

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Pankreaskarzinom und periampulläres Karzinom

Sahora K, Kühner I, Trenkowitz D

Friedl J, Sautner T, Götzinger P

Gnant M

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (2), 36-44

Interdisziplinäre Onkologie 2009;

1 (2), 44

Homepage:

www.kup.at/acoasso

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Pankreaskarzinom und periampulläres Karzinom

K. Sahora, I. Kühner, D. Trenkowitz, J. Friedl, T. Sautner, P. Götzinger, M. Gnant

■ Ätiologie und Epidemiologie

Die Zahl an Neuerkrankungen in Österreich zeigt in den vergangenen 20 Jahren eine stetige Zunahme, welche jedoch hauptsächlich auf das Älterwerden und die Bevölkerungszunahme zurückzuführen ist (1983: 1061; 2005: 1393). Das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken oder daran zu versterben, ist über die Jahre konstant geblieben (Abb. 1). Das Erkrankungsrisiko ist bis zum 75. Lebensjahr bei Männern etwas höher als bei Frauen (Männer: 1,2 %; Frauen: 0,7 %). Der Altersgipfel liegt in der 6.–8. Dekade. Das Pankreaskarzinom macht 3,7 % aller bösartigen Tumoren in Österreich aus. Nach dem kolorektalen Karzinom und dem Magenkarzinom ist es das dritthäufigste Karzinom des Gastrointestinaltrakts. Die jährliche Mortalität entspricht in etwa der jährlichen Inzidenz.

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms und periampullären Karzinoms ist weitgehend ungeklärt. Als Risikofaktoren wurden Tabakkonsum, diätische Faktoren, Alter, Geschlecht und einige genetisch bedingte Syndrome beschrieben. So findet sich bei Personen mit starkem Zigarettenkonsum ein 2–3-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko, ebenso zeigten epidemiologische Untersuchungen einen ätiologischen Zusammenhang mit hochkalorischer, fettreicher und faserarmer Ernährung. Vitamin C sowie der regelmäßige Konsum von Obst und Gemüse dürften hingegen eine generell protektive Wirkung haben. Diese Beobachtung gilt jedoch allgemein in Hinblick auf eine „gesunde Ernährung“ und der Einfluss diätischer Einflüsse als eigenständiger Risikofaktor gilt als umstritten. Ein lange Zeit vermuteter Zusammenhang mit erhöhtem Kaffeekonsum gilt mittlerweile als widerlegt.

Die Koinzidenz eines Diabetes mellitus (DM) und des Pankreaskarzinoms dürfte einerseits kausal bedingt sein, andererseits eine frühzeitige Folge der Tumormanifestation darstellen. Patienten mit kurzer Diabetesanamnese (< 4 a) weisen nach rezenten Studien eine etwas erhöhte Karzinomrisiko im Vergleich zu Patienten mit langjährigem DM (> 5 a) auf (OR 2,1 vs. 1,5; $p = 0,005$) [1]. Das Bestehen einer langjährigen chronischen Pankreatitis erhöht das Erkrankungsrisiko nach 10 Jahren um 2 %, nach 20 Jahren um 4 %. Ihr Stellenwert als eigenständiger Risikofaktor wird hinsichtlich meist positiver Alkohol- und Nikotinanamnese kontrovers diskutiert.

Die folgenden vererbten Syndrome weisen ein vielfach erhöhtes Risiko auf: Peutz-Jeghers-Syndrom (140 x), Ataxia telangiectasia, „Familial atypical multiple-mole melanoma“

(20 x) sowie hereditäre Pankreatitis (60 x) und familiärer Brustkrebs Typ 2 (10 x). Zugleich ist das Erkrankungsrisiko über 18-fach bei positiver Familienanamnese von mindestens zwei oder mehreren Familienmitgliedern ersten Grades erhöht. Genetische Alterationen finden sich hierbei bei k-ras-Onkogenen und den Tumorsuppressorgenen p16, p53 sowie BRCA2.

Die Inzidenz des periampullären Karzinoms liegt deutlich unter der des Pankreaskarzinoms. Papillenkarcinome machen maximal 0,2 % aller gastrointestinalen Tumoren aus, das Duodenalkarzinom 0,35 %. Ätiologisch gilt für das Papillenkarcinom eine Adenom-Karzinom-Sequenz analog dem Kolonkarzinom. Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis oder Gardner-Syndrom haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem periampullären Karzinom zu erkranken.

■ Pathologie

Lokalisation

65 % aller Tumoren befinden sich im Pankreaskopfbereich, 15 % im Korpus und Schwanz und 20 % betreffen das gesamte Pankreas. Abzugrenzen hiervon sind das distale Choledochus-Karzinom, Karzinome der Ampulla vateri und des Duodenums (siehe TNM-Klassifikation).

Histopathologische Typisierung

Die Einteilung der epithelialen Tumoren des Pankreas erfolgt nach dem Ort des Ursprungs sowie nach WHO-Klassifikation (2000) in benigne, Borderline- und maligne Tumoren. Das duktales Pankreaskarzinom ist mit 80–85 % der häufigste maligne Pankreastumor (Tab. 1). Vorstufen des duktales Adenokarzinoms werden in Pankin I–III unterteilt, wobei I einer papillären Hyperplasie und III einem Carcinoma in situ entspricht.

