

# Das Pankreaskarzinom: aktuelle Therapiekonzepte

## Carcinome du pancréas: plans thérapeutiques actuels

M. Schmied, F. H. Schmitz-Winnenthal, Adrien Tempia-Caliera, Markus W. Büchler, Kaspar Zgraggen

Chirurgische Universitätsklinik, Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg, Deutschland

### Quintessenz

- Die chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms hat vor allem durch den Zentrumsseffekt («case load») zu einer Zunahme der Resektabilitätsrate und Abnahme der Morbidität und Mortalität geführt. Zentren mit hohem «case load» weisen eine Krankenhausmortalität von deutlich unter 5% auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei potentiell kurativ resezierten Patienten konnte auf 15–30% gesteigert werden.
- Die Pankreaschirurgie wird heute relativ standardisiert vorgenommen. Die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie setzt sich auch bei onkologischer Indikation zunehmend durch.
- Bei lokalisiertem Pankreaskarzinom (UICC-Stadien I–III) kann heute die Chirurgie, gefolgt von adjuvanter Chemotherapie als Standard, angesehen werden (EORTC-Studie, ESPAC-1-Studie). Dies gilt auch zum Teil für das UICC-Stadium IVa bei entsprechender chirurgischer Expertise.
- Neue Studienprotokolle (Angiogeneseinhibitoren, Tumorzellvakzine, kombinierte Chemotherapie/Tumorzellvakzine) werden die therapeutischen Optionen erweitern.

### Quintessence

- *Le traitement chirurgical du carcinome du pancréas, surtout par effet de centralisation («case load»), a vécu une augmentation de la proportion de résécabilité et une diminution de la morbidité et de la mortalité. Les centres à «case load» important ont une mortalité hospitalière nettement inférieure à 5%. La survie à 5 ans des patients réséqués de manière potentiellement curative a pu passer à 15–30%.*
- *La chirurgie pancréatique est actuellement relativement standardisée. La duodéno-pancréatectomie partielle avec conservation du pylore s'impose de plus en plus, même dans l'indication oncologique.*
- *Dans le carcinome du pancréas localisé (stades UICC I–III), la chirurgie suivie de la chimiothérapie adjuvante peut aujourd'hui être considérée comme standard (études EORTC, ESPAC 1). Cela est également vrai pour le stade UICC IV si l'expertise chirurgicale est adéquate.*
- *De nouveaux protocoles d'étude (inhibiteurs de l'angiogenèse, vaccins anticellules tumorales, chimiothérapie/vaccins antitumoraux combinés) vont élargir les options thérapeutiques.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 598 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 600 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Einführung

Die therapeutischen Optionen beim Pankreaskarzinom sind nach wie vor limitiert, aber die Entwicklungen der letzten Jahre haben die Prognose bei Patienten mit Pankreaskarzinom im chirurgischen Stadium und mit Einschränkungen auch beim fortgeschrittenen Karzinom verbessert [1]. Die chirurgische Therapie kann Patienten mit Pankreaskarzinom in 15 bis 30% heilen [2, 3]. Eine Verbesserung der Prognose konnte vor allem durch die Anwendung kombinierter Therapiekonzepte erreicht werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose des Pankreaskarzinoms bleibt aber den Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium ausserhalb von Studien nur die therapeutische Option der systemischen Chemotherapie.

Bei der chirurgischen Therapie des Pankreaskarzinoms wurden dank zunehmender Schwerpunktbildung (Zentrumseffekt) in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt. So sank die Mortalität nach Pankreasresektion (sog. Whipple-Operation u.a.) deutlich unter 5% (1 bis 4%). Im gleichen Zeitraum stieg in diesen Zentren der Anteil potentiell kurativ operierter Patienten (50 bis 85%). Das Langzeitüberleben nach Tumorresektion (R0-Resektion) hat zugenommen, obwohl das Lokalrezidiv und die Entwicklung von Fernmetastasen im Verlauf die Prognose bestimmen [3, 4].


Im folgenden werden wir diskutieren, welche Entwicklungen der letzten Jahre die Qualität in der chirurgischen Behandlung des Pankreaskarzinoms bestimmt haben. Anschliessend soll ein Ausblick auf neue onkologische Konzepte die mögliche Entwicklung bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms aufzeigen.

