

KARCINOM PANKREATU 2005 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY DIAGNOSTIKY A LÉČBY

doc. MUDr. Jan Leffler, CSc.

Chirurgická klinika 2. LF, FN Motol Praha

Karcinom pankreatu je jedním z nejzlobnějších maligních onemocnění u člověka a naděje na trvalé vyléčení je i dnes velmi malá. Ačkoliv se v minulých třech desetiletích významně zlepšily možnosti diagnostiky, rozšířily se zkušenosti s chirurgickými výkony v oblasti pankreatu a pokročily možnosti intenzivní perioperační péče, nebylo dosaženo zásadních pokroků v prodloužení kvalitního přežívání nemocných s karcinomem pankreatu.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, diagnostika, léčba.

PANCREATIC CARCINOMA 2005 – CURRENT SITUATION IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Pancreatic carcinoma is one of the most malignant diseases in human and the hope for permanent cure is very small even at present. Despite improved options for, broader experiences with pancreas surgery and improved options of intensive perioperative care within past three decades, there were not any major improvements in prolonging a quality survival in patients with carcinoma of the pancreas.

Key words: pancreatic carcinoma, diagnosis, treatment.

Karcinom pankreatu je onemocnění s nejvyšší letalitou ze všech malignomů zažívacího traktu. Přes 95% pacientů umírá během 1. roku (38), méně než 1% přežívá 5 let (20). Střední doba přežití je celosvětově pouze 6 měsíců od stanovení diagnózy (35).

V naší zemi se **incidence** karcinomu pankreatu pohybuje již více než 5 let kolem 16 případů na 100 000 obyvatel za rok a je prakticky shodná s úmrtností (16 úmrtí na 100 000 obyvatel v roce 2001). Podle dřívějších statistik byli karcinomem pankreatu častěji postiženi muži, ale aktuální údaje jsou shodné pro obě pohlaví (784 mužů a 796 žen v roce 2001). Kritický věk nejčastějšího nálezu nádoru je mezi 60 až 79 lety u mužů a 65 až 79 lety u žen.

Karcinom pankreatu se vyskytuje v několika **histologických typech** s poněkud odlišnou prognózou. Bohužel, právě nejzlobnější ductální adenokarcinom je nalézán ve více než 95% případů karcinomu exokrinního pankreatu. Vzácně se vyskytují cystické adenokarcinomy (zejména mucinozní), acinární karcinom a intraduktální papilárně mucinozní karcinom. Vzhledem k vzácnému výskytu těchto relativně příznivějších typů karcinomu pankreatu, které nejsou předoperačně prakticky nikdy spolehlivě odlišeny od ductálního karcinomu, rozumíme obecně pojmem karcinom pankreatu ductální adenokarcinom.

Příčiny naprosto neuspokojivého stavu léčby karcinomu pankreatu jsou všeobecně známy:

1. Pozdní diagnostika je podmíněna zejména nespecifickou symptomatologií nádorů pankreatu, kdy jediný relativně časný příznak je bezbolestný ikterus. Dyspepsie a hubnutí

neumožňují většinou včas pomýšlet na možnost karcinomu pankreatu, bolesti v zádech jsou často známkou již pokročilého onemocnění. Speciální diagnostika rovněž nemusí časně prokázat patologická ložiska v pankreatické oblasti jednoznačně a se vzrůstajícím počtem dalších vyšetření užitých k dosažení přesné diagnózy se odkládá indikace k chirurgické léčbě. Výsledkem je fakt, že 90% nemocných přichází s neresekabilními nádory (20).

2. Nemožnost dosažení skutečně radikální resekce (R₀). Standardy techniky radikálního chirurgického odstranění nádorového procesu zahrnují i regionální lymfadenektomii, přesto u většiny operovaných dojde dříve či později k recidivě karcinomu lokálně či ve formě jaterních metastáz nebo karcinózy peritonea. Základním důvodem tohoto vývoje jsou charakteristické vlastnosti ductálního karcinomu, pro nějž je typické vedle hematogenního a lymfogenního šíření také šíření perineurální a intraperitoneální i lokální infiltrativita v retroperitoneu (16).

