

Operative Strategie bei periampullärem Karzinom und Ikterus

K. Z'graggen Ch. Kulli F. Holzinger H. Friess M. W. Büchler

Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, Inselspital, Bern, Schweiz

Schlüsselwörter

Periampulläres Karzinom · Pankreaskarzinom · Ikterus · Morbidität · Operative Therapie

Zusammenfassung

Periampulläre Karzinome manifestieren sich klinisch meist mit einem Ikterus. Diese Tumoren umfassen neben den in der Ampulla Vateri und im distalen Gallengang entstehenden Karzinomen auch die periampullären Pankreaskarzinome. Die Prognose der ampullären Karzinome ist aufgrund von tumorbiologischen Unterschieden wesentlich besser als beim periampullären Pankreaskarzinom. Die sorgfältige präoperative Abklärung kann bei den meisten Patienten mit Fernmetastasen unnötige chirurgische Eingriffe vermeiden. Die pathophysiologischen Veränderungen beim Verschlussikterus erhöhen das perioperative Komplikationsrisiko. Deshalb ist eine präoperative endoskopische Entlastung der Gallenstauung indiziert. Die Resektion periampullärer Karzinome ist bei Fehlen einer Fernmetastasierung und bei Tumoren, welche keine komplexe Infiltration vaskulärer Strukturen aufweisen, angezeigt. Sie sollte in spezialisierten Zentren, die eine geringe Mortalität und akzeptable Morbidität aufweisen, durchgeführt werden. Die Resektion des periampullären Karzinoms in kurativer Absicht ist die beste therapeutische Option zur Behandlung des Verschlussikterus bei diesem Tumor.

Key Words

Periampullary carcinoma · Pancreatic cancer · Jaundice · Morbidity · Pancreatic resection

Summary

Periampullary carcinomas usually present with jaundice. This group of tumors includes cancers that originate within the ampullary tissues (papilla, distal common bile duct, duodenum) and periampullary pancreatic cancers. Because of differences in tumor biology, the ampullary cancers have a better prognosis than periampullary pancreatic cancers. Therefore, the differentiation between these tumors is relevant. A careful preoperative assessment excludes patients that have no surgical options. The pathophysiologic changes induced by the obstructive jaundice increase the operative risk and the morbidity, and a preoperative endoscopic bile drainage seems indicated. Resection with curative intention is the best surgical treatment of periampullary cancers presenting with obstructive jaundice. The mortality and morbidity of duodenopancreatectomies for periampullary carcinomas are low in specialized centers.

Einführung

Der Begriff periampulläres Karzinom wird oft synonym für pankreatoduodenale Tumoren verwendet und umfaßt Tumoren, die im Pankreaskopf und dessen Umgebung entstehen. Diese weitgefaßte Definition beinhaltet deshalb ampulläre Tumoren, distale Gallengangtumoren, Duodenalkarzinome, aber auch Pankreaskopfkarzinome. In einer enger gefaßten Definition beinhaltet die Gruppe der periampullären Karzinome aber Neoplasien, welche den Ur-

sprung in der Ampulla Vateri oder deren unmittelbarer Umgebung haben. Das Pankreaskopfkarzinom ist dabei ausgeschlossen. Die nichtpankreatischen periampullären Karzinome haben nach Resektion eine wesentlich bessere Prognose als Pankreaskopfkarzinome mit 5-Jahres-Heilungsraten von 30–40% [1]. Dabei zeigen die Duodenalkarzinome das beste 5-Jahres-Überleben. Ampulläre Karzinome, distale Gallengangkarzinome und periampulläre Pankreaskarzinome zeigen, in abnehmender Reihenfolge, eine deutlich schlechtere Prognose [2]. Die Unterscheidung von Pankreas-

karzinomen und periampullären Tumoren ist deshalb für den Patienten und den betreuenden Arzt von ausgesprochener Wichtigkeit. Die Resektabilität dieser Tumoren beträgt bis zu 80%, wobei in etwa 30% der resezierten Tumoren Lymphknotenmetastasen gefunden werden [3]. Im Gegensatz dazu besteht beim (periampullären) Pankreaskarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose wegen des fortgeschrittenen Stadiums eine Resektabilität von etwa 20%, und die Langzeitprognose ist äußerst schlecht [4]. Die 5-Jahres-Heilungsrate liegt bei der Gesamtpopulation bei <5% [5, 6], in selektioniertem Patientengut nach Resektion zwischen 10 und 30% [7–9].

Der Ursprung der periampullären Karzinome in unmittelbarer Nachbarschaft zur Papille führt meist zu einer Obstruktion des distalen Gallenganges mit der klinischen Manifestation eines Verschlussikterus. Im nachfolgenden wird die operative Strategie bei periampullären Karzinomen, welche sich mit Ikterus manifestieren, besprochen. Dabei erscheint es uns sinnvoll, die periampullären Karzinome unter Einbezug der Pankreaskopfkarzinome zu diskutieren. Im Zentrum dieser Diskussion stehen der Ikterus als Risikofaktor für den operativen Eingriff und die palliativen bzw. potentiell kurativen operativen Methoden.

Histopathologie und Tumorstadien

Die Mehrheit der periampullären Tumoren sind histologisch Adenokarzinome, obwohl auch einige andere, seltene Histopathologien differentialdiagnostisch in Frage kommen. Die überwiegende Mehrheit der periampullären Karzinome entsteht im Pankreas. Im eigenen Patientengut beobachteten wir von November 1993 bis September 1998 auf der Grundlage der histologischen Aufarbeitung von Duodenopankreatektomien die in Tabelle 1 zusammengestellte Zuordnung.