## Wichtige Entwicklungen in der Pankreaschirurgie

### Zentrumsbildung

#### oder der Chirurg als prognostischer Faktor

In den letzten Jahren ist es zunehmend deutlicher geworden, dass der Chirurg in seinem Umfeld ein wesentlicher prognostischer Faktor für die perioperative Morbidität/Mortalität und

für das Langzeitüberleben des Patienten darstellt. Bereits in der präoperativen Einschätzung der Resektabilität und später bei der Wahl des Operationsverfahrens kommt der Expertise und Erfahrung des behandelnden Teams eine zentrale Bedeutung zu (Tab.1 ). Diese Einzelbeobachtungen aus verschiedenen Pankreaszentren konnten in einer kürzlich publizierten amerikanischen Studie bestätigt werden [5]. In dieser Studie wurden die Krankenhausfallzahlen verschiedener Eingriffe mit der Mortalitätsrate korreliert. Dazu wurden die Daten von 14 verschiedenen Operationen (insgesamt 2,5 Millionen Eingriffe) aus den Jahren 1994 bis 1999 analysiert. Bei allen Operationen zeigte sich ein Rückgang der Krankenhausmortalität mit Zunahme des Operationsvolumens der jeweiligen Institution und der grösste Unterschied zwischen Krankenhäusern mit wenig gegenüber solchen mit hohem Operationsvolumen fand sich bei Pankreasresektionen. Aus diesen Studien kann geschlossen werden, dass die Pankreaschirurgie beim Karzinom nur an spezialisierten Zentren mit entsprechenden Fallzahlen («case load») durchgeführt werden sollte, um die grösstmögliche Sicherheit und Erfolgsaussichten für den Patienten zu erzielen.

### Allgemeine Standards – was basiert auf Evidenz?

Die gegenwärtige Praxis in der operativen Therapie des Pankreaskarzinoms basiert vielfach nicht auf Evidenz hohen Grades (randomisiert kontrollierte Studien, Metaanalysen) [46]. Zum Beispiel: Sollte eine Resektion mit Gefässresektion erfolgen? Und wenn ja, wo sind die Grenzen der Gefässinfiltration? Unter welchen Bedingungen ist eine palliative Resektion (R1/R2) sinnvoll? Derzeitiger Therapiestandard ist die vollständige (R0-)Resektion des Tumors (partielle Pankreatikoduodenektomie bei Pankreaskopftumoren, Linksresektion mit Splenektomie bei Tumoren des Pankreaskorpus und Pankreasschwanzes), sofern keine Fernmetastasierung oder komplexe Gefässinfiltration vorliegt. Liegt eine Infiltration der Pfortader vor, gibt es bereits Kontroversen zur chirurgischen Therapie. Nach derzeitigem internationalem Standard stellt eine isolierte Infiltration der Pfortader zumindest keine Kontraindikation für eine Resektion dar, wenn dadurch eine radikale, also potentiell kurative Resektion erreicht wird [6–14]. Dank der mit hoher Sicherheit möglichen Resektion [5, 15] ist auch in der Situation der fraglichen oder umschriebenen Gefässinfiltration der therapeutische Nihilismus fehl am Platz [2–4, 6–14, 16].

Auch hinsichtlich einer palliativen Pankreatikoduodenektomie gibt es momentan keine gesicherten Daten aus aussagekräftigen Untersuchungen. Die vorliegenden Studien zeigen, dass eine palliative Resektion in verschiedenen Institutionen mit vergleichbarer Morbidität und