3. Chybění efektivní celkové protinádorové terapie. Karcinom pankreatu je nutno považovat za celkové systémové onemocnění s lokálním fokusem (5, 20). Ani potenciálně radikální chirurgický výkon ve většině případů nedostačuje k vyléčení nemocných s karcinomem pankreatu. Celá řada doplňkových léčebných opatření sice skýtá slibné výsledky, ale ty nejsou doposud ověřeny v dostatečně velkých klinických studiích a nemohou být zatím považovány za součásti standardní léčby. Především nové poznatky z kancerogeneze karcinomu pankreatu a z molekulární genetiky tohoto pro-

cesu dávají naději, že v nedaleké budoucnosti budou k dispozici nové léky, které v kombinaci s chirurgickou resekci a vhodnou chemoterapií významně zlepší léčebné výsledky.

Předoperační diagnostika

Cílem diagnostických opatření je spolehlivě prokázat či vyloučit patologické ložisko v pankreatu, přesně je lokalizovat a posoudit jeho velikost a vztahy k okolí (**T-staging**). Nedílnou součástí diagnostiky je prokázat či vyloučit vzdálené projevy nádoru, především jaterní metastázy a/nebo karcinózu peritonea (**M-staging**). Vedle spolehlivosti jsou zásadními požadavky na diagnostiku také dostupnost a rychlost. Výsledkem by mělo být rozhodnutí, zda je nebo není indikace k chirurgické léčbě. Chirurg by měl být proto přizván k nemocnému již po dosažení výsledků nezbytných vyšetření. Není totiž neobvyklé, že první kontakt nemocného s chirurgem následuje až po vyčerpání všech diagnostických možností, přičemž nálezy jsou mnohdy rozporuplné a indikace k operační revizi již dávno zřejmá.

Moderní trendy diagnostiky směřují k zlepšení průkazu již malých lézí. Pochopitelně nejvyšším cílem je průkaz časného karcinomu pankreatu (ložiska menší než 1 cm a omezená pouze na epiteliální vrstvu pankreatického vývodu), u nichž je reálná možnost úplného vyléčení chirurgickou resekci (4). K dosažení významně lepšího průkazu patologických ložisek v pankreatu chybí v současnosti všeobecná dostupnost nových vysoce citlivých zobrazovacích metod jako multifázické spirální CT, magnetická rezonance/MR cholangiopankreatikografie (MRI/MRCP) či endoskopická sonografie (EUS).

Běžné **transabdominální ultrasonografické vyšetření** (US) má u symptomatických pacientů citlivost průkazu přímých i nepřímých známek tumoru pankreatu až 80–90%, pro průkaz jaterních metastáz pod 1 cm velkých je však senzitivita jen 20% (23). Nové generace ultrazvukových technologií jako THI (Tissue Harmonic Imaging) či zesilovačů echosignálů slibují sice další zpřesnění průkazu tumoru i T-stagingu, ale zatím chybí jejich rozšíření i větší klinické zkušenosti (51). Rovněž nové generace CT přístrojů (**vícevrstvé spirální CT** aj.) ve spojení s vícefázovým protokolem vyšetření umožňují významné zpřesnění lokalizace i stagingu pankreatických patologií. Pozitivní prediktivní hodnota dvoufázového spirálního CT vyšetření je pro průkaz karcinomu pankreatu udávána nad 90% (13) a přesnost diagnostiky pro tumory menší než 2 cm je srovnatelná s MRI/MRCP (9). Neinvasivní a minimálně zatěžující vyšetření **magnetickou rezonancí MRI/MRCP a MR angiografie** umožňují velmi přesnou diagnostiku včetně T a M-stagingu, efektivita těchto vyšetření je však velmi závislá na technických parametrech přístroje a na zkušenostech vyšetřujících. V podmínkách většiny našich pracovišť nemůžeme v nejbližší budoucnosti s těmito nejnovějšími možnostmi zobrazovacích metod zřejmě počítat.

