

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Vladislav Pegan

Izvešček

Rak trebušne slinavke spada med najbolj maligne in težko ozdravljive bolezni prebavil. Kirurška terapija je žal redko edina, ki lahko ozdravi bolnika. Težnje po izboljšanju prognoze bolnikov z rakom trebušne slinavke so v zadnjem desetletju doprinesle k boljšim dolgoročnim rezultatom.

Uvod

Rak trebušne slinavke k sreči ni prav pogost. V Sloveniji je njegov delež med vsemi rakavimi obolenji le 3 %. Leta 1992 je bilo v Sloveniji na novo odkritih 108 moških in 103 ženske z rakom trebušne slinavke, skupna incidenca je bila torej 211 bolnikov (1). Zdravljenje tega raka je v prvi vrsti kirurško. Kljub hitremu razvoju predvsem slikovne diagnostike, je resekcija ob postavitvi diagnoze možna le v približno 20 % (2). To pomeni, da so zgodnji simptomi povsem neznačilni. Žal pa je tudi prognoza bolnikov, kjer je resekcija še možna, skrajno neugodna. Čeprav ne poznamo etiologije raka trebušne slinavke, pa vemo, da obstajajo nekateri tako imenovani »rizični faktorji«. To so pretirano kajenje in uživanje alkohola, sladkorna bolezen in kronični pankreatitis. Kljub slabim uspehom zdravljenja raka trebušne slinavke se prognoza bolnikov počasi, a vztrajno izboljšuje. Večina poročil še vedno navaja petletno preživetje pod 10 % (3), pojavljajo pa se že tudi mnogo bolj optimistične statistike, ki navajajo celo do 25 % preživetje po operaciji (4, 5, 6). Učinkovitejše zdravljenje je rezultat večjega števila činiteljev. Žal med njimi ni na vidnejšem mestu zgodnjega odkrivanja bolezni. Marsikaj pa je bilo storjenega za čim natančnejšo zamejitev bolezni pred operacijo, izpopolnjena je bila tehnika operativnega posega, predvsem v smislu radikalnosti, močno se je zmanjšala pooperativna smrtnost, svoj delež pa so verjetno prispevali tudi uspehi z adjuvantno radiokemoterapijo.

Upoštevajoč letno incidenco bolnikov z rakom trebušne slinavke v Sloveniji in le približno 20-odstotno operabilnost tumorjev, lahko pričakujemo, da bomo letno zdravili s kirurško resekcijo 30 do 40 bolnikov. Radikalne resekcije pri raku trebušne slinavke so zahtevni posegi, ki zahtevajo tako velike izkušnje in znanje operaterja kot tudi visoko raven pooperativne terapije. Relativno majhno število teh bolnikov naj bi se torej zdravilo le na takih kirurških oddelkih, ki izpolnjujejo te pogoje. Obravnava teh bolnikov v centrih, ki so usposobljeni za zahtevnejše kirurške posege v abdominalni votlini, se odraža v močno zmanjšani pooperativni smrtnosti. O tem pričajo tudi številna poročila, ki navajajo zmanjšanje operativne smrtnosti od 30 % na manj kot 5%; to pa dosega le v specializiranih ustanovah s številnimi izkušnjami (7).

Na jesenskem srečanju slovenskih gastroenterologov na Bledu smo sprejeli priporočilo, da naj bi v Sloveniji prevzela operativno zdravljenje bolnikov z

rakom trebušne slinavke kirurški oddelek Kliničnega centra v Ljubljani in kirurški oddelek bolnišnice v Mariboru.

DIAGNOZA RAKA TREBUŠNE SLINAVKE

Zaradi pomanjkljivih dokazov o obstoju »rizičnih skupin« prebivalcev presejanje (screening) nima smisla. Da bi postavili diagnozo čim bolj zgodaj, je potrebno pazljivo prisluhniti anamnezi bolnika in učinkovito ovrednotiti simptome, ki jih navaja. Predvsem moramo biti pazljivi pri bolnikih, v starosti nad 55 let, ko se pojavnost raka trebušne slinavke značilno poveča.

