

Панкреатодуоденальная резекция в лечении рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны

О.Г. Скипенко,
Г.А. Шатверян,
А.А. Мовчун,
А.Л. Беджания,
А.Н. Сидоров,
А.Г. Бунатян
Российский научный
центр хирургии (дир.
— акад. Б.А.
Константинов),
Москва

Подведены первые итоги 65 панкреатодуоденальных резекций (ПДР) при раке головки поджелудочной железы (31), большого дуоденального сосочка (БДС) (26) и дистального отдела общего желчного протока (8) в РНЦХ РАМН за период с 1985 г. по январь 2001 г. Предоперационная диагностика включала использование современных лучевых методов исследования и определение онкомаркеров. При выраженной или длительной желтухе в предоперационном периоде использовали чрескожную гепатохоластию (4), эндоскопическое стентирование (10), лапароскопическую холецистостомию (9), наложение билиодигестивных анастомозов (5). 16 пациентам операция выполнена на фоне желтухи. ПДР у 18 больных сочеталась с лимфаденэктомией и у 3 — с боковой резекцией мезентериальной вены. В ходе реконструктивного этапа операции формировали все анастомозы как на одной кишечной петле ($n = 16$), так и на двух сегментах тонкой кишки ($n = 49$). Послеоперационные осложнения возникли у 42 (64,6 %) больных, общая летальность 12,3 %. Летальных исходов с 1995 г. не было (42 операции). Частота послеоперационных осложнений достоверно не зависела от локализации опухоли, варианта реконструкции с резекцией желудка или сохранением привратника. После ПДР с лимфаденэктомией осложнений было меньше, чем у больных, которым лимфаденэктомия не производилась — соответственно 60 и 77 % ($p > 0,05$). Отдаленные результаты изучены у 40 больных. Наиболее благоприятные исходы были у больных раком БДС — медиана выживаемости составила 48 мес. (3-149 мес.) и значительно хуже — при раке дистального отдела общего желчного протока — медиана 21 мес. (12-165) и раке головки поджелудочной железы (медиана 13 мес. с колебаниями от 2 до 81 мес.). Выживаемость достоверно выше при II стадии (медиана 55,8 мес.); чем при III стадии заболевания (медиана 8,3 мес.). У пациентов с диаметром опухоли до 5 см исходы достоверно лучше (медиана 26,3 мес.), чем при опухолях большего размера (медиана 14,5 мес.). Данные проведенного исследования подтверждают целесообразность выполнения ПДР при раке поджелудочной железы и периампулярной зоны, а успех операции зависит от ранней диагностики заболевания и хирургической техники.

Pancreatoduodenectomy in management of the pancreatic head and periampullary zone cancer

O.G. Skipenko,
G.A. Shalvoryan,
A.A. Movtchun,
A.L. Redjanyan,
A.N. Sidorov,
A.G. Bunatyan
Russian Scientific
Centre of Surgery
(Director — acad. B.
A. Konstantinov),
Moscow

Results of 65 pancreatoduodenectomies for pancreatic head (31), papilla Vateri (26) and distal common bile duct (8) cancer provided in Russian Scientific Centre of Surgery from 1985 till January 2001 are firstly summed up. Preoperative diagnostics included contemporary radiological and cancer marker investigations. In cases of long lasting and significant jaundice preoperative percutaneous cholangiostomy (4) endoscopic stenting (10) laparoscopic cholecystostomy (9) and surgical bypass was provided. In 18 patients pancreatoduodenectomy was accompanied with lymphadenectomy and in 3 — with mesenteric vein tangential resection. Reconstructive part of the operation included formation of all anastomosis on the one intestinal loop (16) or on two intestinal segments (49). Postoperative morbidity appeared in 42 (64.6%) patients with general mortality of 12.3%. After 1995 (42 operations) no mortality was noted. Morbidity rate did not significantly depend on the tumor localisation or on reconstruction type with gastric resection or pylorus preserving procedure. Pancreatoduodenectomies with lymphadenectomy resulted lower morbidity than in patients without lymphadenectomy, respectively 60 and 77% ($p < 0.05$). Remote results were studied in 40 patients. Most favourable results were received in papilla Vateri cancer patients — median survival consisted of 48 (3-149) months and significantly worse in distal common bile duct cancer patients — median survival — 21 (12-165) months and pancreatic head cancer patients — median survival — 12 (2-81) months. Survival is significantly higher in II stage (median — 55.8 months), then in III stage (median — 55.8 months) of the disease. In patients with the tumor diameter less than 5 cm results are significantly better (median — 26.3 months), then in patients with more tumor size (median — 14.5 months). Achieved results of the study confirm the expediency of the pancreatoduodenectomy in pancreatic head and periampullary zone cancer patients and success of the operation depends on the early diagnosis of the disease and surgical technique.