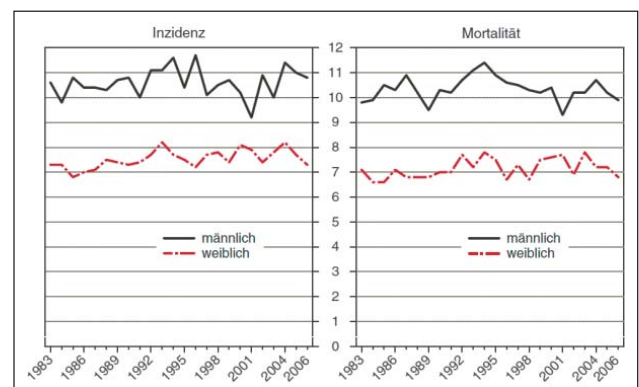


Abbildung 1: Bösartige Neubildungen der Bauchspeicheldrüse im Zeitverlauf. Altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen (WHO-Weltbevölkerung, 2001). Abdruck mit Genehmigung von STATISTIK AUSTRIA. Österreichisches Krebsregister (Stand 24.02.2009) und Todesursachenstatistik. Erstellt am: 09.03.2009.

Aus der Abteilung für Allgemeinchirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Klaus Sahora, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: klaus.sahora@meduniwien.ac.at

Tumorausbreitung

Aufgrund der geringen Größe und Lage des Pankreas kommt es frühzeitig im Krankheitsverlauf zu einer organüberschreitenden Infiltration benachbarter Organe und Gefäße (Tab. 2). So beobachtet man bei Karzinomen des Pankreaskopfs meist eine Infiltration des Duodenums, des Magens und des Colon transversum *per continuitatem*; ebenso kann es zur Infiltration der linken Niere bei Korpus- und Schwanzkarzinomen kommen. Von weit größerer therapeutischer Bedeutung ist die Invasion der großen gastrointestinalen Gefäße: V. portae, A. und V. mesenterica superior, A. hepatica communis, Truncus coeliacus.

Die möglichst genaue prätherapeutische Einstufung der Gefäßbeteiligung in Tumorkontakt ($< 180^\circ$; $> 180^\circ$), Umscheidung und Infiltration mit Gefäßokklusion ist aus chirurgischer Sicht von höchster Bedeutung. Eine Tumorausbreitung innerhalb des Ductus pancreaticus betrifft meist weniger als 2 cm (Tab. 3, 4) [2]. Ferner kommt es bereits bei kleinen Karzinomen zur lymphatischen und perineuralen Dissemination. 40–70 % aller Patienten weisen zum Operationszeitpunkt einen Befall lokaler Lymphknoten auf. Hierbei werden die pankreasnahe erste Station (das Pankreas umgebende Lymphknoten) und die zweite Station entlang der A. mesenterica superior, A. hepatica communis, A. gastroduodenalis, A. lienalis und des Truncus coeliacus unterschieden. In Folge der lokalen kurzstreckigen Lymphbahnen wird jedoch auch eine Ausbreitung jenseits dieser Stationen beschrieben. Fernmetastasen betreffen überwiegend die Leber (66 %), gefolgt von pulmonalen Metastasen im späteren Krankheitsverlauf. Unter Anwendung molekularer Untersuchungstechniken lässt sich jedoch auch frühzeitig bei 30–70 % der untersuchten Patienten eine Tumorzell dissemination im Bereich der Leber und des Knochenmarks nachweisen [3–5].

Karzinome der periampullären Region weisen ein dem Pankreaskarzinom ähnliches Ausbreitungsmuster auf. Eine Gefäßinfiltration wird jedoch aufgrund der Lage und der damit verbundenen früheren Diagnosestellung wesentlich seltener berichtet. Die lymphatische Dissemination erfolgt vornehmlich entlang der superioren und inferioren retropankreatischen Lymphknoten. Die Inzidenz der perineuralen Invasion liegt deutlich unter der des Pankreaskarzinoms.

Tabelle 1: Einteilung der epithelialen Tumoren des Pankreas

Duktaler Ursprung	
Duktales Adenokarzinom	80–85 %
Muzinöses, nicht zystisches Karzinom	1–3 %
Siegelringzellkarzinom	1 %
Adenosquamoses Karzinom	3–4 %
Undifferenziertes anaplastisches Karzinom	2–7 %
(Osteoklastenartiger) Riesenzelltumor	< 1 %
Muzinöses Zystadenokarzinom	
Intraduktal papilläres muzinöses Karzinom	
Azinärer Ursprung	
Azinuszell-Karzinom bzw. Zystadenokarzinom	1 %
Unbestimmter Ursprung	
Solid pseudopapilläres Karzinom	
Sonstige	
Pankreatoblastom	