V řadě velkých nemocnic u nás je naopak stále více k dispozici vyšetření **endoskopickou ultrasonografií (EUS)**, jehož doménou je průkaz malých ložisek v pankreatu. Při senzitivitě kolem 90% (51) je u nás nejcitlivější vyšetřovací metodou při podezření na tumory menší než 2 cm. Rovněž T-staging je zkušeným endoskopistou správně stanoven v 75–94% případů (19, 42).

U nemocných s obstrukčním ikterem je transabdominální US nejčastěji následována vyšetřením **endoskopickou retrográdní cholangiopankreatikografií (ERCP)**. Typickým nálezem tohoto vyšetření je pro karcinom hlavy pankreatu korespondující stenóza terminálního choledochu a pankreatického vývodu tzv. „double duct sign“, jehož senzitivita je udávána na 85% (2). Výhodou invazivního ERCP vyšetření je možnost terapeutické intervence v návaznosti na vyšetření zajištěním dočasné biliární drenáže stentem. Podle řady klinických studií je význam předoperační biliární drenáže hodnocen stále více kriticky a čistě diagnostické provedení ERCP u potenciálně operabilního tumoru pankreatu je stále méně indikováno. Zavedený stent také ruší artefakty kvalitu CT vyšetření a v ideálním případě by mělo být při podezření na tumorozní obstrukci (němý ikterus) indikováno přednostně CT vyšetření.

Pro současné podmínky v našich nemocnicích je důležitost předoperačních vyšetření ceněna následovně (29, 30).

1. nezbytná vyšetření – US, kontrastní CT, rtg S+P (průkaz tumoru, lokalizace, staging T a M)

2. doplňující vyšetření (fakultativně) – MRI/MRCP. ERCP (při nejasném původu ikteru a k eventuální odlehčující drenáži žlučových cest). EUS (při nejasném nálezů CT- drobná ložiska, doplnění T stagingu). Laparoskopie (u nemocných s nejistým nálezem jaterních metastáz a vysokým rizikem operace, obězních, při tumoru v oblasti processus uncinatus a těla či ocasu pankreatu). Při možnosti peroperační laparoskopické US je toto vyšetření vhodné k posouzení lokální operability.

3. zbytná vyšetření – angiografie, PET, tumorové markery CA 19-9 a CEA

4. předoperační histologické ověření diagnózy pomocí CT cílené punkční biopsie (diferenciální diagnóza proti benigním lézím, typ nádoru, stupeň diferenciace) není obvykle nutné ani vhodné (riziko implantačních metastáz). Indikace je jen vzácně u inoperabilních nemocných před zahájením chemoterapie (18, 21, 49). EUS cílená transduodenální biopsie je zatím vzácně k dispozici, při údajných 20% falešně negativních nálezů (51) není při potenciálně resekabilním nádoru k plánování léčby potřebná a pro její indikaci platí totéž co pro biopsii pod CT. **TNM staging** je standardně používán podle klasifikace UICC 1997 – předoperační (CT, EUS), operační, patologický (navíc typizace nádoru dle WHO 1996, invazivita, grading a klasifikace residuálního nádoru dle okrajů resekátu). Slouží nejen k posouzení prognózy nemocných, ale také k stanovení vhodné léčby a sledování jejího efektu.

Předoperační léčba

U pacientů indikovaných k chirurgické léčbě s předpokladem jak radikálního, tak i paliativního výkonu není standardně žádná speciální předoperační léčba nutná. Výjimku tvoří pouze **pacienti s obstruktivní cholangitidou** a nemocní s **poruchou hemokoagulace**, kde je nutná předoperační příprava se zajištěním dekomprese žluče. Dříve propagované paušální zavedení stentu přes stenózu endoskopicky či zevní/zevně vnitřní drenáž perkutánní transhepatickou cestou (PTD) a vyčkávaní na pokles bilirubinu není provázáno snížením pooperační letality ani závažných komplikací (1, 7). Naopak novější klinické studie zahraniční i tuzemské prokazují signifikantně vyšší výskyt pooperačních komplikací u stentovaných pacientů, zejména komplikací infekčních (15, 34, 40, 41).