Введение

Лечение рака поджелудочной железы и периапулярной зоны продолжает оставаться одной из самых сложных проблем абдоминальной хирургии. Несмотря на прогресс в лечении других солидных опухолей брюшной полости, лечение рака поджелудочной железы остается трудной задачей. Заболеваемость злокачественными опухолями панкреатодуоденальной зоны продолжает увеличиваться. Так, в США каждый год диагностируются более 29 000 случаев аденокарциномы поджелудочной железы. Из этих пациентов только у 10-20 % имеются резектабельные опухоли, а 25 000 пациентов (83 %) умирают в течение 12 мес. после установления диагноза [5]. До недавнего времени радикальное хирургическое лечение получали только выборочные пациенты с опухолями поджелудочной железы. Послеоперационная летальность в последние 2-3 десятилетия была различной с разбросом от 1 до 30 %, что объяснялось многочисленными причинами, но главным образом зависело от хирурга и клиники, где эти операции выполнялись. Подтверждением этому служат отличные результаты панкреатодуоденальной резекции (ПДР) в некоторых центрах, где количество летальных исходов минимально либо они отсутствуют. И наконец, главное, что объясняет определенный пессимизм, — это пока еще неудовлетворительные отдаленные результаты. Так, во многих сообщениях отсутствуют данные о 5-летней выживаемости, а 5% уровень считается относительным успехом.

Целью настоящего исследования было подведение первых итогов лечения больных раком поджелудочной железы и периапулярной зоны в отделении хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы.

Материал и методы

С 1985 г. по январь 2001 г. было выполнено 65 ПДР пациентам с опухолями головки поджелудочной железы (31), раком большого дуоденального сосочка (БДС) (26) и опухолями дистального отдела общего желчного протока (8). Возраст пациентов колебался от 21 года до 69 лет (в среднем 53,8 года). Среди больных были 31 мужчина и 34 женщины. Предоперационная диагностика включала учет клинической картины заболевания, данных УЗИ, КТ, ретроградной панкреатикохолангиографии, определение уровня онкомаркеров — СД 19-9 и ракового эмбрионального антигена (РЭА). С целью выявления распространения опухоли на мезентериальные и чревные сосуды, а также наличия метастазов интраоперационно применяли УЗИ. У подавляющего большинства пациентов — 56 (86 %) — имелись симптомы механической

