

La gestione dell'ittero ostruttivo nel carcinoma pancreatico



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 469-474

Cosimo Sperti, Laura Frison, Guido Liessi*, Sergio Pedrazzoli

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Chirurgica IV, Università di Padova; Istituto Oncologico Veneto;

*U.O. di Radiologia, Ospedale di Castelfranco Veneto, Treviso.

The management of obstructive jaundice in pancreatic cancer.

Patients with pancreatic cancer often present with advanced disease; so, curative surgical resection is possible in a small number of patients. Palliation in these patients focuses particularly on relief of biliary obstruction. Palliative treatment modalities include both surgical and nonsurgical approaches. Biliary obstruction is initially treated with endoscopic biliary stenting, plastic or metallic stents. Both of these provide similar initial relief of biliary obstruction; however, plastic stents have a greater risk of occlusion and should be used in patients with short survival duration. Metallic stents have a greater initial cost, but provide an overall cost saving in patients with expected survival more than 6 months. There is no evidence of benefit from routine stenting of jaundiced patients before resection. Surgical palliation for biliary obstruction should be primarily considered in patients who fail endoscopic or percutaneous biliary decompression or who develop gastroduodenal obstruction. It is also indicated for patients with good performance status and expected survival of over 6 months. Surgical decompression of biliary tree should be made with a choledochojejunostomy whenever feasible, associated to a gastroduodenal bypass.

KEY WORDS: Obstructive jaundice, Palliative treatment, Pancreatic cancer.

Introduzione

L'adenocarcinoma pancreatico costituisce la quinta causa di morte per neoplasia nei paesi occidentali¹. Nonostante i progressi raggiunti in ambito diagnostico e terapeutico, la percentuale di pazienti candidati ad un intervento chirurgico di resezione resta del 15-20%, e la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a resezione è del 10-15%^{2,3}. Pertanto, per la maggior parte dei pazienti affetti da carcinoma pancreatico, la palliazione dei sintomi costituisce l'unico trattamento proponibile. Approssimativamente 3/4 delle neoplasie esocrine del pancreas originano dalla testa dell'organo, quindi il 65-75% dei pazienti presenta sintomi correlati all'ittero secondario all'ostruzione del coledoco intrapancreatico^{4,5}. La colestasi da ostruzione biliare produce inevitabilmente conseguenze fisiopatologiche quali le alterazioni funzionali del fegato (deficit della coagulazione e sintesi proteica), difetti dell'assorbimen-

to dei grassi e delle vitamine liposolubili⁶, stati di immunodepressione⁷, endotossinemia⁸. Se non trattata, l'ostruzione biliare provoca colangite e progressiva insufficienza epatica⁴: la decompressione dell'albero biliare è quindi necessaria e tempestiva per una migliore qualità di vita dei pazienti⁹. Nella nostra esperienza maturata in oltre vent'anni, su un totale di 786 pazienti osservati per carcinoma pancreatico (65% dei quali si presentavano itterici), solo 187 (24%) sono stati sottoposti ad un intervento resettivo; per la stragrande maggioranza dei pazienti la terapia si è limitata al trattamento dei sintomi (Tab. I). Se dividiamo il periodo di osservazione in due decenni distinti, possiamo però notare come negli ultimi dieci anni vi sia stato un incremento della percentuale di interventi resettivi (passati dal 18% al 33%), la quasi scomparsa di interventi esplorativi (grazie soprattutto allo sviluppo delle tecniche diagnostiche) ed al notevole aumento della quota di pazienti non operati (Fig. 1), grazie alla disponibilità di tecniche non chirurgiche in grado di risolvere la sintomatologia clinica.

Tutto questo presuppone ovviamente dei criteri ben precisi di stadiazione e selezione dei pazienti, in grado di offrire il miglior trattamento possibile. Premesso che la resezione, quando possibile, resta la terapia di scelta per le neoplasie pancreatiche o periampollari, per i casi non

Pervenuto in Redazione Giugno 2006. Accettato per la pubblicazione Gennaio 2007.

Per la corrispondenza: Dr. Cosimo Sperti, Clinica Chirurgica IV, Istituto Oncologico Veneto, Via Giustiniani 2, 35128 Padova (e-mail: csperti@libero.it).

TABELLA I – Confronto prospettico tra trattamento endoscopico ed intervento chirurgico in tre serie di pazienti con ittero ostruttivo riportate in letteratura.