**Tabelle 1: Mortalität nach Pankreasresektionen (ausgewählte Publikationen).**

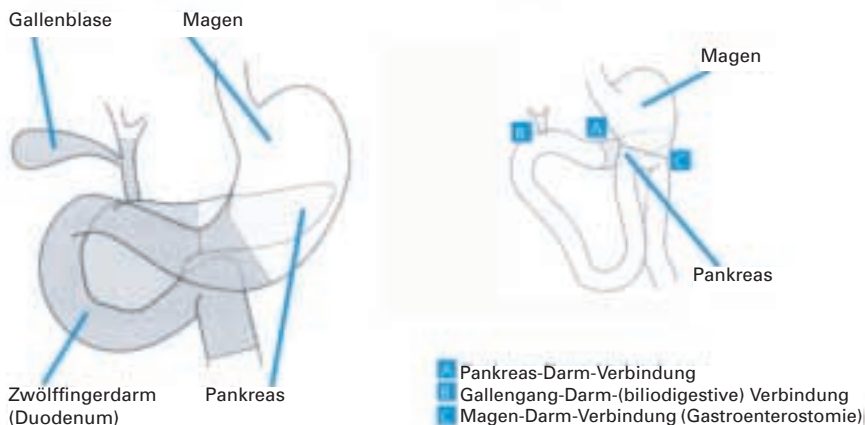
Erstautor	Untersuchungszeitraum	Patienten	Mortalität
Bramhall [40]	1957–1976	145	45,2%
Bramhall [40]	1977–1986	208	27,6%
Trede [41]	1985–1990	118	0%
Cameron [42]	1988–1991	145	0%
Fernandez-del Castillo [43]	1990–1994	231	0,4%
Yeo [44]	1990–1996	650	1,4%
Büchler [15]	1993–1999	331	2,1%
Büchler [45]	1993–2001	616	1,6%

Mortalität wie eine Bypass-Operation durchgeführt werden kann [17–21]. Aufgrund der niedrigen Mortalität bei Pankreasresektion in spezialisierten Zentren, sollte die Frage, ob Patienten von einer palliativen Pankreatikoduodenektomie profitieren, in randomisierten kontrollierten Studien beantwortet werden.

## Standardeingriffe beim Pankreaskopfkarcinom

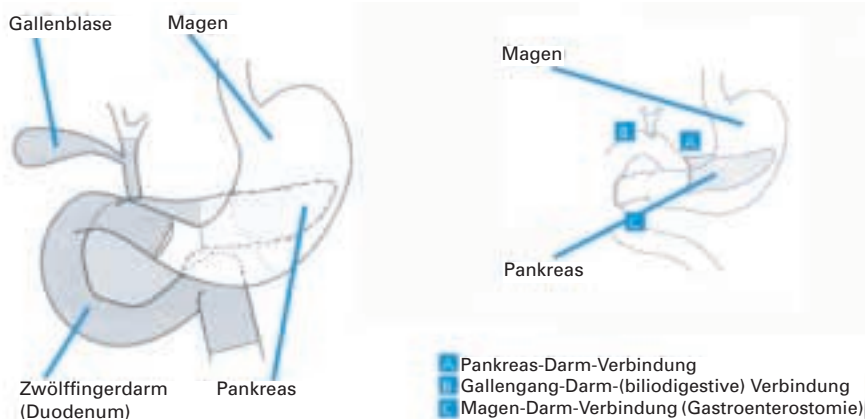
### Klassische Kausch-Whipple-Operation

Obwohl Walter Kausch bereits 1912 über die erste erfolgreiche Pankreatikoduodenektomie aus Berlin berichtete [22], wurde dieses Verfahren aufgrund der hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten praktisch nicht angewendet



**Abbildung 1.**

Klassische Whipple-Operation mit kompletter Entfernung des Pankreaskopfes, des Duodenums, der Gallenblase zusammen mit dem distalen Gallengang, und der distalen Hälfte bis zu zwei Drittel des Magens mit dem rechtseitigen Omentum majus. Zusätzlich Lymphadenektomie im Ligamentum hepatoduodenale und peripankreatisch. Linke Bildhälfte: Resektionsfläche; rechte Bildhälfte: Rekonstruktion nach Entfernung des Tumors.