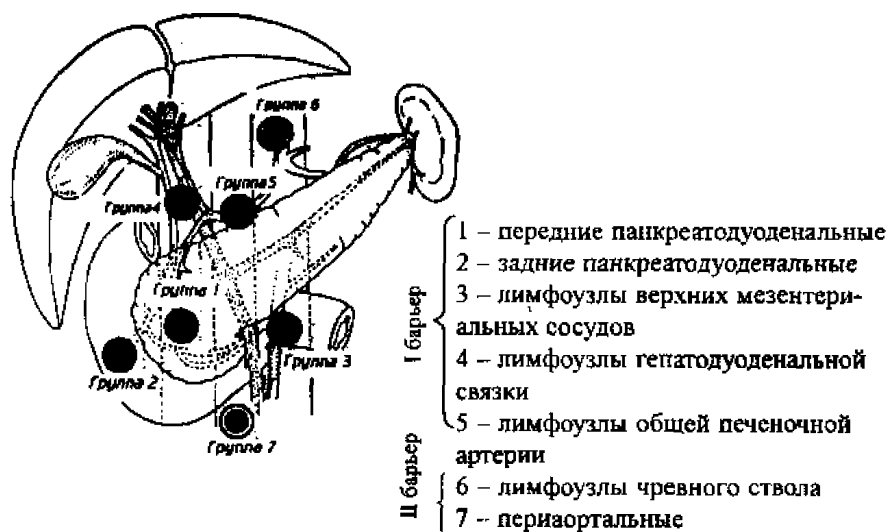


Рис. 1. Схема лимфоузлов поджелудочной железы и периапулярной зоны

желтухи. Из них 12 больным до поступления в связи с этим были выполнены разные варианты билиарной декомпрессии. Для лечения желтухи нами использованы чрескожная

гепатохолангиостомия (4), эндоскопическое стентирование (10), лапароскопическая холецистостомия (9), наложение билио-дигестивного анастомоза (5). Пациентам, находившимся в наиболее тяжелом состоянии, перед операцией назначалось смешанное парентерально-энтеральное питание (внутривенно глюкоза, белки, аминокислоты, сбалансированные энтеральные смеси "Нутрилан" и др.). С 1994 г. с целью повышения радикальности операции у 18 больных ПДР дополнялась расширенной лимфаденэктомией. Как вариант ПДР 12 пациентам произвели привратниксохраняющую резекцию. Реконструктивный этап операции осуществляли двумя вариантами восстановления пассажа пищи, желчи и панкреатического секрета — формирование всех анастомозов на одной кишечной петле ($n = 16$) и на двух сегментах тонкой кишки ($n = 49$). Профилактическое лечение послеоперационного панкреатита включало назначение сандостэтина, H_2 -блокаторов и использование назогастрального зонда в течение 4 суток после операции. Наличие зонда, кроме того, способствовало профилактике и лечению гастростаза, особенно после привратниксохраняющих вмешательств.

Ранний послеоперационный мониторинг (30 сут.) включал оценку клинической картины, клиничко-биохимические анализы, УЗИ или КТ. При выявлении осложнений применяли различные способы их разрешения — от консервативных медикаментозных до повторных операций. После выписки пациентов из стационара придерживались следующего протокола: каждые 3 мес. первого года после операции во время амбулаторного посещения изучали жалобы больного, клиничко-биохимические анализы, онкомаркеры, УЗИ и при необходимости КТ. Со второго года пациентов обследовали каждые 6 мес. Статистическую обработку всех полученных данных производили с использованием критерия χ^2 для таблиц сопряженности признаков.

Результаты

Основными клиническими симптомами у пациентов с опухолями головки поджелудочной железы и периапулярной зоны были желтуха (86 %), боль в верхнем отделе брюшной полости (45 %), слабость (43 %), похудание (79 %). Средняя продолжительность желтухи от ее появления до поступления в стационар составила 28,14 дня (от 14 до 48 дней). Интенсивность желтухи колебалась от 3 до 19N (в среднем 9,6N). На фоне желтухи ПДР была выполнена 16 больным. Остальным пациентам операции производились в среднем через 7,35 нед. после декомпрессионных процедур, когда состояние больных улучшалось и все другие показатели гомеостаза приближались к нормальным.

Хирургическое лечение. ПДР выполнили 65 больным. Технически наиболее сложно операция проходила у пациентов с опухолями головки поджелудочной железы, так как при этом нередко имелись трудности при выделении крючковидного отростка и отхождении от брыжеечных сосудов. У 13 больных этой группы выполнили лимфаденэктомию. При исследовании удаленных лимфоузлов в 52,3 % наблюдений обнаружили раковые клетки. Объем лимфаденэктомии был различным (от 3 до 6 групп лимфоузлов), что объяснялось несколькими факторами (рис. 1). При реконструкции анастомозы тощей кишки с желудком, общим печеночным протоком и отдельным сегментом кишки с поджелудочной железой сформировали у 70 % пациентов, а в комбинации поджелудочная железа—желчный проток и отдельно соустье с желудком — у 30 % больных.