Neoadjuvantní léčba nemocných s karcinomem pankreatu není doposud stan-

dardizována ani široce používána. Hlavní překážkou jsou vysoké nároky na předoperační diagnostiku včetně přesného stagingu a histologie. Přitom působení neoadjuvantní radiochemoterapie na dobře oxygenované tumorozní tkáně je významně efektivnější než pozdější užití na tkáně devaskularizované a poškozené operací aplikované ve formě léčby adjuvantní. Z doposud nečetných nekontrolovaných klinických studií vyplývá, že pacienti s karcinomem ve stádiu UICC II a III (tj. pacienti s pN0 a pN1, M0) mají po neoadjuvantní radiochemoterapii následované Ro resekci významně prodloužené přežívání oproti nemocným primárně resekovaným (6). Neoadjuvantní chemoterapie významně snižuje výskyt lokálních recidiv po resekci, neovlivní však výrazně pozdější vzdálené projevy ve formě jaterních, plicních a kostních metastáz. Signifikanční zlepšení pětiletého přežívání nebylo pro pacienty s Ro resekci doposud prokázáno (6).

U malé skupiny pacientů s primárně neresekabilním karcinomem (pT4 NX) bylo po neoadjuvantní léčbě dosaženo zmenšení tumoru, zmizení dříve zvětšených uzlin v okolí a ohraničení tumoru od cévních struktur (downstaging) a po následné resekci bylo nalezeno signifikantní prodloužení přežití ve srovnání s neresekovanými (47). Naopak asi u třetiny nemocných dochází během neoadjuvantní léčby ke zřetelné progresi a metastazování nádoru, takže chirurgické léčení není vůbec indikováno (6).

Současný standard předoperačních opatření lze shrnout:

1. U ikterických pacientů je indikováno zavedení stentu endoskopicky či cestou PTC jen při známkách obstruktivní cholangitidy či poruchách hemokoagulace. Paušální provádění drenáže žlučového a vyčkávaní na pokles bilirubinu není provázáno snížením pooperačních komplikací či letality (1, 7, 15, 34, 40, 41).
2. Předoperační (neoadjuvantní) radiochemoterapie či chemoterapie není indikována. Výsledky některých malých studií jsou povzbudivé ve zvýšení možnosti resekce, přínos pro přežití není doložen (17, 22, 47). Ke standardizaci chybí zatím výsledky dostatečně velkých klinických studií.

Operační léčba s cílem radikálního výkonu

Všichni nemocní s potenciálně resekabilním tumorem a bez prokázaných vzdálených projevů nádoru mají být explorováni. Dle zatímních zkušeností je jedinou léčebnou metodou signifikantně prodlužující život nemocných s karcinomem pankreatu radikální odstranění všech nádorem postižených tkání (Ro resekce).

Nález vzdálených projevů nádoru (metastázy v játrech, karcinóza peritonea, postižení neregionálních lymfatických uzlin, zřetelná infiltrace retroperitonea a radixu mesenteria) vylučují možnost radikality a resekce není provázána zlepšením prognózy ve srovnání s paliativní léčbou. Lokálně pokročilé nálezy (T 4) jsou jen vzácně radikálně operabilní, prodloužení přežívání po resekci s částí vena portae či vena mesenterica superior není většinou prokázáno (26). Přesto je dnes uznáváno, že částečná infiltrace stěny velkých vén (většinou až v průběhu operace nalezená) není považována za kontraindikaci resekčního výkonu. Histologicky je tumorózní infiltrace cévní stěny prokazována jen asi v polovině případů (10, 14). Paliativní charakter resekce (R1) určí často i v jiných případech až histologie (pozitivní okraje resekční linie retroperitonea, vícečetné uzlinové postižení). Není zatím prokázáno, zda takováto resekce prodlužuje přežití ve srovnání se spojkovou operací (biliodigestivní anastomóza u ikterických nemocných a event. gastroenteroanastomóza při poruše evakuace žaludku), ale R2 resekce (makroskopicky patrné reziduální nádorové tkáně) má prognózu zcela srovnatelnou s paliativní spojkovou operací při vyšším operačním riziku. V poslední době se opakující tvrzení, že paliativní resekce (R1, R2) je provázána srovnatelným operačním rizikem jako spojkové operace (12, 24) vychází z nekorektního srovnání odlišných skupin nemocných.