**Abbildung 2.**

Pylorus-erhaltende (pp-)Whipple-Operation mit kompletter Entfernung des Pankreaskopfes, des Duodenums, der Gallenblase zusammen mit dem distalen Gallengang, des rechtseitigen Omentum majus mit zusätzlicher Lymphadenektomie im Ligamentum hepatoduodenale und peripankreatisch wie bei der klassischen Whipple-Operation. Der Magen und Magenausgang (Pylorus) wird jedoch komplett erhalten. Linke Bildhälfte: Resektionsfläche; rechte Bildhälfte: Rekonstruktion nach Entfernung des Tumors.

und palliative Operationen ohne Resektion wie biliäre Bypass-Operationen und/oder Gastroenterostomien zur Wiederherstellung der Nahrungspassage favorisiert. Erst die Veröffentlichung von drei erfolgreichen Pankreatikoduodenektomien durch Allen O. Whipple 1935 begründete den eigentlichen Beginn der resezierenden Pankreaschirurgie und stellt bis heute die Standardoperation beim Pankreaskopfkarcinom dar [23].

Der klassische Whipple besteht aus einer kompletten Entfernung des Pankreaskopfes, des Duodenums, der Gallenblase zusammen mit dem distalen Ductus choledochus, den peripankreatischen Lymphknoten sowie der Lymphknoten im Bereich des hepatoduodenalen Ligaments und der distalen Hälfte bzw. Zweidrittel des Magens mit dem rechtseitigen Omentum majus (Abb. 1 ).

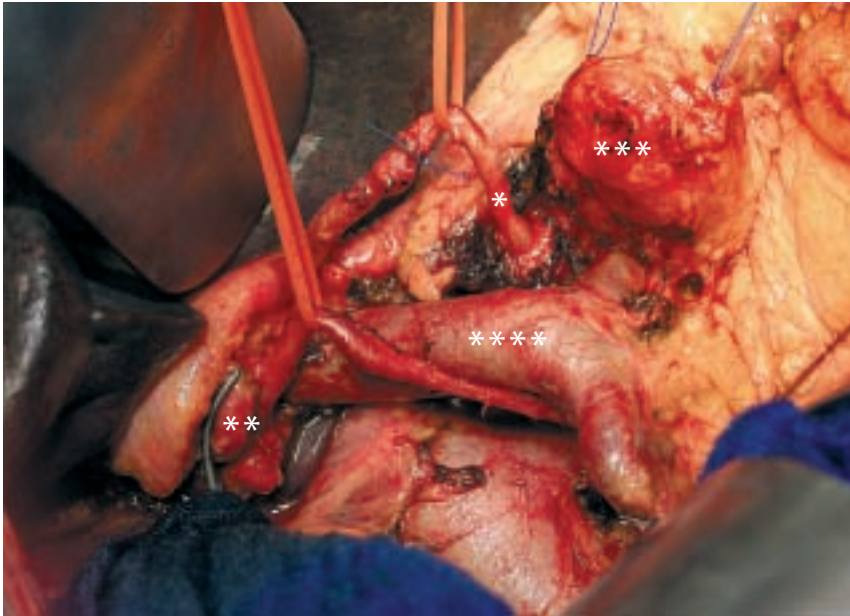
### Pyloruserhaltende Whipple-Operation

Eine organerhaltendere Alternative zur klassischen Whipple-Operation stellt die pyloruserhaltende Whipple-Operation dar (Abb. 2 und 3 ). Diese Operation wurde erstmals 1942 durch Kenneth Watson, einem englischen Chirurgen bei einem Patienten mit Ampullenkarzinom durchgeführt [24]. Watson sah in dieser magenerhaltenden Operation einen grossen Vorteil für die Patienten bezüglich der Erhaltung der Magenintegrität und der Funktion des Pylorus. Damit konnte das Auftreten von negativen Auswirkungen der partiellen Gastrektomie wie der postoperativen jejunalen Ulzeration minimiert werden. Es dauerte jedoch fast 40 Jahre bis 1978 durch die Publikation von Traverso und Longmire die magenerhaltende Pankreaskopfresektion erneut eingeführt wurde [25]. Dank randomisiert kontrollierter Untersuchungen setzt sich die pyloruserhaltende Resektion zunehmend durch [26, 27]. Besonders hervorzuheben ist, dass beide Verfahren keine Unterschiede in bezug auf Lebensqualität und Langzeitüberleben zeigen [27].