	Shepherd ⁽²³⁾		Andersen ⁽²⁴⁾		Smith ⁽²⁵⁾	
	EBS	Bypass	EBS	Bypass	EBS	Bypass
Tipo di stent o di trattamento	EBS	Bypass	EBS	Bypass	EBS	Bypass
N° di pazienti	23	25	25	25	101	100
Successo della procedura (%)	80	92	96	8	94	93
Morbilità (%)	30	56	36	20	30	58
Mortalità (%)	9	20	20	24	8	15
Degenza media (gg)	5	13	26	27	19	26
Recidiva dell'ittero (%)	30	0	0	0	36	2
Ostruzione duodenale (%)	9	4	0	0	17	7
Sopravvivenza mediana (settimane)	22	18	12	14	21	26

EBS = Drenaggio biliare endoscopico

rescabiii la scelta delle metodiche di palliazione deve ricadere, a parità di risultato, sul trattamento meno invasivo e gravato da minori tassi di morbilità e mortalità. Pertanto il trattamento dell'ittero ostruttivo può essere eseguito con: a) posizionamento di stent biliare per via endoscopica; b) posizionamento di stent biliare per via percutanea; c) bypass biliodigestivo per via laparotomica; d) bypass biliodigestivo per via laparoscopica. Esistono ancora oggi problematiche aperte e controversie non risolte su alcuni punti focali del trattamento dell'ittero neoplastico. Essi sono: a) la necessità o meno del drenaggio biliare preoperatorio; b) quale tipo di drenaggio biliare, endoscopico o radiologico; c) quale tipo di stent, plastico o metallico; d) quale tipo di palliazione, chirurgica o non chirurgica.

Drenaggio biliare preoperatorio

Il concetto di drenaggio della via biliare come atto propeudeutico all'intervento di resezione pancreatica risale a

Whipple¹⁰ che nel 1935 eseguì una duodenocefalopancreasectomia in due tempi per un carcinoma dell'ampolla di Vater, al fine di migliorare la funzionalità epatica compromessa dall'ittero. Con l'introduzione negli anni settanta del drenaggio epatico percutaneo e successivamente di quello endoscopico, la detensione dell'albero biliare preoperatoria ha conosciuto un discreto sviluppo, anche in considerazione della proibitiva percentuale di mortalità e morbilità operatorie post-duodenocefalopancreasectomia registrate in quegli anni. I primi studi retrospettivi e randomizzati sembrarono dimostrare una significativa riduzione delle complicanze postoperatorie e della mortalità nei pazienti sottoposti a resezione pancreatica^{11,12}.

Successivamente però, soprattutto negli anni novanta, alla luce di una serie di complicanze postoperatorie particolarmente frequenti proprio nei pazienti itterici (ascesso intraddominale, fistole biliari, infezioni della ferita chirurgica) numerosi studi prospettici randomizzati hanno imputato all'impiego routinario del drenaggio biliare preoperatorio non soltanto una maggiore morbilità ma

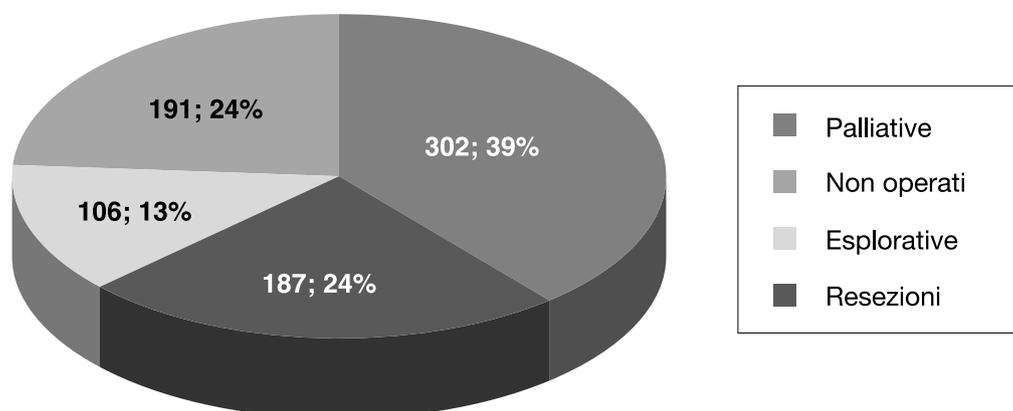


Fig. 1: Casistica personale. Tipi di trattamento in 786 pazienti con carcinoma pancreatico.