Simptomi

Simptomi so odvisni od lokalizacije procesa, pojavljajo se polagoma in so v pričetku bolezni dokaj nespecifični. Pri lokalizaciji raka v glavi trebušne slinavke, kjer se pojavlja v približno 75 % (8), je bolečina osredotočena na epigastrij. Izžarevanje v hrbet pogosto pomeni, da se je maligni proces razširil v tkiva izven žleze in pomeni preraščanje solarnega pleteža, za razliko od bolečine v žlički, ki je posledica zastoja v pankreatičnih vodih. Ikterus, ki se pojavi kot posledica raka v glavi trebušne slinavke, imamo za razmeroma pozen simptom, saj nastane zaradi preraščanja malignoma v žolčevod. Z njim je povezan tudi tipljiv, malo boleč žolčnik (Courvoisier), ki skoraj nezmotljivo nakazuje maligno genezo ikterusa. Zastoj žolča v žolčniku povzroča bolečine, ki so sicer zmernejše kot pri empiemu ali hidropsu, nastalem zaradi kalkuloze. Pa vendar v večini primerov ne moremo govoriti o povsem »tihem ikterusu«, ki naj bi bil značilen za maligno zaporo žolčevoda.

Pri lokalizaciji raka v repu pankreasa so bolečine izrazitejše v levem hipohondriju, pri raku v trupu pa zgodaj izžarevajo v hrbet, kar pogosto povzroči zmotno zdravljenje »lumbaga«. Še pred pojavom bolečin se pogosto bolniki slabo počutijo in pričnejo hujšati. Izgubljajo tek in opažajo steatorejo.

Pred nastopom ikterusa s tipljivim povečanim, le zmerno bolečim žolčnikom, bomo pri kliničnem pregledu bolnika le izjemoma zatipali tumor v predelu anatomske lege trebušne slinavke. Pri zelo suhih bolnikih se nam to včasih posreči, običajno pa pri globoki palpaciji izzovemo le nelagodnost oziroma bolečino v predelu malignoma. Vedeti pa moramo, da je globoka palpacija v predelu pankreasa že fiziološko neprijetna, zaradi posrednega pritiska na retropankreatične živčne pleteže.

Hiperglikemija se pojavi kasneje v teku bolezni. Vsaka hiperamilazemija nepojasnjenega izvora mora vzbuditi sum na duktalni rak pankreasa (9).

Ob ikterusu se pojavi srbež, ki ga bolniki izredno slabo prenašajo.

Ker so simptomi v začetku bolezni neznačilni in se njihova jakost le zlagoma povečuje, preteče od začetka bolezni do operativnega zdravljenja od 6 do 12 mesecev (8).

Diagnostika

Ultrazvok služi orientaciji glede lege in velikosti patološkega procesa. S to preiskavo dobimo tudi podatke o premeru žolčevodov in pankreatičnega voda. Prikaže lahko tudi morebitne zasevke v jetrih.

Računalniška tomografija in preiskava z magnetno resonanco sta natančnejši od ultrazvočne preiskave, predvsem glede na topografsko zamejitev tumorja in odkrivanje infiltrativno povečanih bezgavk.

Tumorjev v pankreasu, ki so manjši od dveh centimetrov, slikovno diagnostične metode pogosto ne prikažejo, kar pomeni omejitev pri odkrivanju tumorjev v začetnem obdobju bolezni.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) prikaže spremembe v vodih. Lepo se prikažejo razširitve vodov, kot tudi stenoze ali celo amputacije, ki jih povzročata maligna rašča v pankreatičnem vodu in okolici.