## Karzinome des Pankreaskörpers und -schwanzes

### Pankreaslinksresektion

Die chirurgische Standardtherapie bei Pankreaskarzinomen links der Pfortader ist die Pankreaslinksresektion und umfasst die Entfernung des Pankreaskörpers und -schwanzes, der Milz und der peripankreatischen Lymphknoten, um eine ausreichende Radikalität zu erreichen. Karzinome des Pankreaskörpers oder -schwanzes sind im Vergleich zu den Pankreaskopfkarcinomen deutlich seltener, meist liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig bereits Fernmetastasen mit einer entsprechend schlechten Prognose vor [28]. In einer grossen unizentri-



**Abbildung 3.**

Pylorus-erhaltende (pp-)Whipple-Operation nach Resektion des Tumors. Darstellung der arteriellen Gefässachse mit dem Truncus coeliacus und der A. hepatica\* dorsal des Pankreas liegend (mit roten Zügeln angeschlungen). Akzessorische rechtseitige Leberarterie aus der A. mesenterica superior\*, Proximaler Ductus choledochus\*\*, Ductus pancreaticus mit Pankreasschwanz\*\*\*, Venenconfluens mit V. mesenterica superior und V. lienalis\*\*\*\* (Pankreasunterrand) in die Pfortader übergehend. Der Magen ist nicht sichtbar.

schen Studie, bei der insgesamt 616 Patienten mit Pankreaskarzinom und Resektion eingeschlossen wurden, betrug der Anteil an Linksresektionen bei einer Lokalisation des Karzinoms im Korpus- oder Schwanzbereich 9%. Eine totale Duodenopankreatektomie wurde bei 6% der Patienten mit Tumorbefall des gesamten Pankreas durchgeführt. 85% der resezierten Patienten erhielten eine Pankreatikoduodenektomie bei Adenokarzinomen im Pankreaskopfbereich. Patienten die sich einer Linksresektion unterziehen mussten, hatten signifikant grössere Tumoren als Patienten mit Tumoren im Pankreaskopfbereich, jedoch weniger häufig positive Lymphknoten und weniger schlecht differenzierte Tumoren. Die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten nach Linksresektionen waren mit 50 versus 64% und 15 versus 17% tendentiell schlechter als nach Pankreaskopfresektionen [28].

#### **Totale Pankreatektomie**

Die erste totale Pankreatektomie wurde 1954 von Ross und im gleichen Jahr von Porter beschrieben [29]. Die totale Pankreatektomie vereint die Standard-Duodenopankreatektomie

(Whipple-Operation) mit einer Pankreaslinksresektion inklusive einer Splenektomie. Das gesamte Pankreas wird zusammen mit den Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra, der Milzarterie und entlang des Truncus coeliacus entfernt. Die Rekonstruktion erfolgt durch eine End-zu-Seit-Hepatikojejunostomie sowie einer Gastroenterostomie. Die totale Pankreatektomie weist keine Vorteile auf, die ihren Einsatz als Routineoperation rechtfertigen. Sie sollte deshalb auf wenige ausgewählte Indikationen beschränkt werden, wenn sich beispielsweise Tumoren auf die ganze Bauchspeicheldrüse ausdehnen.

Der Nachteile einer vollständigen Entfernung der Bauchspeicheldrüse ist das obligatorische Auftreten eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus, dessen Therapie in Zusammenarbeit mit Endokrinologen sorgfältig eingestellt werden soll.

#### **Lebensqualität nach Pankreasresektion**

Während der letzten Jahre wurden mehrere Publikationen zu diesem Thema veröffentlicht. Verglichen wurden soziale psychologische und somatische Parameter der Lebensqualität bei pankreatektomierten Patienten im Vergleich zu laparoskopisch cholezystektomierten Patienten und es fanden sich nur marginale Vorteile für die somatischen und psychologischen Lebensqualitätsparameter bei den cholezystektomierten Patienten bei gleicher sozialer Lebensqualität [30]. Die Tatsache, dass eine Teilentfernung der Bauchspeicheldrüse vorgenommen wurde, verschlechtert die Lebensqualität per se also nicht. Die Tumorerkrankung bestimmt aber die Lebensqualität dieser Patienten ganz wesentlich.

