

ARTICLE ORIGINAL

INFLUENCE DE LA FISTULE PANCRÉATIQUE ET DE L'HÉMORRAGIE POST-OPÉATOIRE SUR LA MORTALITÉ APRÈS DUODÉNO-PANCRÉATECTOMIE CÉPHALIQUE (DPC).

EVALUATION OF PANCREATIC FISTULA, BLEEDING AND REOPERATION IMPACT ON POST CEPHALIC DUODENOPANCREATECTOMY PATIENTS' MORTALITY

KG SORO¹¹, R LEBEAU², ZA BENCHELLAL¹, A FEHRI¹, K KRAFT¹, N HUTEN¹

11 - Service : Chirurgie Générale, Digestive et Endocrinienne, Unité C

CHRU Hôpital Trousseau Tours (France) – Service de Chirurgie Générale et Digestive CHU de Yopougon (Abidjan-Côte d'Ivoire)

1 - Service : Chirurgie Générale, Digestive et Endocrinienne, Unité C CHRU Hôpital Trousseau Tours-France

2 – Service de Chirurgie Viscérale et Digestive CHU de Bouaké (Côte d'Ivoire) – Service de Chirurgie Digestive et de l'Urgence Hôpital Albert Michallon de Grenoble

RÉSUMÉ

Objectif : L'étude avait pour objectif d'évaluer l'influence de la fistule pancréatique, de l'hémorragie post-opératoire et des reinterventions qu'elles entraînent sur la mortalité après duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC).

Patients et méthodes : L'étude avait inclus de façon retrospective et prospective, sur une période de 6 ans, 82 patients (60 hommes et 22 femmes) ayant eu une DPC pour tumeur maligne ou bénigne. Les aspects cliniques et opératoires ont été pris en compte pour l'étude de la morbidité et de la mortalité.

Résultats : Le taux de complication était de 43,9% parmi lesquelles 18,3% de fistules pancréatiques et 18,3% d'hémorragie post-opératoire. Les infections incluant les abcès profonds et pariétaux représentaient 21,9%. Ces complications ont nécessité une reintervention dans 22% des cas (n=18). En analyse uni-variée, la fibrose pancréatique était un facteur protecteur contre la fistule pancréatique (p = 0,03). En analyse multi-variée, la fibrose était un facteur protecteur tandis qu'une durée opératoire supérieure à 310 minutes était un facteur de risque (p = 0,026). La fistule pancréatique, l'hémorragie post-opératoire et la reintervention étaient des facteurs de risque de survenue de décès (p=0,019 p=0,002 et p<0,001).

Conclusion : L'association d'une fistule pancréatique et d'une hémorragie augmente la mortalité des DPC lorsqu'elle nécessite une reintervention.

Mots clés : Fistule pancréatique, Hémorragie, Réintervention, Duodeno-pancréatectomie céphalique

SUMMARY

Objective: The study aimed to evaluate the impact of pancreatic fistula, post-operative bleeding and reintervention on cephalic duodenopancreatectomy mortality.

Patients and methods: The study had included retro and prospectively, over a 6 years period, 82 patients (60 males and 22 females) who underwent a duodenopancreatectomy for malignant or benign tumour. The clinical and operative aspects were taken into account for the morbidity and the mortality study.

Results: The overall complication rate was 43.9 % among which 18.3 % of pancreatic fistulas and 18.3 % of post-operative bleeding. The infections including parietal and deep abscesses, and operation out-site represented 21.9%. In 22% (n=18) of the cases a reintervention was performed. In univariate analysis, pancreatic fibrosis was a protective factor against pancreatic fistula (p = 0.03). In multivariate analysis, fibrosis was a protective factor and an operation duration superior to 310 minutes was a facilitating factor (p = 0.026). Pancreatic fistula, post-operative bleeding and reintervention were worst predictive factors of post-operative death (p=0.019 p=0.002 and p<0.001).

Conclusion: Pancreatic fistula associated to post-operative haemorrhage worsen cephalic pancreaticoduodenectomy mortality when a reintervention is necessary.