Pathologisch kann die Diagnose des Ursprungsgewebes schwierig sein, und häufig ist nur bei kleinen Tumoren die Zuordnung noch möglich. In einer von Yamaguchi berichteten Serie von 47 umschriebenen ampullären Karzinomen zeigte sich, daß die überwiegende Mehrheit (85%) dieser Tumoren dem Epithel des gemeinsamen Ausführungsganges (Ductus choledochus – D. pancreaticus) entstammen [10, 11].

Differentialdiagnostisch sind bei Verschlussikterus und Verdacht auf periampullären Tumor in seltenen Fällen nichtkarzinomatöse Tumoren erwähnenswert. Dazu gehören die Karzinoide, kleinzellige Karzinome, Leiomyome oder Leiomyosarkome, Granularzelltumoren, aber auch entzündliche Papillenvergrößerungen oder die Papillensklerose [10]. Das Stadium des Primärtumors, die Radikalität der Operation (histologische Schnitttrandbeurteilung), der Lymphknotenstatus und der Grad der Tumordifferenzierung sind prognostisch prädiktive Faktoren. Die ampullären Karzinome unterscheiden sich vom Pankreaskarzinom aber auch hinsichtlich der Wachstumskinetik und des Metastasierungsverhaltens. Die Ursache dafür liegt im Wachstumsverhalten der ursprünglichen Tumorzellen, die bekannte Unterschiede in genetischen Alterationen in Onkogenen, Tumorsuppressorgenen sowie dysfunktionellen Reparatursmechanismen der Zielzellen aufweisen [12–15].

Tab. 1. Verteilung der periampullären Karzinome im eigenen Patientengut aufgrund histopathologischer Untersuchungen der Duodenopankreatektomien (n = 228)

	Anzahl	
	n	%
Pankreaskarzinome	170	74
Karzinom der Papilla Vateri	32	14
Karzinom des D. choledochus	17	8
Duodenalkarzinom	9	4

Tab. 2. Kurzfassung der TNM-Klassifikation des periampullären Karzinoms und des Pankreaskopfkarzinoms [aus 16]

Ampulla Vateri

T1	Karzinom begrenzt auf Ampulla oder Sphincter Oddi
T2	Karzinom infiltriert Duodenalwand
T3	Pankreas ≤ 2 cm infiltriert
T4	Pankreas > 2 cm infiltriert, oder Infiltration anderer Organe
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen

Pankreas

T1	≤ 2 cm, Karzinom begrenzt auf Pankreas
T2	> 2 cm, Karzinom begrenzt auf Pankreas
T3	Duodenum, D. choledochus, peripankreatisches Gewebe infiltriert durch Karzinom
T4	Magen, Milz, Kolon, große Gefäße infiltriert durch Karzinom
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	solitärer Lymphknoten
N1b	multiple Lymphknoten

TNM-Klassifikation des ampullären Karzinoms und des Pankreaskopfkarzinoms: Die letzte Ausgabe der TNM-Klassifikation der UICC maligner Tumoren aus dem Jahre 1997 gilt nur für Karzinome. Eine histologische Diagnosesicherung ist notwendig, um diese Tumoren in die in Tabelle 2 angeführten Stadien einteilen zu können.

Ikterus als Risikofaktor für einen operativen Eingriff

Durch die Lagebeziehung zum distalen Gallengang manifestieren sich periampulläre und im speziellen die eigentlichen ampullären Tumoren klinisch durch einen Verschlussikterus. Der Ikterus ist aber bei allen periampullären Karzinomen nicht nur Warnsymptom, sondern führt im Vergleich zu anikterischen Patienten auch zu einem erhöhten Operationsrisiko. Diese Aussage basiert einerseits auf klinischen Erfahrungen, andererseits auf experimentellen Untersuchungen, die zeigen, daß beim Verschlussikterus die Inzidenz von Gerinnungsstörungen, septischen Komplikationen, Nierenfunktionsstörungen und Wundheilungsstörungen erhöht ist [17, 18]. Die perioperative Behandlung dieser Patienten erfordert deshalb nicht nur eine engmaschige Kontrolle, sondern auch ein Behandlungskonzept, welches diese Störungen mitberücksichtigt [19].

Die Gerinnungsstörung beim Verschlussikterus hat multifaktorielle Ursachen. Sie beinhaltet vor allem eine dysfunktionelle plasmatische Gerinnung, bedingt durch einen Vitamin-K-Mangel. Die Ur-

sache dafür ist die fehlende Ausscheidung der zur Fettresorption notwendigen Galle-salze ins Duodenum bzw. obere Jejunum. Eine Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF, IL-6) und die durch eine assoziierte biliäre Sepsis bedingte Endotoxämie können zusätzlich zu einer Aktivierung des Komplementsystems und zu einer Störung der Fibrinolyse führen [20, 21].

Obwohl eine Infektion der Galle bei Patienten mit malignem Verschlussikterus weniger häufig ist als bei Patienten mit Choledocholithiasis, treten septische Komplikationen beim periampullären Karzinom vermehrt auf, und eine antibiotische Prophylaxe ist in jedem Fall indiziert. Pathophysiologisch sind verschiedene Ursachen für die septischen Komplikationen bei Verschlussikterus bekannt: eine erhöhte Translokation pathogener Keime vom Galletrakt ins Blut [22], eine vermehrte Translokation intestinaler Bakterien bzw. intestinal freigesetzter Endotoxine als Folge der fehlenden intraluminalen Galle-salze [23] und eine Neutrophilendysfunktion mit verminderter Radikalenbildung und gestörtem «bacterial killing» [24, 25]. Obwohl die Endotoxämie durch die perorale Gabe von Galle-salzen oder Lactulose vermindert werden kann [26], haben klinische Studien nicht die erwarteten Verbesserungen der Komplikationsraten erbracht. Weiterhin ist bekannt, daß eine Cholestase die Entzündungsantwort auf eine Endotoxämie verstärkt und experimentell zu einer erhöhten Mortalität führt [27].