anche un aumento della mortalità operatoria^{13,15}. In una recente metanalisi della letteratura¹⁶ su un totale di circa 300 pazienti riportati in 5 studi prospettici randomizzati, non si è registrata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di morbilità, mortalità e degenza postoperatoria fra i pazienti sottoposti o meno a drenaggio biliare preoperatorio. Gli stessi risultati sono stati ottenuti valutando gli effetti del drenaggio biliare sulla mortalità e morbilità operatoria dopo chirurgia resettiva o palliativa in 1728 pazienti (la maggior parte sottoposti a drenaggio biliare endoscopico) inclusi in 2 studi prospettici randomizzati e 8 retrospettivi. Infine in un'altra metanalisi, Saleh et al.¹⁷ non riportano alcuna differenza significativa sulla mortalità e morbilità operatoria dopo chirurgia resettiva in 749 pazienti (337 dei quali sottoposti a drenaggio biliare endoscopico) inclusi in 2 studi prospettici randomizzati e 4 retrospettivi. In definitiva alla luce dei dati riportati in letteratura e della nostra esperienza, non vi è alcuna evidenza di effetti positivi o negativi da parte del drenaggio biliare preoperatorio sul decorso postchirurgico dei pazienti con carcinoma pancreatico¹⁷. Tali risultati non giustificano quindi l'uso routinario¹⁶ o la necessità del drenaggio biliare preoperatorio nelle ostruzioni biliari basse¹⁸. Vi sono però delle situazioni cliniche in cui il drenaggio biliare preoperatorio può rendersi necessario:

- un lungo periodo di stadiazione preoperatoria o di attesa per l'intervento chirurgico;
- inserimento del paziente in un protocollo di radio e/o chemioterapia neoadiuvante per malattia potenzialmente resecabile;
- eccezionalmente per risolvere o palliare i sintomi (colangite, prurito, ecc.).

Tuttavia, il posizionamento di un drenaggio biliare preoperatorio è ancora frequente, nonostante il ridimensionamento in questi anni della ERCP diagnostica. Questo in parte dipende dal fatto che non sempre il chirurgo è chiamato ad intervenire nel processo di stadiazione della malattia, che sempre più spesso è invece appannaggio dei gastroenterologi. È fondamentale quindi una rapida e accurata stadiazione della neoplasia (TAC spirale, RMN, PET, ecc.) per il corretto e tempestivo trattamento del paziente.

Tipo di drenaggio.

Sebbene vi siano pochi studi clinici randomizzati che supportino l'efficacia del drenaggio biliare endoscopico (EBD) rispetto al drenaggio percutaneo (PTBD) o chirurgico (SB), il primo ha assunto un ruolo sempre più importante ed è attualmente considerato l'opzione di prima scelta nel trattamento palliativo delle ostruzioni biliari neoplastiche²⁰. Il drenaggio biliare endoscopico presenta un minor rischio di complicanze legate alla procedura, permette di eseguire prelievi biotipici o brushing per l'esame istologico, consente un drenaggio biliare interno fin dall'inizio. Speer et al.²¹ in uno studio randomizzato su

75 pazienti con ostruzione biliare maligna, riportano una migliore efficacia dell'EBD nel ridurre l'ittero (81% vs 60%) rispetto al PTBD ed una ridotta mortalità a 30 giorni (15% vs 33%) rispetto alla PTBD. L'alta mortalità operatoria dopo PTBD era dovuta a complicanze come l'emorragia o la perdita biliare dopo puntura epatica. Il drenaggio biliare percutaneo radiologico è indicato nel caso di insuccesso della via endoscopica o per ostruzione dello stesso. In alcuni casi di insuccesso endoscopico, alcuni Autori ricorrono alla via combinata, endoscopica e percutanea. Gli stent biliari comunemente in uso si dividono sostanzialmente in 2 tipi, in base al materiale di composizione: plastici (polietilene) o metallici. Fin dalla loro introduzione, gli stent di plastica sono stati i più usati per la facilità di inserzione ed il basso costo.