Keywords: Pancreatic fistula, Haemorrhage, Reoperation, cephalic pancreaticoduodenectomy

Tirés à part:

Soro Kountele Gona

E-mail: kountelegona@hotmail.com

INTRODUCTION

La duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) est le traitement de référence des tumeurs malignes et parfois bénignes de la région duodénopancréatique [1,2]. Malgré les progrès de la chirurgie du pancréas et de la réanimation post-opératoire, la morbidité de la DPC, qu'elle soit réalisée pour tumeur maligne ou bénigne est élevée comprise entre 16% et 50% [3]. Cette morbidité est dominée par la fistule pancréatique et l'hémorragie qui imposent parfois des reinterventions [4]. Notre objectif était d'analyser les facteurs de risque de survenue de la fistule pancréatique et de l'hémorragie post-opératoire, mais aussi l'influence de ces 2 paramètres et des reinterventions qu'elles entraînent sur la mortalité après DPC.

PATIENTS ET MÉTHODES

L'étude était rétrospective de Janvier 2003 à Décembre 2006 et prospective de Janvier 2007 à Mars 2009. Elle avait colligé tous les dossiers des patients qui avaient eu une DPC pour tumeurs malignes (n=70) et bénignes (n=12). Les lésions malignes étaient des tumeurs endocrines (n=2) et des adénocarcinomes (n=68) parmi lesquels six tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) dégénérés. Ces ADK étaient d'origine pancréatique (n=44), duodénale (n=7) et biliaire (n=4) ; dans 15 cas ces ADK étaient développés aux dépens de l'ampoule de Vater. Les tumeurs bénignes étaient d'origine pancréatique (6 TIPMP et 2 Pancréatites chroniques calcifiantes), et développées aux dépens de l'ampoule de Vater (n=4). La tumeur mesurait en moyenne 31 mm de diamètre (extrêmes 10 et 80 mm). L'examen histologique de la pièce de pancréatectomie révélait aussi une fibrose pancréatique (n=39 : 47,6%) et une pancréatite chronique (n=49 59,8%). Pour chaque patient les caractéristiques épidémiologiques diagnostiques, thérapeutiques et les suites opératoires ont été relevées. Nous avons inclus 82 patients (60 hommes - 73,2% et 22 femmes - 26,8%) d'âge moyen de 63,70 ans $\pm$ 11,14 ans (extrêmes 22 et 80 ans). Trente deux patients avaient un âge inférieur ou égal à 65 ans. On notait 24,4% (n=20) de patients diabétiques, 46,3% (n=40) de patients qui avaient une hypertension artérielle (HTA), 17,1% (n=14) de patients avec une intoxication alcoolique, 35,4% (n=29) de patients avec une intoxication tabagique, 30,5% (n=25) de patients avaient un antécédent cardiaque, 18,3% (n=15) de patients qui faisaient l'objet d'un traitement anticoagulant, 31,7% (n=26) de patients avaient une dyslipidémie. L'indice de masse corporelle (IMC) était supérieur ou égal à 25 chez 34 patients (41,5%), un amaigrissement de plus de 10 kg était observé chez 29 patients (35,4%). Chez 27 patients (32,9%) la protidémie était inférieure

à 65g/l. Concernant le score ASA (american society of anesthesiology), 12 patients (14,6%) étaient ASA I, 57 patients (69,5%) ASA II et 13 patients (15,8%) ASA III. Les caractéristiques des patients sont représentées dans le Tableau I.

Tableau I : Répartition des patients en fonction de leurs caractéristiques. Les effectifs et les pourcentages sont représentés pour certaines caractéristiques et la moyenne accompagnée de son écart type pour les autres.