Die beim Verschlussikterus erhöhte Endotoxämie führt auch zu systemischen und renalen hämodynamischen Veränderungen. Patienten mit Verschlussikterus weisen meist ein vermindertes extrazelluläres Volumen (Hypovolämie) auf, das durch eine verminderte Flüssigkeitsaufnahme sowie eine gestörte Konzentrierung des Urins, assoziiert mit einer Erhöhung des atrialen natriuretischen Peptids, bedingt ist [28–30].

Von einem praktischen Standpunkt ist die Optimierung der perioperativen Behandlung deshalb entscheidend zu beeinflussen durch [19]: 1. eine sorgfältige Kontrolle der Infusionstherapie und der Urinproduktion, wobei grundsätzlich ein Bedarf für eine Volumensubstitution angenommen werden muß, 2. eine antibiotische Prophylaxe, die bei diagnostischen und chirurgischen Eingriffen indiziert ist, 3. Korrektur der Gerinnungsstörung durch regelmäßige Gabe von Vitamin K und wenn nötig Gerinnungsfaktoren in Form von Plasmaprodukten (fresh frozen plasma), 4. eine sorgfältige Ernährungsbilanz und wenn möglich frühzeitige postoperative enterale Ernährung über eine Jejunalsonde bei diesen meist präoperativ katabolen Patienten.

Rationale der präoperativen Ikterusentlastung

Die endoskopische Stenteinlage nach Papillotomie oder die perkutane transhepatische Ableitung der Galle stehen an den meisten Zentren zur Verfügung, um den häufig bestehenden Verschlussikterus bei periampullärem Karzinom zu entlasten. Dabei stellt sich die Frage, ob das operative Risiko durch diesen Eingriff verringert werden kann und zu welchem Preis, d. h., mit welcher zusätzlichen Morbidität und Mortalität gerechnet werden muß. Dies ist von der

Expertise der entsprechenden Endoskopiker und interventionellen Radiologen abhängig. Nur wenige Untersuchungen sind zu diesem Problem publiziert worden. Eine von Hatfield et al. veröffentlichte Studie kam dabei zum Schluß, daß die präoperative perkutane Galledrainage insgesamt betrachtet zu keiner Reduktion der Komplikationen führt, da die eingriffsspezifische Morbidität jegliche Verbesserungen der operationsspezifischen Morbidität und Mortalität aufhebt [31]. Die endoskopische Stenteinlage gilt aber heute als Methode der Wahl bei Patienten mit Ikterus und periampullärem Karzinom und wird in dieser Situation von den meisten Zentren routinemäßig eingesetzt [32]. Dieses Vorgehen vermindert die Morbidität nach erfolgter Resektion und verkürzt auch die postoperative Hospitalisationszeit [33]. Der Effekt einer endoskopischen Galleableitung ist jedoch nicht einfach zu beweisen, und eine prospektiv randomisierte Studie an einem unselektionierten Patientengut mit periampullärem Karzinom fehlt. Eine von Lai et al. veröffentlichte Untersuchungen an 87 Patienten mit malignem Verschlussikterus unterschiedlicher Genese konnte zum Beispiel keine Verminderung der Morbidität und Mortalität nach endoskopischer Galledrainage nachweisen [34].

Ergebnisse im eigenen Patientenkollektiv

In unserem eigenen Patientenkollektiv ist die chirurgische Morbidität nach Resektion von periampullären Karzinomen bei 102 ikterischen Patienten höher als bei 126 nichtikterischen Patienten (37 versus 23%; $p = 0,02$). Die nichtchirurgische Morbidität (22 versus 18%) war bei vergleichbarem anästhesiologischem Risiko fast identisch. Die Mortalität war höher bei ikterischen als bei nichtikterischen Patienten (3,9 versus 0,8%). Vergleichbare Werte in beiden Gruppen fanden sich bei den Operationszeiten, der Intensivbehandlungsperiode und der Hospitalisationszeit. Als Ausdruck der oben diskutierten Gerinnungsstörungen ist wahrscheinlich der signifikant höhere Blutverlust bei Patienten mit Ikterus ($p < 0,01$) zu interpretieren. Aufgrund unserer Resultate und der erwähnten pathophysiologischen Grundlagen empfehlen wir eine endoskopische Entlastung durch eine temporäre Stenteinlage in den Gallengang. Diese sollte durch ein technisch versiertes Endoskopieteam vorgenommen werden, so daß der Benefit der Galledrainage nicht durch eine hohe Komplikationsrate des endoskopischen Eingriffs aufgehoben wird.

Operabilität und Resektabilität

Die präoperative Evaluation der Patienten mit Pankreaskarzinom beinhaltet die Abklärung des Tumorstadiums und die Erfassung der allgemeinen operativen Risiken. Die Fortschritte der bildgebenden Diagnostik, insbesondere die Standardisierung der abdominalen Computertomographie (CT) in Spiraltechnik und neuerdings auch die Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie als sogenanntes All-in-one-Verfahren, welches eine Magnetresonanztomographie (MRCP) einschließt [35], erlauben

ein deutlich verbessertes präoperatives Tumorstaging. Die heutige Standarddiagnostik umfaßt die CT und die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und erlaubt die Diagnose des Pankreaskarzinoms in 90% aller Fälle [36, 37]. Trotz dieser diagnostischen Fortschritte, welche in der Regel eine Vorhersage der chirurgischen Therapiemöglichkeiten erlauben, kommt es bei etwa 10–20% der Patienten intraoperativ zum Nachweis kleiner peritonealer Metastasen, kleiner Lebermetastasen oder einer umschriebenen Gefäßinfiltration, ohne daß diese Veränderungen präoperativ nachzuweisen waren [38].