Endoskopija zgornjih prebavil je pomemben člen v diagnostiki, ki pokaže predvsem spremembe v dvanajstniku, kot na primer zožitve in preraščanje tumorja v predelu zunaj trebušne slinavke.

Endoskopski ultrazvok (EUZ) zmore odkrivati tudi tumorje velikosti do enega centimetra, prikaže pa tudi morebitno preraščanje v področju zunaj žleze in prisotnost tumorsko infiltriranih bezgavk.

Histološka potrditev diagnoze je možna z ultrazvočno vodeno biopsijo. Pogosti so lažno negativni izvidi, ki seveda ne izključujejo prisotnosti malignoma.

Selektivna angiografija nudi informacijo o morebitnem vraščanju tumorja v velike žile, kar pa ne pomeni nujno, da se tumorja ne da odstraniti. Zelo dobrodošla je v odkrivanju žilnih različic, kar je lahko operaterju v veliko pomoč

Tumorski označevalci (markerji). Najpogostejše je določanje karbohidratnega antigena 19-9 (CA 19-9). Do 90 % bolnikov z rakom trebušne slinavke ima povišan CA 19-9, in sicer preko 37 U/l (10). Vrednost določanja tega označevalca je predvsem v ločevanju kroničnega pankreatitisa od raka pankreasa. Povišanje vrednosti CA 19-9 po radikalni operaciji napoveduje ponovitev procesa ali pojav jetrnih zasevkov.

V novejšem času priporočajo, naj operater pred načrtovano operacijo opravi diagnostično laparoskopijo, ki lahko odkrije znake inoperabilnosti, kot so zasevki po peritoneju (karcinoza) in majhne površinske jetrne metastaze.

ZDRAVLJENJE

Operativno zdravljenje z resekcijo

Resekcija tumorja trebušne slinavke je smiselna, kadar je vsaj makroskopsko mogoče odstraniti vse tumorsko tkivo (R0 ali R1 resekcija = resekcija brez rezidualnega tumorja ali mikroskopsko ugotovljenega rezidualnega tumorja). Kontraindikacijo za resekcijsko zdravljenje predstavljajo zasevki v jetrih in na potrebušnici (karcinoza peritoneja). Izključimo tudi bolnike, pri katerih bi zaradi visoke starosti in/ali spremljajočih bolezni operativno zdravljenje predstavljalo nedopustno tveganje.

Zaradi visoke pooperativne smrtnosti in skromnih dolgoročnih rezultatov so se v sedemdesetih in osemdesetih letih oglasili tako imenovani »nihilisti«, ki so odsvetovali radikalno operativno zdravljenje raka trebušne slinavke. George Crile je leta 1970 (11) napisal, da je potreboval 15 let, da je spoznal, da radikalne operacije raka pankreasa niso smiselne. Še leta 1987 podobno stališče

zagovarja tudi Gudjonson (12). Ker pa se predvsem v zadnjem desetletju pooperativna smrtnost znižuje na manj kot 5 % in se pojavljajo poročila o povečanem petletnem preživetju, prevladuje mnenje, da je radikalna kirurška terapija upravičena in potrebna, ker je to edina metoda zdravljenja, ki daje upanje na ozdravitev. Pri tumorjih, ki so manjši od 2 centimetrov, regionalne bezgavke pa niso prizadete, lahko pričakujemo petletno preživetje med 30 in 35 % (13). To so sicer skrajno dobri rezultati, ki pa nam sicer vlivajo optimizem. Danes lahko računamo že povsem realno in trezno z 10-24 % petletnim preživetjem (14).