Послеоперационные осложнения наблюдали у 42 (64,6%) пациентов. Это было 72 различных послеоперационных осложнения, наиболее значимые из них — несостоятельность

Характер и частота послеоперационных осложнений

| Осложнения | Частота осложнений | |
|---|--------------------|-------|
| | абс. число | % |
| Несостоятельность панкреатоюноанастомоза | 15 | 20,8 |
| Несостоятельность гепатикоюноанастомоза | 8 | 11,1 |
| Несостоятельность гастроэнтероанастомоза | 3 | 4,16 |
| Абсцесс брюшной полости и забрюшинного пространства | 7 | 9,72 |
| Перитонит | 4 | 5,56 |
| Панкреатит | 5 | 6,94 |
| Пневмония, плеврит | 6 | 8,33 |
| Нагноение послеоперационной раны | 11 | 15,28 |
| Скопление желчи и панкреатического сока | 3 | 4,16 |
| Другие | 10 | 13,89 |
| Всего | 72 | |

панкреатоеюноанастомоза (20,8 %), несостоятельность гепатикоеюноанастомоза (11,1%), абсцессы (9,72%) и др. (см. таблицу). Большинство послеоперационных осложнений были излечены консервативными мероприятиями, часть осложнений ликвидированы с помощью чрескожных пункций под контролем УЗИ или КТ, 7 больным выполнена релапаротомия.

Число послеоперационных осложнений достоверно не различалось у пациентов с опухолями головки поджелудочной железы (59,5 %), БДС (68 %) и дистального отдела общего желчного протока (57,5 %). Вариант реконструкции ПДР на одной или двух петлях тощей кишки, а также операции с резекцией желудка или привратниксохраняющие не влияли на число послеоперационных осложнений — соответственно 56 % против 59 % и 64 % против 61 %. Вместе с тем после ПДР с лимфаденэктомией было меньше осложнений, чем у пациентов, которым лимфаденэктомия не выполнялась — соответственно 60 и 77% ($p < 0,05$). Продолжительность госпитализации после операции равнялась в среднем 27,5 койко-дня. Общая послеоперационная летальность составила 12,3 %. В то же время летальность до 1991 г. была значимо выше, чем в период 1991-2000 гг., — соответственно 19 и 9,1%, причем после 1995 г. летальных исходов не наблюдалось.

Отдаленные результаты после ПДР прослежены у 40 (61,5 %) больных (рис. 2). Наиболее благоприятные результаты получены в группе больных раком БДС. Медиана выживаемости составила 48 мес. (3-149 мес.). При раке дистального отдела общего желчного протока результаты оказались хуже — медиана 21 мес. (12-165 мес.) и меньшая выживаемость — при раке головки поджелудочной железы (медиана 13 мес. с колебаниями от 2 до 81 мес.). Сравнение выживаемости при различных стадиях заболевания во всех 3 группах пациентов показало, что средняя продолжительность жизни была достоверно больше при II стадии ($n = 29$), чем при III стадии ($n = 17$)— 55,8 мес. против 8,3 мес. ($p < 0,01$). У пациентов с диаметром опухоли от 1 до 5 см ($n = 40$) отдаленные результаты были лучше, чем у больных с опухолями от 5 до 10 см ($n = 5$), — соответственно 26,3 и 14,5 мес. ($p < 0,01$).

Обсуждение

Большинство радикальных операций по поводу рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны были выполнены нами после 1990 г. ($n=53$). Такая тенденция роста количества операций имеет несколько причин, главной из которых является прогресс современной хирургической панкреатологии. Целесообразность выполнения ПДР у этой категории пациентов, по данным многочисленных современных сообщений, не вызывает сомнений [6, 17, 21, 23].