Der Wert der diagnostischen Laparoskopie im Staging des periampullären Karzinoms ist noch nicht endgültig geklärt [39, 40]. Ihre Aussagekraft hängt nicht zuletzt davon ab, ob nur die makroskopische Diagnose von Leber- und Peritonealmetastasen oder auch zytologische oder sogar immunhistochemische Spezialanalysen zur Untersuchung der peritonealen Spülflüssigkeit miteinbezogen werden [41]. Die Endosonographie ist sehr untersucherabhängig und als Staginguntersuchung des periampullären Karzinoms nicht allgemein akzeptiert. Die Beziehung des Karzinoms zu den oberen Mesenterialgefäßen, welche über die Resektabilität eines periampullären Karzinoms häufig entscheidet, kann präoperativ nicht sicher, auch nicht mittels Endosonographie, geklärt werden. Der biotische Karzinomnachweis hat an Bedeutung verloren, da die Treffsicherheit der Punktion bei diesen stromareichen Tumoren fraglich ist und die Möglichkeit einer Tumordissemination in den Stichkanal oder in die Peritonealhöhle bestehen bleibt [42, 43].

Die Abklärung systemischer Risikofaktoren erfolgt präoperativ sehr sorgfältig und beinhaltet bei unseren Patienten mit periampullärem Karzinom eine Spirometrie und eine Ergometrie zum Ausschluß kardiopulmonaler Risiken. Ergeben sich keine Kontraindikationen für einen operativen Eingriff, wird bei Patienten mit periampullärem Karzinom eine explorative Laparotomie als Standard durchgeführt [32].

Operative Strategie

Die präoperativen Abklärungen erlauben meist den Ausschluß der Patienten, die nicht von einer chirurgischen Therapie des periampullären Karzinoms profitieren. Als absolute Kontraindikationen für die Resektion eines periampullären Karzinoms gelten heute im wesentlichen Lebermetastasen, der Nachweis von Peritonealmetastasen und eine komplexe Infiltration vaskulärer Strukturen. Von seiten des Patienten können schwere systemische Vorerkrankungen eine Kontraindikation für eine Operation darstellen [32]. Bei Patienten ohne nachgewiesene Fernmetastasen empfehlen wir eine operative Exploration zur definitiven Abklärung der Resektabilität.

Kann der Primärtumor nicht entfernt werden, so empfehlen wir anläßlich der explorativen Laparotomie die palliative Anlage einer biliodigestiven Anastomose. Bei den ampullären Karzinomen sind palliative Operationen selten. Diese Tumoren können meist in kurativer Absicht reseziert werden. Bei periampullären Pankreaskarzinomen kann ein T4-Stadium bei einem relativ kleinen Karzinom

durch die benachbarte Lage zu wichtigen anatomischen Strukturen oder durch expansives Wachstum und Infiltration in andere Organe bedingt sein. Die chirurgischen Optionen bei Pankreaskarzinomen beinhalten deswegen häufiger einen palliativen Eingriff. Hingegen kann auch bei fortgeschrittenem Karzinom in spezifischen Situationen eine Resektion in kurativer Absicht erfolgen, insbesondere wenn nur eine umschriebene Infiltration der Mesenterialvene vorliegt.

Eine lokale Exzision eines periampullären Karzinoms empfehlen wir nicht, da diese Operation die mitzuresezierenden Lymphabflußwege nicht berücksichtigt [44]. Insbesondere bei den prognostisch günstigen ampullären Karzinomen sollte keine lokale Exzision vorgenommen werden. Die Indikation zur lokalen Exzision ist nur bei ikterischen Patienten mit benignen ampullären Tumoren, die kleiner als 2 cm sind, zu diskutieren [45].

Palliative Operationsverfahren

Bei einem Großteil der Patienten mit periampullärem Karzinom liegt zum Zeitpunkt der Diagnose und der operativen Exploration ein lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom vor, welches aufgrund des Ausmaßes der Tumordinfiltration in umgebende Strukturen und Organe nicht mehr reseziert werden kann. Diese Patienten benötigen meist ein palliatives Operationsverfahren, welches den Verschlußikterus behebt. Die Wahl der palliativen Therapiemethode ist entscheidend beeinflusst durch folgende Faktoren: 1. die Prognose des periampullären Karzinoms zum Zeitpunkt des Eingriffs, 2. die Morbidität und Mortalität des palliativen Eingriffs, 3. sollte die Palliation für die erwartete Lebensdauer definitiv sein, d. h. nicht wiederholt werden müssen. Ihr Ziel ist eine Verbesserung der Lebensqualität [4]. Dabei ist erwähnenswert, daß auch eine ausschließlich endoskopische Palliation eine Morbidität und Mortalität aufweist, die vergleichbar ist mit denjenigen nach palliativ chirurgischen Eingriffen [46].

Der Verschlußikterus wird durch die Kompression oder eine Infiltration des Gallenganges verursacht; bei fortgeschrittenem Tumor kann zusätzlich eine Lymphknotenmetastasierung in den Bereich der Porta hepatis oder eine ausgedehnte Lebermetastasierung mitverantwortlich für den Ikterus sein [47]. Die Rationale für ein biliäres Bypassverfahren zum Zeitpunkt der explorativen Laparotomie bei Patienten mit irresektablem Pankreaskopfkarzinom beinhaltet folgende Argumente: 1. Die Entlastung des Verschlußikterus führt zu einer Verminderung von Koagulopathie und metabolischen Störungen. 2. Der bestehende Verschlußikterus kann zu einem progredienten Leberversagen führen und beinhaltet die Gefahr einer Cholangitis. 3. Der stark störende Pruritus sollte therapiert werden. 4. Im Gegensatz zur endoskopischen Dekompression des Gallenganges mit Stenteinlage ist das chirurgische Verfahren meist definitiv [48]. Ein erneuter Eingriff, wie es nach endoskopischer Stenteinlage häufig notwendig ist, kann somit vermieden werden.