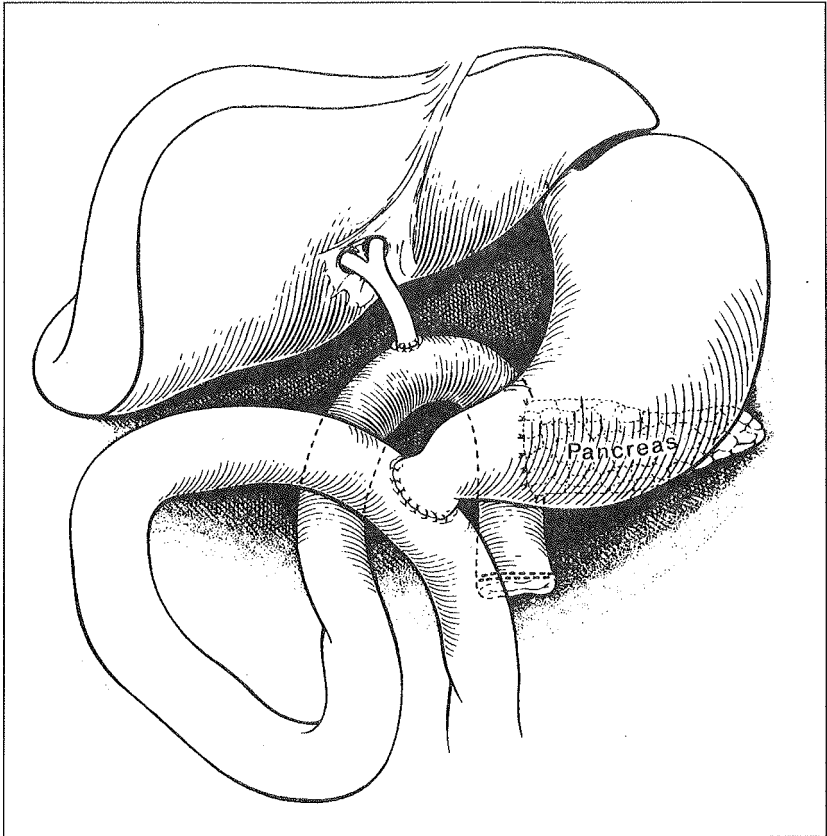
Poleg predoperativne vsestranske in natančne diagnostike, s katero skušamo ugotoviti razširjenost malignega procesa (zamejitev), je pomembna tudi predoperativna priprava bolnika. Ob upoštevanju splošnih načel predoperativne priprave je pri visoko ikteričnih bolnikih priporočljivo napraviti tako imenovano predoperativno razbremenitev sistema žolčevodov. Predvsem velja to za bolnike z razvijajočim se hepatorenalnim sindromom in za bolnike s celokupnim bilirubinom preko 200 mmol/l. Dekompresijo dosežemo lahko na več načinov. Rak v glavi trebušne slinavke ovira pretok žolča s preraščanjem distalnega intrapankreatično ležečega žolčevoda. Zato je najboljša dekompresijska metoda endoskopska vstavev endoproteze. Če to ni izvedljivo, poskušamo transhepatično razbremenitev z endoprotezo, zunanjo-notranjo drenažo ali samo z zunanjo drenažo, kar pa je manj primeren način dekompresije. Predoperativna razbremenitev naj traja nekaj tednov. Bolnik se razbarva, pomembneje pa je, da se ponovno vzpostavi funkcija jeter.

Pri operabilnem raku v glavi pankreasa, ki je tudi najpogostejša lokalizacija (75%), napravimo subtotalno duodenopankreatektomijo. Rezna ploskev poteka levo od zgornje mezenterične vene. Poleg glave in dela trupa trebušne slinavke odstranimo pri tem posegu še nekaj več kot polovico želodca, ves dvanajstnik, večji del ekstrahepatičnih žolčevodov in regionalne bezgavke. V želji, da bi dosegli tako imenovano »kurativno« resekcijo, brez rezidualnega tumorskega tkiva, moramo med operacijo histološko pregledati rezno ploskev trebušne slinavke. Če ugotovimo, da tumor prerašča velike žile, to še ne pomeni vedno, da je proces inoperabilen. Najčešče je prizadeta zgornja mezenterična vena, ki jo lahko reseciramo in rekonstruiramo z žilnim ali protetičnim interponatom. Izrez vene do dolžine 4 cm pa lahko neposredno rekonstruiramo s šivom preostale žile.

