prawej od tętnicy krezkowej górnej [35].

Tomografia komputerowa oraz ultrasonografia dopplerowska z opcją mocy 3D wykazały najwyższą trafność w ocenie stopnia miejscowego zaawansowania i naciekania naczyń – 95,6%. Natomiast w ocenie przerzutów do węzłów chłonnych najskuteczniejsza była tomografia komputerowa – trafność 91,3% [36].

Rola laparoskopii diagnostycznej i laparoskopii jako metody operacyjnej pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji. Wyniki wieloośrodkowego badania europejskiego opublikowane w 2005 r. w *Surgery* [37] podkreślają zastosowanie tej metody w przypadku guzów łagodnych, zwłaszcza dotyczących trzonu i ogona trzustki. Podobnie Assalia i Gagner [38] opublikowali wyniki leczenia chirurgicznego pacjentów z nowotworem wysp trzustkowych, podkreślając wskazania do tej metody wyłącznie w przypadku niewielkich łagodnych zmian w trzonie trzustki. Odróżnienie niewydzielającego hormonów wyspiaka trzustki od raka z przewodów trzustkowych jest możliwe za pomocą scyntygrafii z analogiem somatostatyny  $^{111}\text{In}$ -oktreotydem [39]. Laparosko-

pia diagnostyczna jedynie w 10% przypadków przesądza o nieoperacyjności guza – obecność rozsiewu w otrzewnej i sieci tzw. *carcinosis peritonei*.

Zespolenie trzonu trzustki z żołądkiem jest przez wielu operatorów określane jako bezpieczniejsze ze względu na mniejszą częstość powstawania przetoki trzustkowej w porównaniu z zespoleniem trzustkowo-jelitowym – 2,8% vs 12,6% [40].

W innym badaniu z zespoleniem żołądkowo-trzustkowym u pacjentów po pankreatoduodenektomii częstość przetok trzustkowych wyniosła 9,4%, lecz nie miały one wpływu na wzrost śmiertelności u operowanych [41].

Możliwość rozwinięcia cukrzycy u chorego po pankreatoduodenektomii nie zależy od typu zespolenia z żołądkiem lub jelitem i wynosi ok. 25% [42].

Rola tzw. paliatywnej pankreatoduodenektomii jest dyskutowana w środowisku chirurgicznym od wielu lat. Lillemoie i wsp. [43] oraz Kuhlmann i wsp. [44] zalecają resekcję trzustki (nawet z pozytywnymi marginesami chirurgicznymi) jako najlepszy sposób na przedłużenie długości i jakości życia chorych przy podobnej, wynoszącej ok. 1,6% śmiertelności śródoperacyjnej u pacjentów po pankreatoduodenektomii i po operacji omijającej typu *double by-pass*. Jakość życia po operacjach paliatywnych jest również lepsza niż po endoskopowym założeniu stentu do dróg żółciowych. Wyjątkiem są chory, u których przewidywana długość życia nie przekracza 3 mies., gdyż 8 tyg. przed zgonem jakość życia dramatycznie spada u wszystkich operowanych.

Strzelczyk i wsp. [45] poddali analizie 92 chorych z rakiem głowy trzustki, u których wykonano zespolenie omijające. Wyniki leczenia tych pacjentów, u których wykonano podwójny *by-pass* omijający drogi żółciowe i dwunastnicę, były obarczone takim samym ryzykiem jak zabieg omijający tylko drogi żółciowe [45].

Rak brodawki Vatera jest szczególną postacią raka głowy trzustki, stanowi ok. 6% wszystkich guzów okołobrodawkowych. 5-letnie przeżycie u tych pacjentów wynosi ponad 60%.

W niektórych przypadkach: mała zmiana zwłaszcza *carcinoma in situ*, ciężki stan pacjenta, polecane jest przeddwunastnicze wycięcie zmiany, które nie wpływa na pogorszenie przeżycia [46, 47].

Większość autorów amerykańskich jest zgodna, że rozszerzona limfadenektomia w leczeniu operacyjnym raka trzustki nie zmienia odległych wyników leczenia, natomiast jest powodem występowania powikłań pooperacyjnych [48]. Autorzy japońscy [49] zalecają rozszerzoną limfadenektomię, uważając, że średnio w 19% przypadków znajdowane są komórki raka w węzłach przyaortalnych – w 47% w węzłach regionalnych tylnej powierzchni głowy trzustki, w 29% węzłach regionalnych przedniej powierzchni głowy trzustki, w 28%

w węzłach wokół tętnicy kręzkowej górnej, w 19% w węzłach więzadła wątrobowo-dwunastniczego.