Insbesondere bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, periampullärem Karzinom und fehlenden Fernmetastasen (entsprechend einem UICC-Stadium IVa – Pankreaskarzinom) sollte der chirurgische Bypass einer endoskopischen Therapie vorgezogen werden

[49]. Die von uns in dieser Situation bevorzugte Operation ist eine End-zu-Seit-Roux-Y-Hepaticojejunostomie [47, 48, 50, 51]. Im Regelfall wird gleichzeitig eine Gastroenterostomie als Seit-zu-Seit-Anastomose in zweireihiger fortlaufender Technik vorgenommen. Die routinemäßige Anlage einer Gastroenterostomie zum Zeitpunkt der explorativen Laparotomie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wird allerdings kontrovers diskutiert. Obwohl Nausea und Erbrechen häufige Symptome sind, ist eine Duodenalobstruktion bei der Diagnosestellung nur in 5% der Fälle vorhanden. Bei 17–23% der Patienten ohne initiale Gastroenterostomie wird allerdings im weiteren Verlauf, nach durchschnittlich 8 Monaten, eine mechanische Duodenalobstruktion auftreten, die einen chirurgischen Magenbypass notwendig macht [51–53].

Eine Choledochoduodenostomie wird von uns und den meisten anderen chirurgischen Zentren als Palliation des Verschlussikterus bei periampullärem Karzinom abgelehnt. Vor allem das Rezidivrisiko des Ikterus bei mehr als einem Drittel der Patienten, die persistierende Erhöhung des Bilirubins und eine hohe perioperative Morbidität sprechen gegen diesen Eingriff [54]. Der korrekten Auswahl des palliativ chirurgischen Eingriffs zum Zeitpunkt der explorativen Laparotomie kommt somit eine spezielle Bedeutung zu.

Standardresektionsverfahren

Die beste chirurgische Therapie des Verschlussikterus bei periampullärem Karzinom ist die Resektion in kurativer Absicht. Das Risiko einer Duodenopankreatektomie als Therapie eines periampullären Karzinoms mit Verschlussikterus ist in erfahrenen Händen gering. Die Mortalität liegt in den meisten kürzlich publizierten Serien unter 5% [8, 55, 56]. Die nachgewiesene Sicherheit dieses Eingriffs ist der entscheidende Faktor in der Diskussion der therapeutischen Optionen bei einem Patienten mit periampullärem Karzinom. Über einen Zeitraum von 5 Jahren liegt in unserem Patientengut die 30-Tage-Mortalität nach Pankreasresektion bei 2,3% (9/386) und nach Pankreaskopfresektion bei 2% (6/298) bei einer Morbidität von 25%. Die Pankreasfistelrate nach Resektion von periampullären Karzinomen liegt bei 3,5% (8/228). Dabei empfehlen wir die routinemäßige Verwendung von Octreotid im postoperativen Verlauf nach Duodenopankreatektomie [57, 58]. Diese Zahlen sind ähnlich oder besser im Vergleich mit publizierten Serien anderer großer Zentren. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Pankreasresektionen und der Sicherheit solcher Eingriffe konnte nachgewiesen werden, so daß die Zuweisung dieser Patienten an spezialisierte Zentren in der Regel gerechtfertigt ist [59, 60].

Die *Whipple-Operation* ist heute das Standardverfahren und umfaßt eine En-bloc-Resektion des Pankreaskopfes, des Duodenum mit einem kurzen Jejunalsegment, der distalen Magenhälfte mit Omentum majus, des D. choledochus mit Gallenblase und der peripankreatischen und hepatoduodenalen Lymphknoten [61]. Bei intraoperativ fehlenden Hinweisen für Leber- und/oder Peritonealmetastasen werden das Duodenum nach Kocher und die rechte Kolonflexur mobilisiert. Nach der Eröffnung der Bursa omentalis durch das Ligamentum gastrocolicum wird anschließend der Pan-

kreashals vorsichtig stumpf von der Vena mesenterica superior freipräpariert und die Arteria gastroduodenalis ligiert. Zeigt sich zu diesem Zeitpunkt, nach der vollständigen Mobilisation des Pankreaskopfes, eine Gefäßinfiltration entsprechend einem möglichen T4-Karzinom, so beginnt die Resektion mit der Cholezystektomie. Der Gallengang wird proximal der Mündungsstelle des D. cysticus durchtrennt und zusammen mit dem gesamten lymphatischen Gewebe des Ligamentum hepatoduodenale entfernt. Danach erfolgt die Absetzung des Omentum majus und des Omentum minus zusammen mit einer distalen Gastrektomie. Das Pankreas wird nun links der Vena mesenterica superior durchtrennt und durch Dissektion der retropankreatischen Venen und der posterioren pankreatoduodenalen Arkade mobilisiert. An dieser Stelle zeigt sich, ob für eine potentiell kurative Resektion ein Segment der V. mesenterica superior oder der V. portae mitreseziert werden muß.

Zur Rekonstruktion wird das proximale Jejunum retrokolisch hochgezogen und als zweireihige Pankreatojejunostomie, End-zu-Seit oder End-zu-End anastomosiert. Durch sechs innere Nähte erfolgt eine Mukosa-zu-Mukosa-Anastomose des D. pancreaticus an die Schleimhaut des Jejunums. Die Rekonstruktion wird komplettiert durch eine Hepaticojejunostomie (End-zu-Seit), eine Gastrojejunostomie (End-zu-Seit) und eine Braunsche Fußpunktanastomose.