Operační výkon

Při nejčastější lokalizaci v hlavě pankreatu je radikálním výkonem **parciální duodenopankreatektomie se standardní lymfadenektomií**. Jsou-li pozitivní histologie z resekční plochy či známky postižení těla pankreatu, je nutné rozšíření resekce v subtotální či totální pankreatektomií.

Při lokalizaci v ocasu pankreatu je indikována levostranná resekce slinivky se splenektomií a lymfadenektomií.

Rozsah standardní lymfadenektomie zahrnuje pro tumory hlavy pankreatu supra a infrapankreatické uzliny oblasti hlavy a těla, přední i zadní pankreatoduodenální uzliny (kompartement 1), lymfatické tkáně lig. hepatoduodenale včetně pravé strany a. coeliaca a lymfatické tkáně podél v. portae a pravé strany a. a v. mesenterica sup. (kompartement 2). Při tumorech lokalizovaných v oblasti ocasu slinivky se odstraňují lymfatické tkáně v hilu sleziny a podél ocasu pankreatu. Rozšíření lymfadenektomie (extenzivní lymfadenektomie) na paraaortální tkáně od hiátu esofagu k bifurkaci aorty včetně cirkulární lymfadenektomie truncus coeliacus není spojeno s prokazatelně lepším přežíváním, ale s významně vyšší perioperační morbiditou (39, 55).

Vedle klasické parciální duodenopankreatektomie dle Whipple je především pro malé tumory v periampulární krajině a v processus uncinatus onkologicky relevantní operací též modifikace se zachováním pyloru dle Traverso-Longmire (8, 46). Mezi oběma metodami nejsou signifikantní rozdíly v pooperační morbiditě a mortalitě ani v dlouhodobých funkčních výsledcích nebo délce přežívání (10, 44).

Implantace pahýlu pankreatu je možná jak do jejunální kličky, tak do žaludku. Pooperační komplikace související s hojením anastomózy i dlouhodobé výsledky jsou srovnatelné (53).

Za hlavní lokální rizika pankreatické anastomózy je považována měkká tkáň pankreatu a úzký Wirsung (7, 27).

Intraoperační radioterapie bylo sice v ojedinělých studiích dosaženo snížení výskytu lokálních recidiv nádoru po resekci až o polovinu, ale bez ovlivnění celkového přežití (25, 56). S přihlédnutím na vyšší výskyt pooperačních komplikací a ekonomické i organizační nároky na tuto léčbu lze v současnosti uzavřít, že pro standardní použití v léčbě karcinomu pankreatu není indikace.

Paliativní léčba

Cílem paliativní léčby je zlepšení kvality života a odstranění nejzávažnějších symptomů karcinomu pankreatu – obstrukčního ikteru, poruchy evakuace žaludku a bolesti. Paliativní léčba naproti tomu neovlivňuje dobu přežití nemocných s nádorovým onemocněním.

K chirurgické paliativní léčbě jsou indikovani pacienti, u nichž jsou při chirurgické exploraci s plánem resekce nalezeny vzdálené projevy nádoru či lokálně neodstranitelný tumor. Ke spojkovým operacím je vhodné indikovat také mladší nemocné v celkově dobrém stavu i s prokázaným metastatickým postižením, neboť chirurgicky založená biliodigestivní anastomóza je dlouhodobě efektivní.

Indikace k paliativní léčbě nemocných s neresekabilním karcinomem slinivky jsou:

1. Obstrukce žlučového – výsledky paliativní drenáže cestou endoskopickou či cestou intervenční radiologie jsou srovnatelné s chirurgickou drenáží biliodigestivní anastomózou (3, 45). Výhodou chirurgické paliace (hepatikojejunoanastomóza na exkludovanou jejunální kličku) je delší trvání efektivní drenáže (28, 33) a možnost současně založit gastroenteroanastomózu.
2. Porucha evakuace žaludku – řešením je pouze provedení GEA. U části nemocných s infiltrací radixu mesenteria je porucha působena významnou poruchou motility střeva a symptomatologie je anastomózou jen málo ovlivněna (43). Přínos profylaktického založení GEA je hodnocen kontroverzně (48, 50).