Zaplete po duodenopankreatektomiji največkrat povzroči dehiscenca anastomoze med trebušno slinavko in ozkim črevesom. Nezanosljivi povezavi zaradi krhkosti tkiva preostale trebušne slinavke se lahko izognemo s slepim zaprtjem krna ali, v izjemnih primerih, s totalno resekcijo pankreasa. Te metode se poslužimo le pri bolnikih, ki imajo že pred operacijo sladkorno bolezen, ki jo zdravijo z inzulinom, in seveda pri bolnikih, pri katerih ugotovimo maligna žarišča v vsem poteku žleze.

Da bi ob duodenopankreatektomiji ohranili čim več organov, nikakor seveda ne na račun radikalnosti posega, se v zadnjem desetletju veliko kirurgov navdušuje za ohranitev želodca s pilorusom (pylorus preserving duodenopancreatectomy = PPDP, slika 1). Prospektivne študije kažejo, da v izbranih primerih radikalnost ni ogrožena (15). V določenem odstotku prihaja po uporabi te ope-

Slika 1: Duodenopankreatektomija z ohranjenim pilorusom



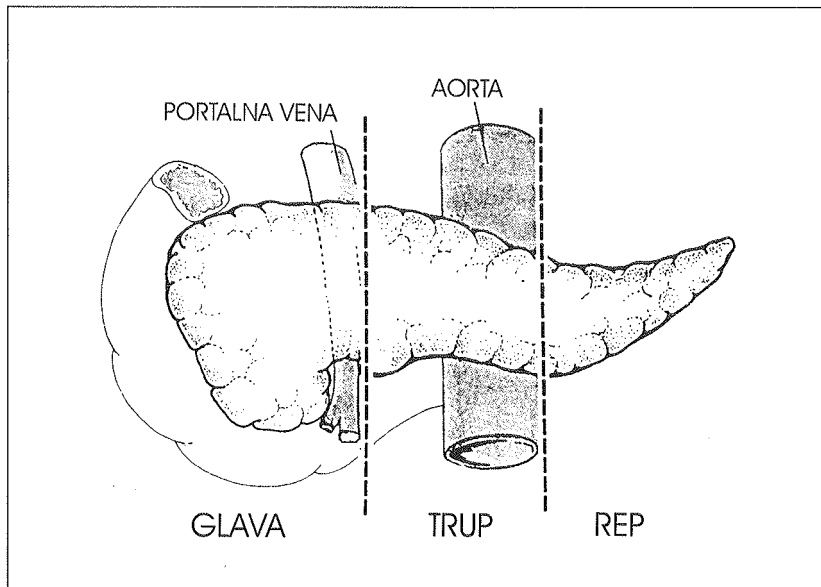
rativne metode do motenj v izpraznjevanju želodca, ki pa so praviloma prehodnega značaja.

Zaradi slabih rezultatov petletnega preživetja po resekcijski terapiji raka trebušne slinavke je že leta 1973 Fortner (16) uvedel razširjeno resekcijo, ki jo je poimenoval regionalna pankreatektomija. Pri tej operaciji se v bloku izreže tudi retropankreatični del portalne vene, limfadenektomija pa sega od prepone do spodnje mezenterične arterije.

Takšne operacije so izjemno zahtevne. Tako velika pooperativna smrtnost kot tudi zapleti po operaciji so v veliki meri pripomogli k odklonilnemu stališču velikega števila kirurgov. V zadnjem času pa predvsem japonski avtorji poročajo o razmeroma zelo dobrih dolgoročnih rezultatih po tako temeljnih razširjenih operacijah. Pri bolnikih z majhnimi malignomi pankreasa, ki še ne zasevajo v bolj oddaljene bezgavke in ki seveda ne kažejo znakov razsoja v jetrih ali kjerkoli v trebušni votlini, dosežejo celo do 46 % petletno preživetje (12).