Sakai i wsp. [49] polecają badanie węzłów wzdłuż tętnicy kręzkowej oraz przedniej i tylnej powierzchni głowy trzustki i w razie stwierdzenia komórek nowotworowych limfadenektomię rozszerzoną o węzły przyaortalne.

W 2003 r. opracowano polski algorytm postępowania u chorych z guzem trzustki, który zakłada, że w razie stwierdzenia w tomografii komputerowej zmiany guzowatej w trzustce chorego należy kierować na zabieg operacyjny. Biopsja trzustki jest wskazana jedynie w przypadku zdyskwalifikowania pacjenta od zabiegu operacyjnego z powodu radiologicznych objawów naciekania narządów sąsiednich lub naczyń i zakwalifikowania pacjenta do leczenia paliatywnego lub wdrożenia właściwej chemioterapii [50].

Podsumowując, lecząca resekcja trzustki R0 jest jedynym czynnikiem wpływającym na długość przeżycia chorych z rakiem trzustki. Zależy to jednak od indywidualnego doświadczenia i wykształcenia chirurga oraz wielkości ośrodka leczącego. Właściwe opanowanie techniki operacji, wczesne wykrycie i wycięcie zmiany (guz <2 cm) oraz dalszy rozwój terapii adjuwantowej zarówno chemioterapii, jak i immunoterapii mogą poprawić ciągle niezadowolające odległe wyniki leczenia raka trzustki.

#### Piśmiennictwo

1. Kausch W. Das Carcinom der papilla duodeni und seine radi-kale Enfeining. Beitr Z Clin Chir 1912; 78: 439-86.
2. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. Ann Surg 1980; 192: 306-10.
3. Tran KT, Smeenk HG, Van Eijck CH i wsp. Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy versus Standard Whipple Procedure. A prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. Ann Surg 2004; 5: 738-45.
4. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T i wsp. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. Br J Surg 2005; 92: 547-56.
5. Traverso LW. Invited Commentary. World J Surg 2005; 7: 880.
6. Tani M, Kawai M, Terasawa H i wsp. Complications with reconstruction procedures in pylorus – preserving pancreaticoduodenectomy. World J Surg 2005; 29: 881-4.
7. Wagner M, Lietz RM, Seiler CA i wsp. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. Br J Surg 2004; 91: 586-94.
8. Bachmann MO, Alderson D, Peters TJ i wsp. Influence of specialization on the management and outcome of patients with pancreatic cancer. Br J Surg 2003; 90: 171-7.
9. Ho V, Heslin MJ. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 2003; 4: 509-14.
10. Tjarda van Heek N, Kuhlmann KF, Scholten RJ i wsp. Hospital volume and mortality after pancreatic resection a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands Ann Surg 2005; 6: 781-90.
11. Suzuki Y, Fujino Y, Ajiki T i wsp. No mortality among 100 consecutive pancreaticoduodenectomies in a middle-volume center. World J Surg 2005; 29: 1409-14
12. Krasnodębski I, Stodkowski M, Jankowski M i wsp. Sto kolejnych pancreatoduodenektomii – bezpośrednie wyniki leczenia. Pol Przegl Chir 2005; 77: 1283-95.
13. Olakowski M, Lekstan A, Grabarczyk A i wsp. Pankreatoduodenektomia w leczeniu nowotworów głowy trzustki i okolicy okołobrodawkowej – wyniki wczesne. Pol Przegl Chir 2005; 77: 435-50.
14. Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K i wsp. Identification of prognostic factors associated with early mortality after surgical resection for cumulative survival curve. World J Surg 2006; 30: 213-8.
15. Yokoyama N, Shirai Y, Wakai T i wsp. Jaundice at presentation heralds advanced disease and poor prognosis in patients with ampullary carcinoma. World J Surg 2005; 29: 519-23.
16. Doi R, Fujimoto K, Kobayashi H i wsp. impact of reconstruction methods on outcome of pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer patients. World J Surg 2005; 29: 500-4.
17. Buchler P, Gazdhar A, Schubert M i wsp. The notch signaling pathway is related to neurovascular progression of pancreatic cancer. Ann Surg 2005; 6: 791-801.
18. Schmitz-Winnenthal FH, Volk C, Helmke B i wsp. Expression of cytokeratin-20 in pancreatic cancer: An indicator of poor outcome after R0 resection. Surgery 2006; 1: 104-8.
19. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P i wsp. Outcome of duodeno-pancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg 2005; 6: 757-66.
20. Farrow B, Sugiyama Y, Chen A i wsp. Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development. Ann Surg 2004; 6: 763-71.
21. Brennan MF, Moccia RD, Klimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. Ann Surg 1996; 5: 506-12.
22. Knaebel HP, Diener MK, Wente MN i wsp. Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. Br J Surg 2005; 92: 539-46.
23. Bilimoria MM, Cormier JN, Mun Y i wsp. Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation. Br J Surg 2003; 90: 190-6.
24. Tien YW, Ser KH, Hu RH i wsp. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: Is there a pathologic basis for the observed gender differences in incidence. Surgery 2005; 6: 591-5.
25. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N i wsp. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. Br J Surg 2003; 90: 1244-9.
26. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL i wsp. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas an updated experience. Ann Surg 2004; 6: 788-99.
27. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C i wsp. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. Ann Surg 2004; 5: 678-87.