	Effectifs	%	Moyennes + Ecart-type
Caractéristiques épidémiologiques			
Sexe (H/F)	60 / 22	73,2 / 26,8	
Age			63,70 (11,14)
IMC			24,56 (3,62)
HTA (O/N)	38 / 44	46,3 / 53,7	
Dyslipidémie (O/N)	26 / 56	68,3 / 31,7	
Diabète (O/N)	20 / 62	24,4 / 75,6	
Alcool (O/N)	14 / 68	17,1 / 82,9	
Tabac (O/N)	29 / 53	35,4 / 64,6	
Pancréatite chronique (O/N)	49 / 33	59,8 / 40,2	
Traitement anticoagulant (O/N)	15 / 67	18,3 / 81,7	
Caractéristiques cliniques			
Perte pondérale			4,8 (6,12)
Protidémie pré opératoire			66,20 (7,97)
Ictère (O/N)	57 / 25	69,5 / 30,5	
Diagnostic d'organe			
Ampoule	18	22	
Cholécystique	5	6,1	
Duodénum	7	8,5	
Tête du pancréas	52	63,4	
Nature de la tumeur (malign/bénin)	70 / 12	85,4 / 14,6	
Fibrose pancréatique (O/N)	39 / 43	47,6 / 52,4	
Score ASA (I-II-III-IV)	12/57/13	14,63/69,5 / 15,85	
Aspects thérapeutiques			
Drainage biliaire pré op (O/N)	4 / 78	4,9 / 95,1	
Chimiothérapie néo-adjuvante (O/N)	2 / 80	2,4 / 97,6	
Somatostatine per opératoire (O/N)	47 / 35	57,3 / 42,7	
Transfusion (O/N)	42 / 40	51,2 / 48,8	
Réssection vasculaire (O/N)	6 / 76	7,3 / 92,7	
Type d'anastomose (PG vs PJ)	52 / 30	63,4 / 36,6	
Durée opératoire (minute) (=310>)	35 / 47	42,7 / 57,3	

Sur la tranche pancréatique, une anastomose pancréatico-gastrique était réalisée dans 63,4% des cas (n=52) et dans les 36,6% (n=30) de cas restants l'anastomose était pancréatico-jéjunale. Chez 6 patients (7,3%) une résection vasculaire était associée à la DPC parmi lesquelles 3 résections artérielles [artère hépatique commune (n=2), artère splénique (n=1)], 3 résections veineuses [veine cave inférieure (n=1), veine porte (n=1), veine mésentérique supérieure (n=1)]. La sandostatine était administrée en per-opératoire à 47 patients (57,3%). Chez 42 patients (51,2%) une transfusion était réalisée en per- opératoire (n=12) ou en post-opératoire (n=30). La durée opératoire moyenne était de 518mn $\pm$ 148 minutes (extrêmes 231 et 1010 minutes).

Les complications post-opératoires suivantes étaient étudiées: la fistule pancréatique

définie par un dosage d'amylase dans le liquide de drainage supérieur à 3 fois la normale à J+3, l'hémorragie, la gastroparésie, le sepsis intra-abdominal ou pariétal et la mortalité. La mortalité post-opératoire était définie par un décès survenu au cours de la même hospitalisation ou dans les soixante jours suivant l'opération chirurgicale et dont la cause était une complication de l'intervention chirurgicale.

L'analyse statistique avait d'abord évalué les facteurs pronostiques de survenue d'une fistule pancréatique, d'une complication hémorragique puis l'impact de la fistule pancréatique, de l'hémorragie et de la réintervention sur les décès. Une analyse univariée puis multivariée a été réalisée. La significativité était retenue au seuil de $p \leq 0,05$.

RÉSULTATS

Trente six patients (43,9%) ont eu 70 complications post-opératoires. Ces complications qu'elles soient médicales ou chirurgicales étaient isolées ou associées chez un même patient. Les complications chirurgicales étaient les plus fréquentes, parmi elles la fistule pancréatique et l'hémorragie post-opératoire ont été notées chez 15 patients respectivement (18,3%). On notait aussi une fistule biliaire (n=8), une fistule gastro-jéjunale (n=6) et, des fistules colique et grélique (n=1 respectivement). Quinze patients (18,3%) ont eu des complications infectieuses parmi lesquels une péritonite, trois abcès sous-phréniques, une collection inter-anses, dix suppurations pariétales. Il était noté également trois gastroparésies, une occlusion intestinale aigue précoce et une nécrose colique.

Les complications médicales étaient : un accident vasculaire cérébral sur thrombose carotidienne, quatre diabètes post-résection pancréatique, trois décompensations de cirrhose sur le mode ascitique, deux infections urinaires et une pneumopathie.

Une réintervention a été pratiquée chez 18 patients (22%). Les indications de ces reinterventions étaient : une fistule pancréatique isolée et dix hémorragies intra-abdominales qui dans six cas compliquaient une fistule pancréatique ; les autres complications étaient, cinq abcès profond, une occlusion aigue post-opératoire et une fistule gastro-jéjunale. Le délai moyen de la réintervention était de 8 jours (extrêmes 3 et 16 jours). La durée moyenne d'hospitalisation était de 25,8 jours (extrêmes 10 et 120 jours).