Низкая резектабельность рака головки поджелудочной железы (10-26 %) обусловлена особенностями течения заболевания, поздней диагностикой и другими причинами [5, 8, 24]. Дальнейший прогресс в изучении онкомаркеров и широкое использование ультразвуковой диагностики будут способствовать выявлению опухолей еще на преджелтушном этапе заболевания. Это позволит оперировать таких пациентов с I-II стадиями опухоли.

Частота клинических симптомов, по нашим данным, была соответствующей многим сообщениям, а признаки механической желтухи отсутствовали только у 9 пациентов. Эти пациенты оперированы в последние годы, а диагноз строился на совокупности данных УЗИ, КТ и СА 19-9. С целью разрешения механической желтухи у большинства больных перед операцией использовали разные методики, включая оперативную. С сегодняшних позиций для этого

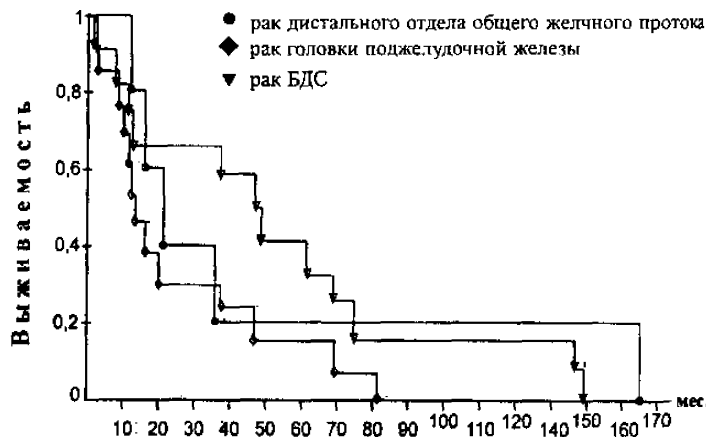


Рис. 2. Кривые выживаемости пациентов с опухолями головки поджелудочной железы и периампулярной зоны

целесообразно применять только малоинвазивные процедуры — эндопротезирование либо холецистостомию (чрескожную или лапароскопическую), когда уровень билирубина превышает 10N.

Гистологическое исследование удаленных комплексов у всех пациентов с опухолями головки поджелудочной железы показало наличие протоковой аденокарциномы с различной степенью дифференцировки. Обнаруженное поражение регионарных лимфоузлов у 34 пациентов с небольшой вариабельностью соотносится с частотой метастазирования в других исследованиях [4, 9, 10]. В то же время Т. Ohta и соавт. [18] сообщают о более частом метастазировании в лимфоузлы — 72,7 %. Причем наличие или отсутствие метастазов в лимфоузлы не зависит от размера опухоли [9]. Кроме того, не всегда имеется корреляция между поражением лимфоузлов и вовлечением в опухолевый процесс воротной и верхней брыжеечной вен. G. Fuhrman и соавт. [19], изучая этот вопрос, выявили нодулярные метастазы у 61 % больных без венозной опухолевой инвазии. Однако при поражении стенки вены метастазы были обнаружены только в 39 % наблюдений. Влияние раковой инвазии в стенку мезентериальной вены на выживаемость этих пациентов неоднозначно. Нами произведены 3 ПДР с боковой резекцией вены. Эти пациенты в настоящее время живы и наблюдаются соответственно 3, 8 и 14 мес. после операции. По данным J. Luttgies и соавт. [12], средняя выживаемость пациентов с поражением брыжеечных сосудов была 8,8 мес. против 24,3 мес. без такового, аналогичные данные приводятся и в других обзорах [17]. Более оптимистичные оценки просматриваются в исследовании группы хирургов из Хьюстона, которые осуществили 23 резекции воротной вены при ПДР [19].