Die *pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion* stellt ein alternatives Verfahren zur klassischen Whipple-Operation dar [62]. Um die neurovaskuläre Versorgung des Pylorus zu erhalten, müssen die pylorischen Äste der linken Arteria gastrica, die A. gastroepiploica sowie die Vagusäste zum Pylorus geschont werden. Obwohl diese Operation theoretisch weniger radikal ist als die Operation nach Whipple, zeigen sich in der bisherigen Literatur bei vergleichbaren Tumorstadien keine Unterschiede [62–67]. Diese Resultate entsprechen auch unseren Erfahrungen beim periampullären Karzinom, das sich nicht in die unmittelbaren Nähe zum Pylorus ausdehnt und keine Lymphknotenmetastasen entlang der großen und kleinen Magenkurvatur aufweist [69]. In unserem eigenen Patientengut mit periampullären Karzinomen haben wir die pylorus-erhaltende Duodenopankreatektomie etwas häufiger angewendet (60,3%) als die klassische Operation nach Whipple (39,7%).

Erweiterte Resektionsverfahren

Zur Verbesserung der Resektabilität wurde durch Fortner die Technik der regionalen Pankreatektomie eingeführt [69]. Diese Operation basiert auf ähnlichen onkologischen Prinzipien wie die aktuellen Resektionsverfahren für kolorektale Karzinome. Die Operation beinhaltet eine En-bloc-Resektion des Tumors zusammen mit einem 4 cm messenden Resektionsrand, welcher die regionalen Lymphknotenstationen und das intra-/retropankreatische Segment der V. portae einschließt [70]. Der Wert dieser Methode blieb vor allem wegen der hohen Mortalität der initialen Serie umstritten, und das Prinzip der regionalen Pankreatektomie wurde deswegen nur von wenigen Chirurgen aufgegriffen. Neuere Studien weisen nun eine deutliche Senkung der Mortalität [71] auf, und eine kürzlich publizierte Studie der Johns-Hopkins-Gruppe

zeigte bei Patienten mit gleichzeitiger Portalvenenresektion im Vergleich zur Standardresektion nach Whipple keine unterschiedliche 2-Jahres-Überlebensrate (37 versus 35%) [9].

Erweiterte Lymphknotendisektion

Voraussetzung für eine systematische Lymphknotendisektion ist die genaue Kenntnis der pankreatischen Lymphabflußwege und des Verteilungsmusters der lymphogenen Metastasen der periampullären Karzinome [72–74]. Die systematische Lymphknotendisektion muß deshalb zusätzlich zu den regionalen Lymphknoten, diejenigen im Bereich des hepatoduodenalen Ligmaments, der A. mesenterica superior und paraaortal beidseits zwischen dem Abgang des Truncus coeliacus und der A. mesenterica inferior berücksichtigen. Diese Technik zusammen mit einer erweiterten Pankreaskopfresektion wurde von der Japanese Pancreatic Society standardisiert, und Hanyu et al. [75] berichteten beispielsweise

über eine deutlich erhöhte Resektionsrate von 60%. Diese betraf vor allem auch Patienten mit T4-Pankreaskopfkarcinom und Infiltration der großen Gefäße. Vor allem bei kleinen Tumoren und Frühstadien scheint eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate mit dieser Technik möglich zu sein (28–46%) [76–79]. Allerdings betrug in einer kürzlich publizierten Studie von Hirata et al. [7] die kumulative 3-Jahres-Überlebensrate in der Gesamtgruppe der Patienten nach Resektion nur 10,3%. Inwieweit einige Patienten mit T4-Pankreaskarzinomen von dieser Technik profitieren, ist aktuell nicht bekannt [80]. Dazu müßten kontrollierte klinische Studien mit genügenden Patientenzahlen in allen resezierbaren Tumorstadien vorgenommen werden. Außerdem ist die erweiterte Lymphknotendisektion beim Pankreaskarzinom durch eine beträchtliche Morbidität mit Einschränkung der postoperativen Lebensqualität, vor allem durch therapierefraktäre Durchfälle, gekennzeichnet [74, 81].