#### **Aktuelle Therapiekonzepte**

Da bei der Mehrheit der Pankreaskarzinompatienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine regionale Dissemination oder eine Fernmetastasierung vorliegt, sind verschiedene multimodale Therapiekonzepte aktueller Therapiestandard oder in der klinischen Erprobung und werden im folgenden diskutiert.

#### **Neoadjuvante Therapie (vor Resektion)**

Der Grundgedanke der neoadjuvanten Therapie ist, lokal fortgeschrittene Karzinome einer potentiell kurativen, chirurgischen Therapie zuführen zu können, ohne dass es während der Behandlungsperiode zu einer Tumordissemination in andere Organe kommt (Leber, Lunge etc.) Die Ergebnisse der neoadjuvanten Therapien bei lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Karzinomen sind allerdings eher ernüchternd. Die Quote der Patienten, die durch eine Radiochemotherapie in eine operable Situation überführt werden konnten, liegt bei den bisher auf 5-FU basierenden Schemata aufgrund der eigenen Resultate und der Resultate aus dem MD An-

**Tabelle 2. Standardchirurgie und Standardtherapiekonzepte.**

Pankreaskopfkarzinom	Pylorus-erhaltende Duodenopankreatektomie Klassische Whipple-Operation (jeweils ± Pfortaderresektion)
Pankreaskorpuskarzinom	Pankreaslinksresektion mit Splenektomie
Pankreasschwanzkarzinom	Pankreaslinksresektion mit Splenektomie
Pankreaskopf-Korpuskarzinom	Totale Pankreatektomie

Person Cancer Center unter 15% [31, 32]. Diese Konzepte sind tumorbiologisch eigentlich sinnvoll. So kann durch eine präoperative Radiochemotherapie die Rate der tumorinfiltrierten Resektionsränder deutlich gesenkt werden [33]. Der Effekt auf Überleben und Lebensqualität bleibt aber abzuwarten. Neoadjuvante chemotherapeutische Therapien ohne lokale Bestrahlung werden ebenfalls getestet, Resultate stehen dazu noch aus.

### Adjuvante Therapie

Die adjuvanten Therapieempfehlungen nach radikaler Resektion eines Pankreaskarzinoms sind geographisch sehr unterschiedlich. Aufgrund von relativ kleinen prospektiven US-Studien wird auf dem amerikanischen Kontinent die adjuvante Radiochemotherapie routinemässig eingesetzt. Die grössten und qualitativ besten Studien zu dieser Frage wurden aber in Europa vorgenommen (EORTC, ESPAC-1). Diese Studien zeigen, dass eine adjuvante Radiochemotherapie zu keiner Verbesserung der Prognose nach chirurgischer Therapie führt und dass eine adjuvante Chemotherapie die Überlebensprognose signifikant verbessert (ESPAC-1 Studie, Follow-up) [47]. Ein vielversprechendes, für den Patienten aber belastendes adjuvantes Therapiekonzept wurde kürzlich von der Arbeitsgruppe von L. W. Traverso veröffentlicht. Die Kombination von 5-FU, Cisplatin und Alpha-Interferon verbesserte das 2- und 5-Jahres-Überleben nach radikaler Resektion auf erstaunliche 64 bzw. 55% [34, 35].

### Palliative Chemotherapie

Ziel dieser Form der Chemotherapie ist, in erster Linie eine Verbesserung der Lebensqualität durch Verzögerung der Tumorprogression und idealerweise – aber leider zu selten – eine Tumor-

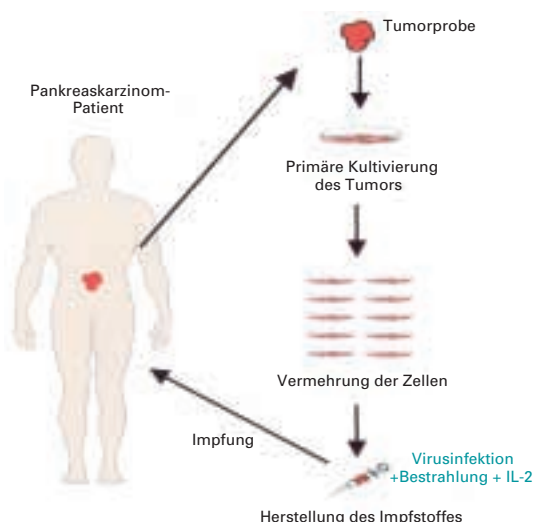
rückbildung zu erreichen. Die Regressionsrate der getesteten Chemotherapieschemata liegt jedoch durchwegs unter 15%. Eine Besserung der Schmerzsymptomatik konnte durch auf 5-FU/Folinsäure basierte Kombinationen erreicht werden [36].