Несостоятельность панкреатоеюноанастомоза была наиболее частым послеоперационным осложнением, отмеченным у 15 наблюдавшихся нами больных, что еще раз подчеркивает важность формирования этого соустья. Факторами риска указанного осложнения являются "мягкая" поджелудочная железа, узкий вирсунгов проток, послеоперационный панкреатит и др. [2,8]. Частота других послеоперационных осложнений была сопоставима с таковой в других сообщениях. Сравнительная оценка частоты послеоперационных осложнений по трем нозологическим группам больных, техники реконструкции ПДР, а также привратниксохраняющей методики не показали достоверной разницы полученных данных. Применение привратниксохраняющей операции широко освещается в современной литературе с ее преимуществами и недостатками по сравнению со стандартными [20, 23]. Одинаковая частота гастростаза, отсутствие достоверной разницы в количестве послеоперационных осложнений и летальных исходов, а главное — схожие отдаленные результаты в среднем через 1,5 года позволяют рассматривать ПДР с сохранением привратника как метод выбора при лечении рака поджелудочной железы и периампулярной зоны [21]. Меньшее число послеоперационных осложнений у наблюдавшихся нами больных после выполненной лимфаденэктомии объясняется улучшением хирургической техники и снижением частоты послеоперационного панкреатита в 2 сравнительных группах. В динамике анализируемого периода мы получили существенное снижение послеоперационной летальности, а последние 42 ПДР выполнили без летальных исходов.

Наилучшая выживаемость пациентов в течение 1, 3 и 5 лет была в группе с опухолями БДС — соответственно 66,7, 58,3 и 41,7%. При раке дистального отдела общего желчного протока полученные результаты были менее благоприятными — 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила соответственно 80, 20 и 10 %. У пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы в эти сроки выживаемость была на уровне 53,8, 30,8 и 15,4 %

Мультивариантный анализ влияния того или иного показателя на выживаемость в отдаленные сроки позволяет наиболее объективно определить прогностические факторы. Чаще всего с этой целью рассматриваются размер опухоли, стадия заболевания, TNM-классификация, поражение лимфоузлов, степень зрелости опухоли, сосудистая либо периневральная инвазия и др. (5,9, 10, 15J. На этом фоне впечатляют сообщения о хороших прогнозах при "малых" или "ранних" раках с 5-летней выживаемостью до 46% [11, 24]. И, наконец, заслуживают внимания работы по комбинированному лечению — комплексные протоколы лучевой и химиотерапии и др. [6,7].

Таким образом, дальнейшие успехи в лечении рака поджелудочной железы и периампулярной зоны будут зависеть от раннего выявления заболевания, а использование мультимодального подхода в лечении позволит улучшить отдаленные результаты.