3. Léčba bolesti je závažným problémem zejména v pokročilých stádiích nemoci. Vedle silných analgetik je u refrakterních bolestí prováděna torakoskopická splanchnektomie nebo CT cílená chemická blokáda ganglion coeliacum (31, 32, 33).

Adjuvantní léčba

Adjuvantní chemoterapie je vhodná u všech nemocných s karcinomem pankreatu (resekovaných i paliativně léčených) v rámci klinicky kontrolovaných studií (5-FU a kys. listová, gemcitabin apod.). Pro korektní určení standardu (co, v jaké dávce a jak dlouho?) je dosud málo podkladů.

Aktuální stav lze při množství obtížně srovnatelných prací shrnout následovně: Adjuvantní radiochemoterapie je podle závěrů amerických studií vhodná pro nemocné s potenciálně radikální resekci (pT2-3, N1) (52, 54). Velká prospektivní randomizovaná evropská studie ESPAC 1 naopak neprokázala zlepšení přežití nemocných po potenciálně/radikální resekci pankreatu spojené s adjuvantním režimem obsahujícím radiochemoterapii (36, 37).

Kalkulované 5leté přežití po radiochemoterapii činí 10%, zatímco bez ní 20%. Naopak pro nemocné s adjuvantní chemoterapií (6 cyklů leukovorinu a 5-FU) byl prokázán pozitivní vliv na přežití. Kalkulované 5leté přežití je 21% pro resekované s následnou chemoterapií proti 8% bez chemoterapie (37). Při analýze podskupiny nemocných s R1 resekci se ovšem neprokázal žádný vliv na přežití po tomto typu chemoterapie, což odpovídá zkušenosti onkologů se špatnou odpovědí pokročilých karcinomů pankreatu na leukovorin s 5-FU.

Zkušenosti s adjuvantní regionální chemoterapií jsou zatím malé. V několika nevelkých studiích došlo ke snížení výskytu jaterních metastáz a prodloužení mediánu přežití ve srovnání s historickými kontrolami (5, 11).

Korektní hodnocení významu různých režimů adjuvantní léčby je zatím jen málo podpořeno výsledky dostatečně velkých klinických studií. Teprve další prospektivní studie musí přinést objektivní ocenění jednotlivých postupů a jejich vhodné indikace.

Následná péče a sledování

Pooperační kontroly jsou zaměřené na záchyt a korekci komplikací souvisejících s onemocněním či výkonem (poruchy vnitřní či zevní sekrece pankreatu, dumping-syndrom apod.), intervaly jsou stanoveny individuálně podle situace pacienta.

V rámci klinických studií je vhodné pravidelné sledování pacientů v odstupu 3 měsíců (klinické vyšetření, laboratorní vyšetření a US, CT při nejasných nálezech). Z hlediska pro-

gnózy nemá dispenzarizace žádný význam, neboť léčba je i při výskytu recidiv pouze symptomaticky orientovaná. Radikální odstranění lokální recidivy je prakticky nemožné.

Posouzení pracovní schopnosti a zařazení do běžného života je vhodné i z psychologických důvodů přizpůsobit přání pacienta.

Ačkoliv jsou standardy diagnostiky a léčby karcinomu pankreatu realizovatelné ve většině našich větších nemocnic, je výhodné koncen-

trovat nemocné s tímto závažným onemocněním do několika center s materiálním i personálním zázemím i pro rozsáhlé a komplikované výkony (nejen chirurgické, ale i endoskopické a intervenční radiologie). Je opakovaně statisticky prokázáno, že pouze zkušenosti podmíněné vyšší frekvencí výkonů v pankreatické oblasti (cca nad 50 za rok) snižují výskyt perioperačních komplikací a pozitivně ovlivňují i radikální výkonů podmíněné vzdá-

lené výsledky léčení. Kromě toho je pro další pokrok v časně diagnostice a léčbě karcinomu pankreatu nutné organizovat metodicky dobře postavené prospektivní a klinicky kontrolované studie s dostatečným počtem pacientů, což lze snáze splnit vzájemnou spoluprací center pankreatické chirurgie. Pouze poznatky z velkých klinických studií mohou vést k dalšímu zlepšení zatím nedobrych životních perspektiv nemocných s karcinomem pankreatu.