Pri raku v trupu ali v repu trebušne slinavke napravimo resekcijo večjega dela žleze hkrati s splenektomijo (slika 2), ohranimo pa vsaj del glave, kar močno olajša operativen poseg, če le-tega primerjamo z duodenopankreatektomijo. Preostanek pankreasa slepo zapremo ali pa povežemo z ozkim črevesom.

Slika 2: Kirurška topografija trebušne slinavke



Paliativno zdravljenje

Če ugotovimo, da je rak trebušne slinavke neoperabilen, se praviloma odločimo za neoperativno zdravljenje. Pri ikteričnih bolnikih skušamo zoženo mesto v žolčevodu premostiti z vstavitvijo endoproteze, bodisi endoskopsko ali skozi razširjene žolčevode v jetih (perkutano transhepatično). Kadar neoperabilnost ugotovimo šele ob pregledu stanja med operacijo, napravimo paliativen operativni poseg, s katerim omogočimo odtekanje žolča mimo ovire. To je tako imenovana biliodigestivna anastomoza, ki poveže žolčevod nad oviro z ozkim črevesom. Pri tumorjih v glavi pankreasa pride pogosto tudi do preraščanja v dvanajstnik, kar ovira izpraznjevanje želodčne vsebine. V teh primerih povežemo še želodec s črevesom, kar pa je potrebno le v približno 20%.

Ob vstavitvi endoproteze lahko pride do nekaterih zapletov; to so predvsem predrtnje, krvavitev in biliarni peritonitis. Slaba stran endoprotez je tudi zamašitev, ki jo lahko pričakujemo že po nekaj mesecih, nakar je treba endoprotezo zamenjati. Problem motenj pri izpraznjevanju želodca pa v vsakem primeru rešujemo lahko le operativno. To so razlogi, zaradi katerih mnogi dajejo prednost operativni paliativni terapiji.

Med paliativno zdravljenje spada tudi terapija bolečine. Ravnamo individualno, predvsem se moramo zavedati, da mora analgezija biti učinkovita. Žal so to primeri, ko je pri zdravljenju sodobna medicina povsem odpovedala, edino pomoč lahko bolniku nudimo z lajšanjem bolečine, ne oziraje se na stranske učinke medikamentov. Ker bolniki z napredovalim rakom trebušne slinavke slutijo ali se celo jasno zavedajo, da je uradna medicina odpovedala, se pogosto dogaja, da se poruši zaupanje bolnika v zdravnika, ki je moral priznati svojo nemoč. S strani bolnika oziroma svojcev prihaja tedaj do iskanja pomoči pri izvajalcih alternativne medicine. S psihološkega vidika je to včasih lahko celo pozitivno, saj morda do neke mere in za omejen čas lahko celo zboljša kakovost življenja neozdravljivemu bolniku.

REHABILITACIJA

Po resekcijski terapiji raka trebušne slinavke predlagamo nadaljevanje zdravljenja v zdravilišču. Zaradi togih predpisov pošiljamo te bolnike v zdravilišče žal prezgodaj, ko fizično še niso sposobni za življenje v zdraviliškem okolju. Pogosto pa se nekaj tednov po operativnem posegu pokažejo še kasni zapleti, zaradi katerih morajo bolniki zdravljenje v zdravilišču prekiniti in se včasih celo vrniti v bolnišnico. Iz povedanega izhaja, da naj bolnik odide na okrevanje v zdravilišče, ko je za to psihično in fizično sposoben in ko je možnost kooperativnih zapletov minimalna.

Glede delazmožnosti oziroma sposobnosti opravljanja svojega poklicnega dela moramo odločati strogo individualno. Ker so ti bolniki večinoma starejši od 50 let, bomo pogosto soočeni z zahtevo ali stvarno potrebo po invalidski upokojitvi, kar v večini primerov lahko tudi z dokazili podpremo.