Neuere Entwicklungen wie das Deoxycytidin-analog Gemcitabin zeigen im Vergleich zu 5-FU eine deutliche klinische Besserung (24 versus 5%) mit einer Steigerung des 1-Jahres-Überlebens von 2 auf 18% [37]. Aufgrund der geringen Toxizität von Gemcitabine sind aktuell Kombinationsstudien mit anderen Medikamenten wie 5-FU, Epirubicin oder Cisplatin im Gange, ebenso wie Radiochemotherapiekonzepte unter Einbeziehung von Gemcitabin als Radiosensitizer.

### Neue Therapieansätze

Experimentelle Daten liegen zur Wirkung des Angiogeneseinhibitors TNP 470 vor, der in hohen Konzentrationen die Proliferation und Lebensfähigkeit von Pankreaskarzinomzellen hemmen kann und im Tiermodell zu einem geringeren Wachstum und einer niedrigeren Metastasierungsrate führt [38]. Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Gabe eines Anti-HER2-Antikörpers (Herceptin), da das Onkogen HER2/neu im Pankreaskarzinom häufig überexprimiert wird [39].

Eine neue Therapieform, welche nur in wenigen spezialisierten Zentren angeboten werden kann, ist die Tumorzellvaksinierung, welche über eine antigenspezifische zytotoxische T-Zell-Antwort versucht, die Ausbreitung des Pankreaskarzinoms zu verhindern. Nach einer über 10jährigen Entwicklungsarbeit sind nun verschiedene Impfstoffe in klinischer Erprobung. Unsere eigenen Arbeiten mit peptidspezifischen Vakzinierungen waren im klinischen Versuch nicht sehr überzeugend. Eine aktuell verwendete Tumorzellvaccine, die aus Primärkulturen hergestellt wird, hat ein wesentlich besseres Potential (Abb. 4 [6]). Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, das die zelluläre Immunantwort des Patienten mobilisiert. Diese wird induziert durch eine hochgereinigte virusmodifizierte primäre Tumorzellvaccine, die aus nicht mehr teilungsfähigen Tumorzellen besteht. Die gute Verträglichkeit und die Wirksamkeit dieses Therapiekonzeptes wurden bereits im Tiermodell bestätigt, und in mehreren klinischen Studien an anderen Tumorentitäten wurden erfolgversprechende Ergebnisse erzielt. Die rasche Entwicklung der



**Abbildung 4.** Tumorzellvaksinierung aus Primärkulturen des (teil-)resezierten Pankreaskarzinoms (R2, nicht resezierbar) ohne Fernmetastasen in palliativer Absicht.

### Tabelle 3. Neue Entwicklungen, zukünftige Therapiekonzepte.

Zentrumsbildung («case load»)
Adjuvante Chemotherapie als Standard nach Chirurgie
Neoadjuvante Radio/Chemotherapiekonzepte
Neue Therapieprinzipien wie:
Angiogeneseinhibitoren
Tumorzellvaksinierung
Kombination Chemotherapie/Tumorzellvaksinierung

Technologie im Bereiche Immunmonitoring und die Zusammenarbeit mit verschiedenen Arbeitsgruppen der Immunologie haben diese Fortschritte ermöglicht. Insbesondere sollten diese

neuen Therapieformen in Kombination mit Chemotherapie getestet werden, was aufgrund unserer eigenen Resultate sinnvoll und möglich ist (nach dem Motto: «the best of both worlds»).