La mortalité était de 8,5% (n=7). La cause du décès était un choc septique (n=3), une défaillance cardiogénique (n=2) et une hémorragie (n=2). Les décès survenaient en moyenne à J 29 (extrêmes J15 et J57). L'âge moyen des patients décédés était 69 ans (extrêmes 60 et 75 ans), le score ASA étaient respectivement de 2 (n=5) et de 3 (n=2).

En analyse uni-variée, la fibrose pancréatique était un facteur protecteur contre la fistule pancréatique ($p=0,03$). Aucun facteur n'influait de façon significative la survenue d'une fistule pancréatique. Cependant le tabagisme influait de façon non significative la survenue d'une fistule pancréatique (Tableau II). Aucun facteur n'était statistiquement associé de façon significative à la survenue de complications hémorragiques. Cependant l'intoxication alcoolique et/ou tabagique influait de façon non significative la survenue de complications hémorragiques (Tableau III). La fistule pancréatique, l'hémorragie post-opératoire et la reprise opératoire étaient associées à un risque significativement élevé de décès avec respectivement $p=0,019$ $p=0,002$ et $p<0,001$. Une résection vasculaire était associée à un risque non significatif de décès post-opératoire (Tableau IV).

En analyse multi-variée, une durée opératoire supérieure à 310 minutes était un facteur de risque de survenue de fistule pancréatique ($p=0,026$). La fibrose était un facteur protecteur contre la fistule pancréatique. Il n'y avait pas de facteur prédictif confirmé de complication hémorragique, seulement une tendance observée chez les patients avec une intoxication alcoolique.

Tableau II : Analyse des facteurs prédictifs d'une fistule pancréatique. L'Odd ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) sont représentés pour les différences significatives. La significativité « p » est admise pour les valeurs $\leq 0,05$

	Effectifs	Fistule (+)	p	OR	IC
Caractéristiques épidémiologiques					
Sexe (H/F)	60 / 22	11 / 4			
Age (<65 ans =)	32 / 50	7 / 8			
IMC (<25 >)	48 / 34	8 / 7			
HTA (O/N)	38 / 44	6 / 9			
Dyslipidémie (O/N)	26 / 56	6 / 9			
Diabète (O/N)	20 / 62	2 / 13			
Alcool (O/N)	14 / 68	3 / 12			
Tabac (O/N)	29 / 53	8 / 7	0,09		
Pancréatite chronique (O/N)	49 / 33	10 / 5			
Caractéristiques cliniques					
Perte pondérale (=5 vs >5)	53 / 29	9 / 6			
Protidémie pré opératoire (<65 vs= 65)	27 / 55	6 / 9			
Ictère (O/N)	57 / 25	10 / 5			
Nature de la tumeur (malin/benin)	70 / 12	12 / 3			
Fibrose pancréatique (O/N)	39 / 43	2 / 13	0,003	0,12	[0,03-0,57]
Score ASA (I- II vs III-IV)	69 / 13	13 / 2			
Aspects thérapeutiques					
Drainage biliaire pré op (O/N)	4 / 78	0 / 15			
Chimiothérapie néo-adjuvante (O/N)	2 / 80	1 / 14			
Somatostatine per opératoire (O/N)	47 / 35	10 / 5			
Transfusion (O/N)	42 / 40	42 / 40			
Résection vasculaire (O/N)	6 / 76	1 / 14			
Type d'anastomose (PG vs PJ)	52 / 30	8 / 7			
Durée opératoire (minute) (=310 vs >310)	35 / 47	4 / 11	0,026	2,37	[0,69-8,2]

Tableau III: Analyse des facteurs prédictifs d'une hémorragie post-opératoire. (La significativité « p » est représentée)

	Effectifs	Hémorragie (+)	p
Age (<65 ans =)	32 / 50	7 / 8	
IMC (<25>)	48 / 34	8 / 7	
Traitement anticoagulant (O/N)	15 / 67	3 / 12	
Alcool (O/N)	14 / 68	5 / 10	0,07
Tabac (O/N)	29 / 53	8 / 7	0,09
Pancréatite chronique (O/N)	49 / 33	7 / 8	
Aspects thérapeutiques			
Résection vasculaire (O/N)	6 / 62	1 / 14	
Type d'anastomose (PG vs PJ)	52 / 30	11 / 4	

Tableau IV: Analyse des facteurs associés à la mortalité opératoire. La significativité « p », L'Odd ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) sont représentés pour les différences significatives.