L'inconveniente più importante per lo stent di plastica è la maggiore frequenza di ostruzione del lume (in genere entro 34 mesi) con colangite e necessità di ulteriori ricoveri per la rimozione e la sostituzione dello stesso. Lo stent metallico è sicuramente più costoso, ma meno esposto alla ostruzione del lume (in media 68 mesi), anche se è riportato un maggior rischio di "ingrowth" tumorale dentro le maglie dello stent e difficoltà alla rimozione o riposizionamento dello stesso. Secondo alcuni Autori²² l'utilizzo iniziale di uno stent metallico sembra più vantaggioso ("cost effective") evitando successivi interventi di sostituzione. In ogni caso il tipo di stent non sembra influenzare la sopravvivenza a distanza, per cui la qualità di vita offerta ai pazienti ed il costo della procedura sono i parametri essenziali che ne guidano la scelta. Pertanto uno stent di plastica è indicato nei pazienti con malattia metastatica o comorbilità e aspettanza di vita inferiore ai 6 mesi, in pazienti in attesa di intervento chirurgico, e nei pazienti candidati a trattamento chemioradiante neoadiuvante che necessitano di risolvere una ostruzione biliare. Lo stent metallico è indicato nei pazienti con malattia localmente avanzata e con aspettanza di vita superiore ai 6 mesi. In ogni caso, la scelta della via di posizionamento e del tipo di drenaggio dipende non solo da fattori clinici, ma anche dalla disponibilità di risorse ed esperienza locale.

Palliazione chirurgica vs non chirurgica

Molti Autori ritengono che il posizionamento di un drenaggio biliare endoscopico o radiologico è efficace nel risolvere l'ittero, senza presentare i problemi di morbilità e mortalità associate al bypass chirurgico²³⁻²⁵. In Tabella I sono riportati i risultati di tre studi prospettici di confronto tra stent endoscopico ed intervento chirurgico: è da notare come la mortalità chirurgica sia inaccettabilmente elevata in tutti gli studi (15-20%) contro gli standard attuali inferiori al 10% ed eccezionalmente in centri ad alta specializzazione, dello 0%. Anche nella nostra esperienza la morbilità e la mortalità per intervento chirurgico palliativo sono passate dal 29% e 15% degli anni

TABELLA II – Risultati dei by pass biliare e duodenale laparoscopico in tre studi prospettici pubblicati in letteratura.

	Rhodes ⁽²⁹⁾	Rothlin ⁽³⁰⁾	Kurianskiy ⁽³¹⁾
Successo	94	100	100
Durata media (m)	75	129	89
Morbilità (%)	12.5	7	33
Degenza media (gg)	4	9.4	6.4
Ittero/colangite (%)	0	NR	NR
Ostruzione duodenale (%)	NR	NR	17
Sopravvivenza	201	NR	85

NR= non riportato

1980-1992 al 15% e 2% degli anni 1993-2003 (Fig. 2). Inoltre la definizione dello stadio della malattia è piuttosto impreciso, la durata complessiva della ospedalizzazione dal momento del trattamento al decesso del paziente, è alquanto variabile. La recidiva dell'ittero è alta per i pazienti sottoposti a posizionamento di stent endoscopico, mentre è praticamente nullo dopo intervento chirurgico, ed è più alta l'incidenza di ostruzione duodenale per il gruppo trattato con palliazione non chirurgica. In definitiva la mortalità a 30 giorni e la sopravvivenza a distanza sono sovrapponibili nei due gruppi di pazienti. I vantaggi dello stent endoscopico sono la minor incidenza di complicanze a breve termine e la rapidità del trattamento. Migliori i risultati a lungo termine per il bypass chirurgico per cui attualmente la chirurgia è indicata nei pazienti con buon performance status, nel dubbio di malattia resecabile o localmente avanzata, con una speranza di vita superiore a 6 mesi²⁰.

Quale bypass biliare? Bypass isolato o associato alla gastroenteroanastomosi?