Literatur

- Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD, Conlon KC, Brennan MF: Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg* 1998;228:87–94.
- Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA: Periampullary adenocarcinoma: Analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1998;227:821–831.
- Büchler MW, Uhl W, Malfertheiner P: Pankreas-erkrankungen: Akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, Tumore des Pankreas. Basel, Karger, 1996.
- Lillemoe KD, Barnes SA: Surgical palliation of unresectable pancreatic carcinoma. *Surg Clin North Am* 1995;75:953–968.
- Gudjonsson B: Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60:2284–2303.
- National Cancer Institute: Annual cancer statistics review 1973–1988. Bethesda, MD, Department of Health and Human Services, 1991, NIH Pub No 91-2789.
- Hirata K, Sato T, Mukaiya M, Yamashiro K, Kimura M, Sasaki K, Denno R: Results of 1001 pancreatic resections for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1997;132:771–776.
- Trede M, Schwall G, Saeger HD: Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447–458.
- Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, Zahurak ML, Dooley WC, Coleman J, Sauter PK, Pitt HA, Lillemoe KD, Cameron JL: Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997;225:621–633.
- Yamaguchi K, Enjoji M: Histopathology of tumors of the ampulla of Vater and periampullary tumors; in Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke D, Neoptolemos JP, Russell C, Sarr MG (eds): *The Pancreas*. Oxford, Blackwell, 1998, vol 2, pp 1287–1294.
- Büchler M, Rampf W, Baczako K, Lobeck H, Merkle P, Bittner R, Krautzberger W, Beger HG: Klinik und Feinstruktur des Papillenkarcinoms. *Dtsch Med Wochenschr* 1984;109:1629–1634.
- McCormick CSF, Lemoine NR: Molecular biological events in the development of pancreatic cancer; in Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke D, Neoptolemos JP, Russell C, Sarr MG (eds): *The Pancreas*. Oxford, Blackwell, 1998, vol 2, pp 907–921.
- Friess H, Yamanaka Y, Kobrin MS, Do AD, Büchler MW, Korc M: Enhanced erbB-3 expression in human pancreatic cancer correlates with tumor progression. *Clin Cancer Res* 1995;1:1413–1420.
- Friess H, Yamanaka Y, Büchler MW, Ebert M, Beger HG, Gold LI, Korc M: Enhanced expression of transforming growth factor-beta isoforms in pancreatic cancer correlates with decreased survival. *Gastroenterology* 1993;105:1846–1856.
- Klempnauer J, Ridder GJ, Pichlmayr R: Prognostic factors after resection of ampullary carcinoma: Multivariate survival analysis in comparison with ductal cancer of the pancreatic head. *Br J Surg* 1995;82:1686–1691.
- Wittekind CH, Wagner G: TNM-Klassifikation maligner Tumoren; 5. Aufl. Berlin, Springer, 1997.
- Pain JA, Cahill CJ, Bailey ME: Perioperative complications in obstructive jaundice: Therapeutic considerations. *Br J Surg* 1985;72:942–945.
- Nanji AA, Scudamore CH, Filipenko JD, Owen DA: Hepatorenal syndrome associated with obstructive jaundice. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:431–433.
- Diamond T, Parks RW: Perioperative management of obstructive jaundice. *Br J Surg* 1997;84:147–149.
- O'Neill S, Hunt J, Filkins J, Gamelli R: Obstructive jaundice in rats results in exaggerated hepatic production of tumor necrosis factor-alpha and systemic and tissue tumor necrosis factor-alpha levels after endotoxin. *Surgery* 1997;122:281–287.
- Uchino R, Saitoh N, Hiraoka T, Miyaguchi Y: Effect of activated protein C on impaired fibrinolysis in rats with obstructive jaundice. *Eur Surg Res* 1992;24:298–301.
- Karsten TM, van Gulik TM, Spanjaard L, Bosma A, van der Bergh Weerman MA, Dingemans KP, Dankert J, Gouma DJ: Bacterial translocation from the biliary tract to blood and lymph in rats with obstructive jaundice. *J Surg Res* 1998;74:125–130.
- Clements WD, Parks R, Erwin P, Halliday MI, Barr J, Rowlands BJ: Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction. *Gut* 1996;39:587–593.
- Tjandra K, Woodman RC, Swain MG: Impaired neutrophil microbicidal activity in rat cholestasis. *Gastroenterology* 1997;112:1692–1698.
- Clements WD, Erwin P, McCaigue MD, Halliday I, Barclay GR, Rowlands BJ: Conclusive evidence of endotoxaemia in biliary obstruction. *Gut* 1998;42:293–299.
- Pain JA, Cahill CJ, Gilbert GM, Johnson CD, Trapnell JE, Bailey ME: Prevention of postoperative renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A multicenter study of bile salts and lactulose. *Br J Surg* 1991;78:467–469.
- Lechner AJ, Velasquez A, Knudsen KR, Johanns CA, Tracy TF Jr, Matuschak GM: Cholestatic liver injury increases circulating TNF-alpha and IL-6 and mortality after *Escherichia coli* endotoxaemia. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;157:1550–1558.
- Martinez-Rodenas F, Oms LM, Carulla X, Segura M, Sancho JJ, Piera C, Fernandez-Espina MR, Sitges-Serra A: Measurement of body water compartments after ligation of the common bile duct in the rabbit. *Br J Surg* 1989;76:461–464.
- Sitges-Serra A, Carulla X, Piera C, Martinez-Rodenas F, Franch G, Pereira J, Gubern JM: Body water compartments in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1992;79:553–556.
- Pereira JA, Torregrosa MA, Martinez-Rodenas F, Claria J, Pallares L, Gubern JM, Ruano-Gil D, Sitges-Serra A: Increased cardiac endocrine activity after common bile duct ligation in obstructive jaundice. *Ann Surg* 1994;219:73–78.
- Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, Girdwood AH, Fataar S, Harries-Jones R, Kernoff L, Marks IN: Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1982;2:896–899.
- Baer HU, Wagner M, Büchler MW: Pancreatic cancer: Indications for surgery. *Dig Surg* 1994;11:372–377.