	Effectifs	Décès post-op (+)	p	OR	IC
Age (<65 ans=)	32 / 50	2 / 5			
IMC (<25>)	48 / 34	4 / 3			
Diabète (O/N)	20 / 62	2 / 5			
Score ASA (I et II vs III et IV)	69 / 13	6 / 1			
Résection vasculaire (O/N)	6 / 76	2 / 5			
Hémorragie post-opératoire (O/N)	15 / 67	5 / 2	0,002	16,25	[2,77-95,39]
Fistule pancréatique (O/N)	15 / 67	4 / 3	0,019	7,76	[1,52-39,52]
Reprise opératoire (O/N)	18 / 64	6 / 1	0,000	31,5	[3,47-285,77]

DISCUSSION

Cette étude confirme le rôle protecteur de la fibrose pancréatique contre la survenue de la fistule pancréatique après DPC. Elle n'a pas mis en évidence des facteurs pronostiques nouveaux de survenue de fistule ou d'hémorragie post DPC. Elle a cependant permis d'établir un lien entre la fistule pancréatique, l'hémorragie post-opératoire et la réintervention, mais aussi entre ces trois paramètres et le décès post-opératoire.

La morbidité de 43,9% s'inscrit dans la fourchette rapportée par la littérature [5]. La fistule pancréatique et l'hémorragie sont les complications les plus fréquentes. Le taux de fistule, conformément aux critères de Bassi [4], était de 18,3% dans notre étude et est conforme à celui rapporté dans la littérature qui se situe entre 2 et 20% [6]. Dans notre étude, la présence d'une fibrose pancréatique était un facteur protecteur en analyse univariée, (p=0,003). Ce fait a déjà été noté [7]. En analyse multivariée la fibrose pancréatique était également protectrice tandis que la durée opératoire supérieure à 310 minutes était un facteur de mauvais pronostic. Comme certains auteurs [8,9] nous n'avons pas trouvé de bénéfice à l'injection de d'octréotide. Dans la littérature il existe une controverse entre les auteurs qui ne trouvent pas d'avantage à l'administration d'octreotide et ceux qui en trouvent [8,9,10,11]. Nous pensons que l'injection d'octréotide devrait être restreinte à des cas bien sélectionnés [12] tels que les pancréas très mous, ou les fistules avérées. Concernant le type d'anastomose, les avis sont controversés quand à la supériorité de l'une ou l'autre des anastomoses [13,14]. A l'instar d'autres auteurs [15, 16], nous n'avons pas pu établir de différence en terme de supériorité de l'une ou l'autre de ces anastomoses dans la prévention de la fistule pancréatique. La survenue d'une fistule dépendrait donc plus de la qualité de l'anastomose que du type de montage. Il est possible que l'épaisseur de sa paroi et la richesse de sa vascularisation fassent de l'estomac l'organe de choix pour confectionner cette anastomose à haut risque de fistule. Ce risque est d'autant plus élevé que le diamètre du canal de Wirsung est inférieur à 2 mm [17,18]. En analyse multi-variée nous avons noté que l'absence de fibrose pancréatique et une durée opératoire supérieure à 310 minutes étaient des facteurs de risque de fistule pancréatique.

Les hémorragies post-pancréatectomies sont observées avec des taux variant entre 5 et 12% [19] et elles sont souvent graves. Notre étude n'a mis en évidence aucun facteur significativement associé à la survenue de complication hémorragique. Cependant la tendance aux complications hémorragiques que nous avons observée chez les patients avec une intoxication alcoolique est probablement due à une perturbation des facteurs de coagulation due à une altération du métabolisme hépatique. En post-opératoire immédiat, les complications hémorragiques sont le fait d'un défaut d'hémostase, mais à court et moyen terme elles sont dues à une érosion vasculaire. Dans ce cas l'hémorragie complique une fistule pancréatique [18]. En effet au cours des fistules pancréatiques, le suc pancréatique est susceptible d'éroder la paroi des vaisseaux et occasionner le saignement. Cela explique l'association fréquente d'une fistule et d'une hémorragie post DPC.

Cette association grève le pronostic vital des patients avec une mortalité supérieure à 50% [20].