La prima ampia revisione critica del trattamento chirurgico del carcinoma pancreatico non resecabile risale al 1982²⁶. In quella revisione veniva consigliata una derivazione biliodigestiva sulla via biliare principale piuttosto che sulla colecisti in tutti i pazienti in cui fosse prevista una "prolungata" sopravvivenza. Per quanto riguarda l'associazione con la gastroenteroanastomosi, essa avrebbe dovuto essere eseguita in tutti i pazienti affetti da carcinoma pancreatico con una speranza di vita appena superiore a qualche settimana. La recidiva dell'ittero o una colangite sono riportati nel 20% dei pazienti sottoposti a colecistodigiunostomia²⁷. Urbach et al.²⁸ hanno esaminato retrospettivamente una serie di 1919 pazienti sottoposti a bypass chirurgico: i 945 pazienti operati di colecistodigiunostomia hanno presentato un rischio 4,4 volte maggiore di reinterventi sulle vie biliari. Inoltre in tutti i pazienti trattati con bypass chirurgico veniva raccomandata una gastroenteroanastomosi. Benché esistano dati

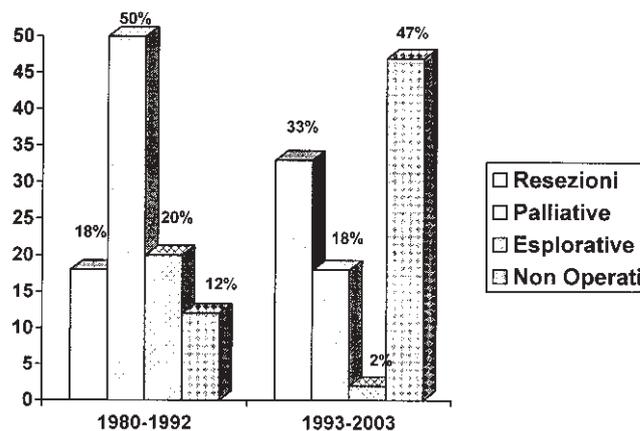


Fig. 2: Casistica Personale: Trattamento dei pazienti con carcinoma pancreatico nei due periodi di osservazione.

contrastanti sull'aumento della morbilità e mortalità perioperatorie a seguito della esecuzione di una doppia derivazione profilattica, si può concludere che esiste una sufficiente evidenza per affermare che la doppia derivazione dovrebbe essere eseguita routinariamente.

Chirurgia laparoscopica

Il progressivo sviluppo della chirurgia laparoscopica ha posto il problema di un suo possibile utilizzo nella palliazione del carcinoma pancreatico. I risultati riportati (Tab. II)²⁹⁻³¹ dimostrano una elevata percentuale di successo, un basso tasso di complicanze (7-33%) ed una breve degenza postoperatoria (4-9,4 giorni). In ogni caso, come in chirurgia aperta, l'epaticodigiunostomia è da preferire, anche se più difficile tecnicamente, alla colecistodigiunostomia. Bisogna però considerare che le casistiche riportate sono poco numerose, mancano ovviamente studi prospettici randomizzati. Il ruolo della chirurgia laparoscopica è quindi ancora da definire, ma essa sembra presentare gli stessi limiti e vantaggi della chirurgia aperta³².

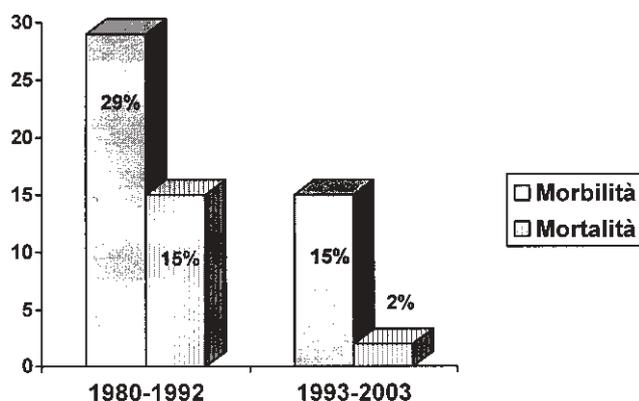


Fig. 3: Casistica Personale: variazione dei tasso di morbilità e mortalità dopo by pass nei due periodi di osservazione.

Conclusioni

Il trattamento del carcinoma pancreatico non resecabile è abitualmente considerato relativamente semplice ed alla portata di qualsiasi reparto medico o chirurgico. La realtà invece si scontra con una inadeguata esperienza nella scelta del trattamento che a parità di efficacia, garantisca il rischio più basso, ed alla carente disponibilità di una adeguata preparazione per la applicazione di metodiche alternative a quelle chirurgiche. Pertanto nell'ottica della "evidence based medicine" si riportano qui di seguito alcune fondamentali raccomandazioni nel trattamento dell'ittero ostruttivo da neoplasia periampollare recentemente pubblicati dalle società inglesi di Gastroenterologia, Chirurgia, Radiologia ed Anatomia Patologica³³. Tali raccomandazioni sono derivate da una attenta analisi della letteratura internazionale e caratterizzate da gradi di evidenza che ne sostengono l'importanza, basate su:

- grado A, almeno uno studio randomizzato, controllato;
- grado B, studi clinici ben condotti, ma non randomizzati o controllati;
- grado C, opinioni di esperti nel campo, non supportati da studi clinici di qualità.