Список литературы

1. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Косырев В.Ю., Михайлов М.М., Соколова И.Н., Сагайдак И.В., Ахметов М. Современные данные о возможностях хирургического лечения больных раком поджелудочной железы и периампулярной зоны. Современная онкология, 2000. Т. 2. № 1. С. 12- 15.
2. Шабунин А.В., Бедин В.В., Радионов И. А., Павленко В.В. Критерий операбельности опухолей панкреатобилиарной зоны. Анналы хир. гепатол. 1999. Т. 4. № 1. С. 440-43
3. Касумьян С.А., Алибегов Р.А., Бельков А.В., Щитов А.Н., Бескосный А.А., Некрасов А.Ю., Покусаев Б.А. Ближайшие результаты хирургического лечения рака головки поджелудочной железы. Анналы хир. гепатол. 1998. Т. 3. № 2. С. 65-70.
4. Артемьева Н.Н., Игнашов Л.М., Коханенко И. Ю., Гладина Т.С., Дундуков Н. Н. Результаты хирургического и комплексного лечения рака поджелудочной железы. Анналы хир. гепатол. 1999. Т. 4. № 1. С. 34-39.
5. Cooperman A.M., Kini S., Snady H., Bruckner H., Chamberlain R.S. Current surgical therapy for carcinoma of the pancreas. J. Clin. Gastroenterol. 2000 Sep; 31(2): 107-113.
6. Link K.H., Leder G., Fonnentmi A., Fortnagel G., Kornman M., Schatz M., Beger H.G. Surgery and multimodal treatments in pancreatic cancer. Gan-to-Kagaku-Ryoho. 1999. Jan. 26(1). 10-40.
7. Abrams R., Crochow L.B., Chakravarthy A., Sohn TA. et al. Intensified adjuvant therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma: survival results and observations regarding patterns of failure, radiotherapy dose and CA 19-9 levels.
8. Hamaoka Y., Nishihara K., Hamasaki T, Kawabata A., Yamamoto Sh. et al. Pancreatic juice output after pancreatoduodenectomy in relation to pancreatic consistency, duct size, and leakage. Surgery March. 1996. 281-287.
9. Former J.G., Klimstra D.S., Senie R.T., Macican B.J. Tumor size is the primary prognosticator for pancreatic Cancer after regional pancreatectomy. Annals of surgery. 1996. V. 223. No 2.147-153.
10. Conlon K.C., Klimstra D. S., Brennan M.F. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Annals of surgery. 1996. V. 223. No 3. 273-279.
11. Birk D., Fortnagel G., Formentini A., Beger H.G. Small carcinoma of the pancreas. Factors of prognostic relevance. Online publication: January 7, 1999.
12. Luttges J., Vogel I., Menke M., Henne-Bruns D., Kremer B., Kloppel G. The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. Virchows-Arch. 1998 Sep.; 433(3): 237-242.
13. Kimura Wataru Surgical anatomy of the pancreas for limited resection. Japan, August 2000.
14. Ozaki H., Kinoshita T., Kosuge T., Shimada K., Yamamoto J., et al. Long-term survival after multimodality treatment for resectable pancreatic cancer. Int. J. Pancreatol. 2000 Jan; 27(3). 217-224.
15. Tsunoda T., Yamamoto Y., Kimoto M., Imai H. et al. Staging and treatment for patients with pancreatic cancer. How small is an early pancreatic cancer? J. of hepato-biliarypancreatic Surgery. V. 5, issue 2 (1998). P. 128-132.
16. Birk D., Beger H.G. Lymph-node dissection in pancreatic cancer — what are the facts? Langenbeck's Arch Surg. 1999, № 384.158-166.
17. Kremer B., Vogel I., Luttges J., Kloppel G., Henne-Bruns D. Surgical possibilities for pancreatic cancer: extended resection. Ann-Oncol. 1999; 10 Suppl 4: 252-256.
18. Ohta T., Nagakawa T., Ueno K., Kayahara M. et al. The mode of lymphatic and local spread of pancreatic carcinomas less than 4.0 cm in size. Int. Surg. 1993; 78: 208-212.
19. Fuhrman G.M., Leach S.D., Staley Ch. A., Cusack J.C. et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Annals of surgery, 1991 V. 223. No 2. 154-162.

20. Ymaguchi K., Tanaka Vf., Chijiwa K., Nagakawa I., Imamura M., Takada T. Early and late complications o pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in Japan 1998 J. of hepato-biliary-pancreatic Surgery. V. 6, issue 3 (1999); p. 303-311.
21. Seiler C.A., Wagner M., Schaller B., Sadowski C., Kulli C., Buchler M.W. Pylorus preserving or classical Whipl operation in tumors. Initial clinical results of a prospectiv randomized study. Swiss Surg 2000; 6(5): 275-282.
22. Nagai H., Ohki J., Kondo Y., Yasuda T., Kasahara K., Kanazawa K. Pancreatoduodenectomy with preservation c the pylorus and gastroduodenal artery. Annals of surgery 1996. V. 223. No 2. 194-198.
23. Sakaguchi T., Nakamura S., Suzuki S., Kojima Y., Tsuchiya Y, Konno H., Nakaoka J., Nishiyama K. Marginal ulceration after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000 7(2): 193-197.
24. Testi W., Coratti A., Tani F., Lorenzi M., Poggialini M. et al. Surgical treatment of pancreatic carcinoma. Our experience Minerva chir 2000 Jul-Aug; 55(7-8): 505-512.