SLEDENJE

Operirane bolnike spremljamo po vnaprej določenem protokolu. Prvo in drugo leto po operaciji prihajajo na kontrolo vsake tri mesece, in to praviloma v ustanovo, kjer so bili operirani. Tretje leto jih pregledamo dvakrat, nato pa le še enkrat letno. Poleg anamneze, kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav napravimo vsakih 6 mesecev tudi UZ, izjemoma pa po potrebi tudi CT preiskavo trebuha.

Vedeti moramo, da se ob znakih ponovitve bolezni skoraj nikoli ne odločimo za ponoven operativni poseg. Maligno tkivo prične bohoteti v retroperitonealnem prostoru in hitro zajame velike žile, ali pa se pojavijo oddaljene metastaze v jetrih ali v bezgavkah, na primer ob aorti. V vseh teh primerih kirurško zdravljenje z namenom radikalne odstranitve tumorja ni več mogoče.

NAŠE IZKUŠNJE Z ZDRAVLJENJEM RAKA TREBUŠNE SLINAVKE (Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center Ljubljana)

V obdobju od leta 1984 do leta 1988 smo operativno zdravili (z resekcijo) 41 bolnikov z rakom v glavi trebušne slinavke. Operativna smrtnost je bila visoka, kar 14,6%. V naslednjem petletnem obdobju, do leta 1993 se je močno povečalo število radikalnih operacij zaradi raka trebušne slinavke. Pridobljene iz-

kušnje so dale pozitiven rezultat, ki se je pokazal v značilno manjši pooperativni smrtnosti. V tem obdobju smo operirali 85 bolnikov, pooperativna smrtnost pa je bila le še 5,9%.

V letu 1995 smo sprejeli 47 bolnikov z diagnozo raka pankreasa. Radikalno smo jih operirali 10 (21 %). Po operaciji je zaradi zapleta umrl en bolnik. Povprečna starost radikalno operiranih bolnikov je bila 63 let.

Čeprav je število majhno, moramo vedeti, da izkušnje z radikalnimi resekcijami glave pankreasa pridobivamo tudi pri zdravljenju malignomov Vaterijeve papile in distalnega žolčevoda. Vsekakor ti podatki govore v prid zbiranja teh bolnikov v enem ali največ dveh kirurških centrih v Sloveniji.

ZAKLJUČKI (IN PROGNOZA)

Kirurška terapija raka trebušne slinavke je edina, ki bolniku lahko nudi trajno ozdravljenje. Do pred nedavnim je bila kirurška terapija obremenjena z visoko pooperativno smrtnostjo. Ker so bolniki po resekciji le izjemoma preživeli več let po operaciji, so številni kirurgi zapadli v nekakšen »nihilizem«. Zadnje desetletje pa se stvari spreminjajo na bolje. Zaradi boljše predoperativne selekcije bolnikov kot tudi zaradi večje izkušenosti operaterjev je pooperativna smrtnost padla na sprejemljivih 10 % in manj.

Rezultati glede dolgoročnega preživetja so na splošno še vedno zelo slabi. Pojavljajo se sicer poročila, predvsem japonskih avtorjev, ki navajajo odstotke petletnega preživetja, vendar so ti za ostali svet sedaj le neuresničene želje. Vemo pa, da imajo bolniki z majhnimi tumorji v glavi trebušne slinavke, brez zasevkov v bližini žleze, približno 25 % možnosti dolgoročnega preživetja, skratka, lahko jih imamo za ozdravljene. Na kliniki v Mannheimu (16) so ugotovili značilno razliko v preživetju bolnikov, pri katerih je bilo mogoče v celoti odstraniti maligno tkivo (R0 resekcija - brez rezidualnega tumorja), in bolnikov, kjer to ni bilo mogoče (R1 - mikroskopsko ugotovljena neradikalnost, R2 - makroskopski preostanek tumorja). V prvi skupini je bilo petletno preživetje 28%, v drugih dveh skupinah pa ni nihče preživel tega obdobja. Povprečno so ti bolniki po tako imenovani »nekurativni« resekciji živeli le 10 mesecev.