Drenaggio preoperatorio:

- Se si opta per un drenaggio preoperatorio, usare uno stent di plastica per via endoscopica. Non usare uno stent metallico (grado C).
- Non c'è evidenza di un beneficio del drenaggio biliare preoperatorio di routine. Tuttavia, se l'intervento chirurgico è ritardato per più di 10 giorni, è ragionevole procedere al posizionamento di un drenaggio interno e rimandare l'intervento per 3-6 settimane per ottenere la completa risoluzione dell'ittero (grado C).

Inserzione di stent:

- Lo stent endoscopico è da preferire a quello percutaneo (grado A).
- Lo stent metallico per via percutanea o la via combinata radiologica/endoscopica è indicata dopo il fallimento endoscopico (grado B).
- Sia lo stent di plastica che di metallo sono efficaci nel trattamento dell'ostruzione biliare. La scelta dipende dai parametri clinici, dalla disponibilità di risorse e dalla esperienza locale (grado C).

Stent o palliazione chirurgica:

- La maggior parte dei pazienti con ittero ostruttivo può essere adeguatamente trattato con posizionamento di uno stent di plastica; il drenaggio chirurgico è da preferire nei pazienti con aspettanza di vita superiore ai 6 mesi (grado A).
- L'ostruzione duodenale dovrebbe essere trattata chirurgicamente (grado C) ed il bypass duodenale dovrebbe essere associato alla chirurgia dell'ostruzione biliare (grado B).
- Il bypass biliare dovrebbe essere confezionato con la via biliare principale piuttosto che con la colecisti (grado B).

Riassunto

I pazienti affetti da carcinoma pancreatico spesso presentano al momento della diagnosi una malattia avanzata, tale da rendere improponibile una terapia chirurgica curativa. La terapia palliativa in questi pazienti è finalizzata a risolvere soprattutto l'ostruzione biliare. Le modalità di terapia palliativa comprendono approcci chirurgici o non chirurgici. L'ostruzione biliare viene spesso trattata inizialmente con il posizionamento di uno stent biliare (plastico o di metallo) per via endoscopica, ricorrendo alla via percutanea in caso di fallimento della via endoscopica. Entrambi gli stent garantiscono una risoluzione iniziale dell'ostruzione biliare; tuttavia gli stent di plastica presentano una alta incidenza di occlusione e dovrebbero essere riservati ai pazienti con bassa aspettanza di vita. Gli stent di metallo sono più costosi, ma nel complesso risultano essere più economici nei pazienti con aspettanza di vita superiore ai 6 mesi. Non vi è evidenza di un beneficio del drenaggio biliare preoperatorio di routine. La terapia chirurgica palliativa dell'ostruzione biliare dovrebbe essere presa in considerazione nel caso di fallimento della procedura endoscopica o percutanea e nei pazienti che manifestano una ostruzione gastroduodenale. È altresì indicata nei pazienti con buon performance status e con aspettanza di vita superiore ai 6 mesi. La chirurgia palliativa dovrebbe consistere nella decompressione delle vie biliari mediante coledocodigiunostomia, quando possibile, associata al bypass gastroduodenale.

Bibliografia

- 1) Thomson BNJ, Parks RW: *Palliation of pancreatic neoplasms*. Min Chir, 2004; 59:113-22.
- 2) Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S: *Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas*. Br J Surg, 1996; 83:625-31.
- 3) Sener SF, Frengen A, Menck HR, Winchester DP: *Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the the National Cancer database*. J Am Coli Surg, 1999; 189:17.
- 4) House MG, Choti MA: *Palliative therapy for pancreatic biliary cancer*. Surg Clin N Am, 2005; 85:359-71.
- 5) Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Huang JJ, Pitt HA, Yeo CJ: *Surgical Palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s*. J Am Coli Surg, 1999; 188:658-69.
- 6) Swenath WD, Levels JHM, Oude Elferink RP: *Endotoxin induced mortality in bile ductligated rats after administration of reconstituted highdensity lipoprotein*. Hepatology, 2000; 32: 1289-299.
- 7) Clements WD, Mc Caigue M, Erwin P: *Biliary decompression promotes Kuppfer cell recovery in obstructive jaundice*. GUT, 1996; 38: 925-31.
- 8) Kimmings AN, Van Deventer SJH, Obertop H, Raws EA, Huibregtse K, Gourn DJ: *Endotoxin cytokines and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage*. GUT, 2000; 46: 725-31.