- 33 Marcus SG, Dobryansky M, Shamamian P, Cohen H, Gouge TH, Pachter HL, Eng K: Endoscopic biliary drainage before pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:125-129.
- 34 Lai EC, Mok FP, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J: Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994;81:1195-1198.
- 35 Trede M, Rumstadt B, Wendl K, Gaa J, Tesdal K, Lehmann KJ, Meier-Willersens HJ, Pescatore P, Schmoll J: Ultrafast magnetic resonance imaging improves the staging of pancreatic tumors. *Ann Surg* 1997;226:393-405.
- 36 Baer HU, Wagner M, Büchler MW: Onkologische Standardchirurgie des Pankreaskarzinoms. *Chir Gastroenterol* 1998;14:42-48.
- 37 Schölmerich J: Diagnosis of pancreatic cancer; in Beger HG, Büchler MW, Malfertheiner P (eds): *Standards in Pancreatic Surgery*. Berlin, Springer, 1993, pp 578-590.
- 38 McCarthy MJ, Evans J, Sagar G, Neoptolemos JP: Prediction of resectability of pancreatic malignancy by computed tomography. *Br J Surg* 1998;85:320-325.
- 39 Friess H, Kleeff J, Silva JC, Sadowski C, Baer HU, Büchler HU: The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies. *J Am Coll Surg* 1998;186:675-682.
- 40 Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL: Further experience with laparoscopy and peritoneal cytology in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82:1127-1129.
- 41 Makary MA, Warshaw AL, Centeno BA, Willet CG, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C: Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management. *Arch Surg* 1998;133:361-365.
- 42 Warshaw AL: Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161:26-29.
- 43 Wagner M, Friess H, Büchler MW: Conservative versus radical resections of the pancreas. in Neoptolemos JP, Lemoine NR (eds): *Pancreatic Cancer: Molecular and Clinical Advances*. Oxford, Blackwell, 1996, pp 248-270.
- 44 Gertsch P, Matthews JB, Lerut J, Baer HU, Blumgart LH: The technique of papilloduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:254-256.
- 45 Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR, Warshaw AL: Defining the criteria for local resection of ampullary neoplasms. *Arch Surg* 1996;131:366-371.
- 46 Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Pelletier G, Fritsch J, Choury AD, Buffet C: A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998;47:1-7.
- 47 Sarr MG, Cameron JL: Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982;91:123-133.
- 48 Lillemoe KD, Sauter PK, Pitt HA, Yeo CJ, Cameron JL: Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:1-10.
- 49 van den Bosch RP, van der Schelling GP, Klinkenbijn JH, Mulder PG, van Blankenstein M, Jeekel J: Guidelines for the application of surgery and endoprotheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. *Ann Surg* 1994;219:18-24.
- 50 Sarfeh IJ, Rypins EB, Jakowatz JG, Juler GL: A prospective, randomized clinical investigation of cholecystoenterostomy and choledochenterostomy. *Am J Surg* 1988;155:411-414.
- 51 Watanapa P, Williamson RC: Surgical palliation for pancreatic cancer: Developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992;79:8-20.
- 52 Singh SM, Reber HA: Surgical palliation for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989;69:599-611.
- 53 Mori T, Atomi Y: Palliative biliary and gastroenteric bypasses. in Howard J, Idezuki Y, Ihse I, Prinz R (eds): *Surgical Diseases of the Pancreas*; 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp 623-626.
- 54 Singh SM, Longmire WP Jr, Reber HA: Surgical palliation for pancreatic cancer. The UCLA experience. *Ann Surg* 1990;212:132-139.
- 55 Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman D: One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993;217:430-435.
- 56 Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455-465.
- 57 Buchler M, Friess H, Klempa I, Hermanek P, Sulkowski U, Becker H, Schafmayer A, Baca I, Lorenz D, Meister R, Beger HG: Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection (discussion 130-1). *Am J Surg* 1992;163:125-130.
- 58 Friess H, Beger HG, Sulkowski U, Becker H, Hofbauer B, Dennler HJ, Buchler MW: Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1995;82:1270-1273.
- 59 Neoptolemos JP, Russell RC, Bramhall S, Theis B: Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. *UK Pancreatic Cancer Group*. *Br J Surg* 1997;84:1370-1376.
- 60 Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, Bass EB, Yeo CJ, Lillemoe KD, Pitt HA, Tielsch JM, Cameron JL: Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998;228:429-438.
- 61 Whipple A: Present day surgery of the pancreas. *N Engl J Med* 1942;226:515-518.
- 62 Traverso LW, Longmire WP: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. A follow-up evaluation. *Ann Surg* 1980;192:306-310.
- 63 Takao S, Aikou T, Shinchi H, Uchikura K, Kubo M, Imamura H, Maenohara S: Comparison of relapse and long-term survival between pylorus-preserving and Whipple pancreaticoduodenectomy in periampullary cancer. *Am J Surg* 1998;176:467-470.
- 64 Grace PA, Pitt HA, Longmire WP: Pancreatoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Br J Surg* 1986;73:647-654.
- 65 Klinkenbijn JH, van der Schelling GP, Hop WC, van Pel R, Bruining HA, Jeekel J: The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1992;216:142-145.
- 66 Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, Coleman J: Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161:120-124.
- 67 Kozuschek W, Reith HB, Haarmann W: The role of pylorus-preserving duodenopancreatic head resection; in Beger HG, Büchler MW, Malfertheiner P (eds): *Standards in Pancreatic Surgery*. Berlin, Springer, 1993, pp 414-420.
- 68 Z'graggen, Friess H, Wagner M, Büchler MW: Das T4-Pankreaskarzinom: Chirurgische und multimodale Behandlung. *Acta Chir Austriaca* 1999 (in press).
- 69 Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. *Surgery* 1973;73:307-320.
- 70 Fortner JG: Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla and other related sites. Tumour staging and results. *Ann Surg* 1984;199:418-425.
- 71 Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, El-Naggar AK, Fenoglio CJ, Lee JE, Evans DB: Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. *Pancreatic Tumor Study Group*. *Ann Surg* 1996;223:154-162.
- 72 Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K, Ohta T, Kayahara M, Miyazaki I: Clinical study of lymphatic flow to the paraaortic lymph nodes in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1994;73:1155-1162.
- 73 Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Murakami H, Inoue S, Takeuchi Y, Takagi H: Lymph node metastases in carcinoma of the head of the pancreas region. *Br J Surg* 1995;82:399-402.
- 74 Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Tsukioka Y, Miyazaki I: Surgical strategy for carcinoma of the pancreas head area based on clinicopathologic analysis of nodal involvement and plexus invasion. *Surgery* 1995;117:616-623.
- 75 Hanyu F, Imaizumi T: Extended radical resection in pancreatic cancer - the Japanese experience; in Dervenis CG (ed): *Advances in Pancreatic Disease*. Stuttgart, Thieme, 1996, pp 324-331.
- 76 Manabe T, Ohshio G, Baba N, Miyashita T, Asano N, Tamura K, Yamaki K, Nonaka A, Tobe T: Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989;64:1132-1137.
- 77 Takahashi S, Ogata Y, Tsuzuki T: Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1994;81:1190-1193.
- 78 Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Fukuda I, Furukawa H, Imaoka S, Iwanaga T: Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 1988;208:215-220.
- 79 Satake K, Nishiwaki H, Yokomatsu H, Kawazoe Y, Kim K, Haku A, Umeyama K, Miyazaki I: Surgical curability and prognosis for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:259-265.
- 80 Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Pedrazzoli S: Does the extent of lymphatic resection affect the outcome in pancreatic cancer? *Digestion* 1997;58:536-541.
- 81 Schumpelick V, Kasperk R: Grundlagen und Wert der Lymphadenektomie bei den Tumoren des pankreatobiliären Systems. *Chirurg* 1996;67:900-906.