Podobna spoznanja navaja večina poročil, iz česar lahko zaključimo, da sta za boljši izid zdravljenja raka pankreasa pomembna predvsem zgodnje odkrivanje in radikalnost operativnega posega. Izredno slaba pa je prognoza pri lokalizaciji raka v trupu in repu. Operacijo lahko v vsakem primeru štejemo za paliativno (17), saj ne moremo računati na dolgoročno preživetje (2).

V teku je veliko študij, ki preizkušajo vpliv kombinirane adjuvantne kemoradioterapije na izboljšanje dolgoročnih rezultatov po resekcijski terapiji raka trebušne slinavke. Rezultati so spodbudni in vedno več je ustanov, ki se odloča tudi za adjuvantno terapijo (18).

Zaključki

Kvaliteten in čim bolj radikalen operativni poseg lahko ozdravi bolnika, če niso prisotni negativni prognostični činitelji. To so predvsem velikost tumorja več kot 2 cm, pozitivne bezgavke neposredno ob žlezi in predvsem oddaljene bezgavke. Slabe rezultate pričakujemo tudi pri lokalizaciji raka v trupu in repu tre-

bušne slinavke. Resekcijska terapija daje boljše rezultate kot paliativna terapija, ki je lahko le intervencijska ali operativna.

Adjuvantna terapija v obliki kombinirane radiokemoterapije daje upanje na podaljšanje preživetja bolnikov z rakom trebušne slinavke.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji, 1992. Poročilo RR št. 34. Onkološki inštitut v Ljubljani. Ljubljana, 1995.
2. Huguier M, Baumel H, Menderscheid IC. Cancer of the exocrine pancreas. A plan for resection. *Hepato Gastroenterology* 1996; 43:721-9.
3. Van Heerden JA. Resection with intent to cure pancreatic cancer. In: Trede M, Saeger HD eds. *Aktuelle Pankreaschirurgie*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1952-6.
4. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161:120-125.
5. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1990; 211:447-458.
6. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, et al. One hundred forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217:430-438.
7. Nitecky SS, Sarr MG, Colby TV, Van Meerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 1995; 221:59-66.
8. Peiper HJ, Hollender LF. Pankreascarcinom und periampulläres Carcinom. In: Siewert JR ed. *Chirurgische Gastroenterologie*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1990:1673-1698.
9. Köhler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas* 1987; 2:117-120.
10. Van den Bosch RP et al. Serum CA 19-9 determination in the management of pancreatic cancer. *Hepato Gastroenterology* 1996; 43:710-3.
11. Crile G. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130:1049-1052.
12. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284-2301.
13. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165:68-72.
14. Kleef J, Friess H, Büchler MW, Technik und Ergebnisse der chirurgische Therapie beim Pankreaskarzinom. *Chir Gastroenterol* 1997; 13:24-32.

15. Klinkenbijn JHG, Van der Schelling GP, Hop WCJ et al. The advantages of pylorus preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and the periampullary region. *Ann Surg* 1992; 216:142-9.
16. Trede M, Schwall G, Schmid M. Standards in der Therapie des Pankreaskarzinoms. In: Boeckl O, Waclawiczek HW eds. *Standards in der Chirurgie*. München: Zuckschwerdt Verlag, 1995:216-223.
17. Nordback IH, Hruban RH, Boitnott JK, Pitt HA, Cameron JL. Carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Am J Surg* 1992; 164:26-31.
18. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoc KD et al. Pancreaticoduodenectomy for Cancer of the head of the pancreas. *Ann Surg* 1995; 221:721-733.