Literatura

1. Aly EAH, Johnson CD. Preoperative biliary drainage before resection in obstructive jaundice. *Dig Surg*, 2001; 18: 84.
2. American Society for Gastrointestinal Endoscopy: The role of ERCP in diseases of biliary tract and pancreas. *Gastrointest Endosc*, 1999; 50: 915.
3. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, et al. Randomized trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut*, 1989; 30: 1132.
4. Ariyama J, Suyama M, Satoh K, et al. Imaging of small pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*, 1998; 16 (3): 396.
5. Beger HG, Gansauge F, Büchler MW, et al. Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: Significant reduction in occurrence of liver metastasis. *World J Surg*, 1999; 23: 946.
6. Beger HG, Poch B, Schwarz M, et al. Pankreaskarzinom: Stellenwert der neoadjuvanten Therapie. *Chirurg*, 2003; 74: 202.
7. Böttger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: Critical analysis of 221 resections. *World J Surg*, 1999; 23: 164.
8. DiCarlo V, Zerbi A, Bolzano G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional Whipple operation. *World J Surg*, 1999; 23: 920.
9. Diehl SL, Lehmann KJ, Gaa J, et al. Wertigkeit von Magnetresonanztomographie (MRT), Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) bei der Diagnose von Pankreastumoren. *Fortschr Röntgenstr*, 1999; 170: 463.
10. Friess H, Kleeff J, Fischer L, et al. Chirurgische Standardtherapie beim Pankreaskarzinom. *Chirurg*, 2003; 74: 183.
11. Gansauge F, Link KH, Rilling N, et al. Adjuvante regionale Chemotherapie beim resezierten fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. *Chirurg*, 1996; 67: 362.
12. Gouma DJ, van Dijkum EJ, van Geenen RC, et al. Are there indications for palliative resection in pancreatic cancer? *World J Surg*, 1999; 23: 954.
13. Hanbidge AE. Cancer of the pancreas: the best image for early detection – CT, MRI, PET or US? *Can J Gastroenterol*, 2002; 16: 101.
14. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg*, 1996; 224: 342.
15. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, et al. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg*, 1998; 133: 149.
16. Hermanek P, Gospodarowicz MK, et al. (editors): Prognostic factors in cancer. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, Springer-Verlag, 1995.
17. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, Engstrom P, et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg*, 1995; 169: 71.
18. Hopt UT, Heydasch U. Chirurgische Relevanz bildgebender Diagnostik bei abdominalen Tumoren – Entscheidungswege beim Pankreas. *Chirurg*, 1997; 68: 325.
19. Hunt GC, Faigel DO. Assessment of EUS for diagnosis, staging and determining resectability of pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Endosc*, 2002; 55: 232.
20. Ihse I, Andersson R, Axelsson J, Hansson L. Kombinationstherapie in der Onkologie bei Pankreastumoren. *Chirurg*, 1998; 69: 366.
21. Ihse I, Axelsson J, Dawiskiba S, Hansson L. Pancreatic biopsy: Why? When? How? *World J Surg*, 1999; 23: 896.
22. Jessup JM, Steele G Jr, Mayer RJ, et al. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg*, 1993; 128: 559.
23. Karlson BM, Ekbohm A, Lindgren PG, et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: a prospective cohort analysis. *Radiology*, 1999; 213: 107.
24. Koslowsky TC, Wilke J, Voiss W, et al. Chirurgische Palliation beim Pankreaskarzinom. *Chirurg*, 2001; 72: 704.
25. Kokubo M, Nishimura Y, Shibamoto Y, et al. Analysis of the clinical benefit of intraoperative radiotherapy in patients undergoing macroscopically curative resection for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 48: 1081.
26. Launois B, Stasik Ch, Bardaxoglou E, et al. Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? *World J Surg*, 1999; 23: 926.
27. Leffler J, Polouček P. Poruchy hojení anastomoz na pankreatu. *Rozhl Chir*, 2001; 8: 432.