#### Literatur

- Warshaw AL, Fernandez Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455.
- Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60:2284.
- Manabe T, Ohshio G, Baba N et al. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989;64:1132.
- Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576.
- Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128.
- Allema JH, Reinders ME, Van Gulik TM et al. Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1994;81:1642.
- Fuhrman GM, Kleach SD, Staley CA et al. 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.
- Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contradiction for resection? *Ann Surg* 1996;224:342.
- Ishikawa O, Ohgashi H, Imaoka S et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreatic cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992;215:231.
- Launois B, Stasik C, Badaxoglu E et al. Who benefits from portal vein resection during pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer? *World J Surg* 1999;23:926.
- Nakao A, Harada A, Nonami T et al. Clinical significance of portal vein invasion by pancreatic head carcinoma. *Surgery* 1995;117:50.
- Roder JD, Stein HU, Siewert JR. Carcinoma of the periampullary region: Who benefits from portal vein resection? *Am J Surg* 1996;171:170.
- Takahashi S, Ogata Y, Tsuzuki T. Combined resection of the pancreas and the portal vein for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1994;81:1190.
- Tashiro S, Uchino R, Hiraoka T et al. Surgical indication and significance of portal vein resection in biliary and pancreatic cancer. *Surgery* 1991;109:481.
- Büchler MW, Friess H, Wagner M et al. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000;87:883.
- Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: Critical analysis of the costs, results of resections, and the need for standardized reporting. *J Am Coll Surg* 1995;181:483.
- 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.
- Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Schmitz PI et al. Carcinoma of the pancreas and periampullary region: palliation vs cure. *Br J Surg* 1993; 80:1575.
- Koslowsky TC, Wilke J, Voiss W et al. Surgical palliation of pancreatic carcinoma. Results of a 7 year period. *Chirurg* 2001;72:704.
- Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ et al. Pancreatoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg* 1996;223:718.
- Reinders ME, Allema JH, van Gulik TM et al. Outcome of microscopically nonradical, subtotal pancreatectomy (Whipple's resection) for treatment of pancreatic head tumors. *World J Surg* 1995;19:410.
- Kausch W. Das Karzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klein Chir* 1912;78:439.
- Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102:763.
- Watson K. Carcinoma of the ampulla of Vater. Successful radical resection. *Br J Surg* 1944;31:368.
- Traverso LW, Longmire WP jr. Preservation of the pylorus in pancreatoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:959.
- Lin PW, Lin YJ. Prospective randomised comparison between pylorus-preserving and standard pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 1999; 86:603.
- Seiler CA, Wagner M, Schaller B et al. Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomised study. *Swiss Surg* 2000; 6:275.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:567.
- Ross DE. Carcinoma of the pancreas: a plea for total pancreatectomy. *Am J Surg* 1954;87:20.
- Huang JJ, Yeo CJ, Sohn TA et al. Quality of life and outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2000; 231:890.
- Bajetta E, DiBartolomeo M, Stani SC et al. Chemoradiotherapy as preoperative treatment in locally advanced unresectable pancreatic cancer patients: Results of feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:285.
- DiPetrillo T, Safran H. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:1152.
- Pingank JF, Hoffmann JP, Ross EA et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001;5:121.
- Nukui Y, Picozzi VJ, Traverso LW. Interferon-based chemoradiation therapy improves survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000; 179:367.
- Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreatoduodenectomy for pancreatic carcinoma. *Am J Surg* 2003; 185:476.
- Ahlgreen JD. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;78:653.
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer; a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2043.
- Hotz HG, Reber HA, otz B et al. Angiogenesis inhibitor TNP-470 reduces human pancreatic cancer growth. *J Gastrointest Surg* 2001;5:131.
- Büchler P, Reber HA, Büchler MW et al. Therapy for pancreatic cancer with a recombinant humanized anti-HER2 Antibody. (Herceptin). *J Gastrointest Surg* 2001;5: 139.
- Bramhall SR, Allum WH, Jones AG et al. Treatment and survival in 13560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands, an epidemiological study. *Br J Surg* 1995; 82:111.
- Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447.
- Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ et al. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217:430.
- Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995;130:295.
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA et al. Six hundred fifty consecutive pancreatoduodenectomies in the 1990s. Pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248.
- Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Zraggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003;138:1310-4.
- Schafer M, Mülhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2002;236:137-48.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.