La mortalité de notre série (7,8%) est comparable aux chiffres décrits dans la littérature [21]. Ce taux baisse avec l'expérience du chirurgien et aussi l'expertise du centre [22] : des taux de 1% ont été rapportés [5]. Ces bons résultats pourraient s'expliquer par la rigueur dans la sélection des patients à opérer. En effet l'âge médian dans notre série était de 64 ans et nos patients étaient majoritairement ASA 1 ou 2 (84,1%). Alghamdi et al [11] rapportent que l'association de complication hémorragique, de transfusion et l'absence de fibrose pancréatique sont significativement liées à la survenue de fistule pancréatique grave (grade C) à pronostic grave avec une mortalité de 38,8%. Notre étude révèle que la fistule pancréatique, l'hémorragie et la reprise opératoire sont des co-facteurs de haut

risque de décès post opératoire ($p=0,019$ $p=0,002$ et $p<0,001$ respectivement).

CONCLUSION

Nos résultats sont conformes aux données de la littérature. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence des facteurs nouveaux de risque de fistule pancréatique. Une étude incluant un nombre plus élevé de patients permettrait d'établir clairement l'influence réelle de l'intoxication alcoolique sur les complications hémorragiques. Le pronostic de ces patients était mauvais en cas de réintervention. A la lumière de cette étude et de la revue de la littérature, la qualité de la résection et la rigueur dans la confection des anastomoses sont les principaux facteurs pouvant prévenir les complications hémorragies et les fistules post DPC.

RÉFÉRENCES

- 1- Hugulier M, Barrier A, Gouillat C, Suc B, Jaeck D, Launois B. Duodénopancréatectomie pour cancer. J Chir 2008, 145: 9-15.
- 2- Sastre B. La duodénopancréatectomie céphalique. J Chir 2000, 137: 22-7.
- 3- Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT. Risk factor of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. World J Gastroenterol 2005, 11: 2456-61.
- 4- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery 2005, 138: 8-13.
- 5- Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann Surg 2006, 244: 10-5.
- 6- Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagnener V, Z'Graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. Br J Surg 2000, 87: 883-9.
- 7- Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. Anticancer Research 1991, 11: 1831-48.
- 8- Slim K, Le Borgne J. Prévention médicamenteuse des fistules pancréatiques après duodénopancréatectomie céphalique. Ann Chir 2003, 128: 175-6.
- 9- Kollmar O, Moussavian MR, Richter S, De Roi P, Maurer CA, Schilling MK. Prophylactic octreotide and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: Result of a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. EJSO 2008, 34: 868-75.
- 10- Li-Ling J, Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Surg 2001, 88: 190-9.

- 11- Alghamdi AA, Jawas AM, Hart RS. Use of octreotide for prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2007,50: 459-66.
- 12- Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, Jaques DP, Conlon KC, Brennan MF. An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2003,196:954-64.
- 13- McKay A, Mackenzie S, Sutherland FR, Bathe OF, Doig C, Dort J et al. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2006, 93: 929-36.
- 14- Rault A, Sa Cunha A, Klopfenstein D, Larroudé D, Epoy FN, Collet D et al. Pancreaticojunal anastomosis is preferable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy for long-term outcomes of pancreatic exocrine function. *J Am Coll Surg* 2005,201: 239-44.
- 15- Takada T, Yasuda H, Uchiyama K, Hasegawa H, Misu Y, Iwagaki T. Pancreatic enzyme activity after a pylorus-preserving pancreato-duodenectomy reconstructed with pancreaticogastrostomy. *Pancreas* 1995,11: 276-82.
- 16- Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) After pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Surg* 2009 197: 702-9.
- 17- Van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg* 1997,185: 18-24.
- 18- Kajiwarra T, Sakamoto Y, Morofuji N, Nara S, Esaki M, Shimada K et al. An analysis of risk factors for pancreatic fistula after panréatico duodenectomy: clinical impact of bile juice infection on day 1. *Lengenecks Arch Surg* DOI 10.1007/s00423-009-0547-z
- 19- Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM et al. Postpancreatectomy haemorrhage: Diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg* 2007, 246: 269-80.
- 20- Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, Wickremesekera S, Coldham C, Wigmore SJ et al. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: Risk factor and the importance of Sentinel Bleed. *Dig Surg* 2006, 23: 224-8.
- 21- McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME et al. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann Surg* 2007, 246: 246-53.
- 22-Tseng F et al. The learning curve in pancreatic surgery. *Surgery* 2007, 141: 456-63.