28. Leffler J, Polouček P, Krejčí T. Stenozы terminálního choledochu – chirurgické řešení. *Rozhl Chir*, 2003; 82, 4: 222.
29. Leffler J. Návrh standardu léčby karcinomu pankreatu. *Bulletin HPB*, 2002; 10: 1: 20.
30. Leitlinien zur Therapie des exokrinen Pankreaskarzinoms. Beilage zu den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Heft 5, 1996.
31. Leung JWC, Bowen-Wright M, Aveling W, et al. Coeliac plexus block with alcohol for relief of upper abdominal pain due to cancer and chronic pancreatitis. *Br J Surg*, 1983; 70: 730.
32. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnectomy in patients with unresectable pancreatic cancer: A prospective randomized trial. *Ann Surg*, 1993; 217: 447.
33. Lillemoe KD, Pitt HA. Palliation. Surgical and otherwise. *Cancer*, 1996; 78: 605.
34. Martigoni ME, Wagner M, Krahenbühl L, et al. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*, 2001; 181: 52.
35. National Cancer Institute: Annals cancer statistics review 1973–1988. NIH publication No 91–2784, 1991, Department of Health and Human Services, Bethesda, Md.
36. Neoptolemos JP, Kerr DJ, Beger HG, et al. ESPAC – 1 trial progress report: the European randomized adjuvant study comparing radiochemotherapy, 6 months chemotherapy and combination therapy versus observation in pancreatic cancer. *Digestion*, 1997; 6: 570.
37. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1200.
38. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1995. *Cancer*, 1996; 46: 5.
39. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Traditional versus extended lymphadenectomy as associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of pancreas. A multicentric, prospective, randomized study. *Ann Surg*, 1998; 228: 508.
40. Pešková M, Gürlich R. Předoperační biliární drenáž u karcinomu hlavy pankreatu. *Rozhl Chir*, 2004; 83, 12: 624.
41. Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, et al. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*, 1999; 230: 131.
42. Rösch T, Braig C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology*, 1992; 102: 188.
43. Saeger HD, Dobrowolski F, Naumann B, et al. Palliative Massnahmen im hepatobiliopankreatischen System. *Chirurg*, 1999; 70: 1402.
44. Seiler CA, Wagner M, Schiller B, et al. Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomized study. *Swiss Surg*, 2000; 6: 275.
45. Shepherd HA, Royle G, Ross APR, et al. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: A randomized trial. *Br J Surg*, 1988; 75: 1166.
46. Schoenberg MH, Gansauge F, Kunz R. Die Wertigkeit der pyloruserhaltenden partiellen Duodenopancreatektomie beim duktalen Pankreaskarzinom. *Chirurg*, 1997; 68: 1262.
47. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, et al. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. *Cancer*, 2000; 89: 314.
48. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg*, 1999; 188: 658.
49. Trede M. Technik der Duodenopancreatektomie nach Whipple. *Chirurg*, 1994; 65: 232.
50. Van der Schelling GP, van den Bosch RP, Klinkenbijl JHG, et al. Is there a place for gastroenterostomy in patients with advanced cancer of the head of the pancreas? *World J Surg*, 1993; 17: 128.
51. Welzel TM, Vick C, Reiser M, et al. Pankreaskarzinom: Präzisierung der Diagnostik zur weiteren Therapieplanung. *Chirurg*, 2003; 74: 171.
52. Yeo CHJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Postoperative chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg*, 1997; 5: 621.
53. Yeo CHJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*, 1995; 4: 580.
54. Yeo CJ, Cameron JL. Improving results of pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *World J Surg*, 1999; 23: 907.
55. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Ann Surg*, 2002; 236: 355.
56. Zerbitt A, Fossati V, Parolini D, et al. Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer*, 1994; 73: 2930.