- 9) Abraham NI, Barkun JS, Barkun AN: *Palliation of malignant obstruction: A prospective trial examining impact on quality of life.* Gastrointest Endosc, 2002; 56: 835-41.
- 10) Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR: *Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater.* Ann Surg, 1935; 102:763-79.
- 11) Lygidakis NJ, Van der Heyde MN, Lubbers MJ: *Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma.* Acta Chir Scand, 1987; 153: 665-68.
- 12) Nakayama T, Ikeda A, Okuda K: *Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract: Technique and results in 104 cases.* Gastroenterology 1978; 74: 554-59.
- 13) Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF: *Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy.* Ann Surg, 1999; 230:131-42.
- 14) Karsten TM, Allema JH, Reinders M, Van Gulik TM, de Wit LT, Veerbeek PCM et al.: *Preoperative biliary drainage, colonisation of bile and postoperative complications in patients with tumors of the pancreatic head. A retrospective analysis of 241 consecutive patients.* Eur J Surg, 1996; 162: 881-88.
- 15) Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, Harrison LE, Blumgart LH, Brennan MF: *A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreaticoduodenectomy.* Arch Surg, 1998; 133: 149-54.
- 16) Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJA, Obertop H, Gouma DJ: *A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice.* Ann Surg, 2002; 236:17-27.
- 17) Saleh MMA, Norregaard P, Jorgensen HL, Andersen PK, Matzen P: *Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: A metaanalysis of the effect on morbidity and mortality.* Gastrointest Endosc, 2002; 56: 529-34.
- 18) Takada T. *Is preoperative biliary drainage necessary according to evidencebased medicine?* J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001; 8:58-64.
- 19) Lillemoe KR: *Preoperative biliary drainage and surgical outcome.* Ann Surg, 1999; 230:143-44.
- 20) Hammastrom LE: *Role of palliative endoscopic drainage in patients with malignant biliary obstruction.* Dig Surg, 2005; 72: 295-05.
- 21) Speer AG, Cotton PB, Russeli RL, et al: *Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice.* Lancet, 1987; 2:57-62.
- 22) Arguedas MR, Hendebert GH, Stinnett AA, Wilcox CM: *Biliary stents in malignant obstructive jaundice due to pancreatic carcinoma: A costeffectiveness analysis.* Am J Gastroenterol, 2002; 97:898-04.
- 23) Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, ColinJones D: *Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: A randomized trial.* Br J Surg, 1998; 75:1166-168.
- 24) Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P: *Randomized trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice.* GUT, 1989; 30:1132-135.
- 25) Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB: *Randomized trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction.* Lancet, 1994; 344:1655-660.
- 26) Sarr MG, Cameron JC: *Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas.* Surgery, 1982; 91:123-33.
- 27) Watanapa P, Williamson RCN: *Surgical alliation for pancreatic cancer: Developments during the past two decades.* Br J Surg, 1992; 70:820.
- 28) Urbach DR, Bell CM, Swanstrom LI, Hansen PD: *Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer.* Ann Surg, 2003; 237:86-93.
- 29) Rhodes M, Nathanson L, Fielding G: *Laparoscopic biliary and gastric bypass: A useful adjunct in the treatment of carcinoma of the pancreas.* GUT, 1995; 36:778-80.
- 30) Rothlin M, Schob O, Wber M: *Laparoscopic gastro and hepaticojejunostomy for palliation of pancreatic cancer: A case controlled study.* Surg Endosc, 1999; 13:1065-69.
- 31) Kuriansky J, Saenz A, Astudillo E, Cardona V, Fernandez Cruz L: *Simultaneous laparoscopic biliary and retrocolic gastric bypass in patients with unresectable carcinoma of the pancreas.* Surg endosc, 2000; 14:179-81.
- 32) Date RS, Siriwardena AK: *Laparoscopic biliary bypass and current management alghoritms for the palliation of malignant obstructive jaundice.* Ann Surg Oncol, 2004; 11:815-17.