28. D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA i wsp. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg* 2004; 3: 400-8.
29. Bogoevski D, Yekebas EF, Schurr P i wsp. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 6: 993-1001.
30. Couvelard A, Sauvanet A, Kianmanesh R i wsp. Frozen sectioning of the pancreatic cut surface during resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is useful and reliable. *Ann Surg* 2005; 6: 774-80.
31. Kanda Y, Komatsu Y, Akahane M i wsp. Graft versus tumor effect against advanced pancreatic cancer after allogeneic reduced-intensity stem cell transplantation. *Transplantation* 2005; 7: 821-7.
32. Poon RT, Fan ST, Lo CM i wsp. Pancreaticoduodenectomy with en bloc portal vein resection for pancreatic carcinoma with suspected portal vein involvement. *World J Surg* 2004; 28: 602-8.
33. Knast W, Markocka-Mączka K, Pelczar P i wsp. Wyniki rekonstrukcji żył kłębowatych w poszerzonych operacjach resekcyjnych trzustki. *Pol Przegl Chir* 2003; 75: 1157-67.
34. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma a contraindication for resection. *Ann Surg* 1996; 3: 342-9.
35. Nara S, Sakamoto Y, Shimada K i wsp. arterial reconstruction during pancreaticoduodenectomy in patients with celiac axis stenosis – utility of doppler ultrasonography. *World J Surg* 2005; 29: 885-9.
36. Kłęk S, Kulig J, Popiela T, et al. Wartość kliniczna współczesnej ultrasonografii i tomografii komputerowej w rozpoznaniu i ocenie stopnia zaawansowania raka trzustki. *Pol Przegl Chir* 2004; 76: 809-24.
37. Mabrut JY, Fernandez-Cruz L, Azagra JS i wsp. Laparoscopic pancreatic resection: Results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery* 2005; 137: 597-605.
38. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28: 1239-47.
39. Van Eijck CH, Lamberts SW, Lemaire LC i wsp. the use of somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of pancreatic duct cancers and islet cell tumors. *Ann Surg* 1996; 2: 119-24.
40. Schlitt HJ, Schmidt U, Simunec D i wsp. Morbidity and mortality associated with pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2002; 89: 1245-51.
41. Standop J, Overhaus M, Schaefer N i wsp. Pancreatogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a safe, feasible reconstruction method. *World J Surg* 2005; 29: 508-12.
42. Ishikawa O, Ohigashi H, Eguchi H i wsp. Long-term follow-up of glucose tolerance function after pancreaticoduodenectomy: Comparison between pancreaticogastrostomy and pancreatojejunostomy. *Surgery* 2004; 3: 617-22.
43. Lillemo KD, Cameron JL, Yeo CJ i wsp. Pancreaticoduodenectomy does it have a role in the palliation of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1996; 6: 718-28.
44. Kuhlmann K, De Castro S, van Heek T i wsp. Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer. *Surgery* 2006; 2: 188-96.
45. Strzelczyk J, Szymański D, Nowicki M i wsp. Wybór metody operacyjnej w nieresekcyjnych guzach głowy trzustki. *Pol Przegl Chir* 2002; 74: 15-22.
46. Dixon E, Vollmer CM, Sahajpal A i wsp. Transduodenal resection of peri-ampullary lesions. *World J Surg* 2005; 29: 649-52.
47. Di Giorgio A, Alfieri S, Rotondi F i wsp. Pancreatoduodenectomy for tumors of vater's ampulla: report on 94 consecutive patients. *World J Surg* 2005; 29: 513-8.
48. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG i wsp. A prospective randomized trial comparing standard pancreaticoduodenectomy with pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 4: 618-30.
49. Sakai M, Nakao A, Kaneko T i wsp. Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. *Surgery* 2005; 6: 606-11.
50. Dzieniszewski J, Jarosz M, Rakoczy A. Postępowanie w przypadkowo wykrytych guzach trzustki (incidentaloma). *Medycyna po Dyplomie* 2003; 5: 52-7.