Tabelle 2: Regionale Lymphknotenstationen

Superior	Oberhalb von Kopf und Körper
Inferior	Unterhalb von Kopf und Körper
Anterior	Vordere pankreatiko-duodenale, pylorische (nur für Pankreaskopftumoren) und proximale mesenteriale Lymphknoten
Posterior	Hintere pankreatiko-duodenale Lymphknoten, Lymphknoten am Ductus choledochus und proximale mesenteriale Lymphknoten
Lienal	Lymphknoten am Milzhilus und um den Pankreas-schwanz (nur für Tumoren von Korpus und Schwanz)

R-Klassifikation

Bedingt durch Lage und Anatomie des Pankreas stellt die histologische Aufarbeitung des tumortragenden Resektats eine Herausforderung an den Pathologen dar. Besondere Bedeutung liegt hierbei in der Beurteilung des retropankreatischen Resektionsrandes, welcher nach standardisiertem Protokoll aufgearbeitet werden sollte. Das Vorliegen einer R1- oder R2-

Tabelle 4: AJCC-Klassifikation

Stadium	T	N	M
0	Tis	0	0
Ia	1	0	0
Ib	2	0	0
IIa	3	0	0
IIb	1–3	1	0
III	4	jedes N	0
IV	jedes T	jedes N	1

Tabelle 3: TNM-Klassifikation

Pankreaskarzinom		Periampulläres Karzinom	
Tx	Primärtumor nicht nachweisbar	Tx	Primärtumor nicht nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor beschränkt auf das Pankreas, < 2 cm Durchmesser	T1	Tumor beschränkt auf die Ampulla vateri oder den Sphinkter oddi
T2	Tumor beschränkt auf das Pankreas, > 2 cm Durchmesser	T2	Tumor infiltriert Duodenalwand
T3	Tumor überschreitet das Pankreas ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior	T3	Tumor infiltriert Pankreas
T4	Tumor infiltriert den Truncus coeliacus oder die A. mesenterica superior	T4	Tumor infiltriert peripankreatische Bindegewebe oder angrenzende Strukturen
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1a	Eine regionäre Lymphknotenmetastase	N1a	Eine regionäre Lymphknotenmetastase
N1b	Regionäre Lymphknotenmetastasen	N1b	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen	M1	Fernmetastasen

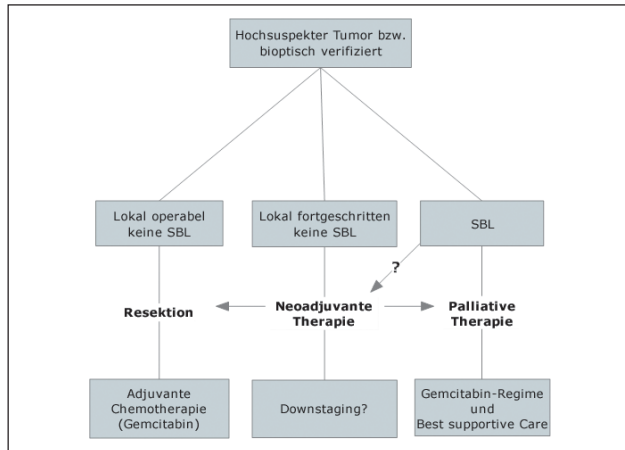


Abbildung 2: Decision tree – Therapieoptionen des duktales Pankreaskarzinoms

Resektion bedingt in jedem Fall eine deutliche Prognoseverschlechterung, es gibt *de facto* dann keine Heilungen, was bei der weiteren Behandlungsplanung in Betracht gezogen werden muss.

Untersuchungen konnten zeigen, dass sich bei gleichbleibender chirurgischer Methodik durch Etablierung eines standardisierten pathologischen Aufarbeitungsalgorithmus der Anteil an befundenen R1-Resektionen von 14 % auf bis zu 76 % erhöhte [6, 7].

■ Klinik und Diagnostik (Abb. 3)

Klinik

Das Pankreaskarzinom ist gekennzeichnet durch seinen lange Zeit asymptomatischen Verlauf. Infolge fehlender Frühsymptome erfolgt die Diagnosestellung oftmals im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf. Diffuser Oberbauchschmerz für mindestens 6 Wochen, schmerzloser Ikterus, progredienter Gewichtsverlust und Appetitmangel gelten als die am häufigsten beobachteten ersten Symptome [8] und sollten in jedem Fall abgeklärt werden, bis ein Tumorleiden definitiv ausgeschlossen werden kann. Ein Verschluss des Ductus pancreaticus manifestiert sich in Diarrhö und Steatorrhö. Papillennahe Karzinome, welche

in Folge ihrer Lage zur frühzeitigen Okklusion des Galleabflusses führen, werden in der Regel in früheren, meist operablen Tumorstadien erkannt. Persistierende Rückenschmerzen, Aszites und rapider Gewichtsverlust weisen auf eine fortgeschrittene und häufig inoperable Tumorsituation hin. Das Auftreten eines schmerzlosen Ikterus bei Karzinomen des Korpus und der Kauda ist hingegen meist Folge ligamentärer Lymphknotenmetastasen im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf.

An das Vorliegen eines Pankreastumors sollte ebenso bei Pankreatitis unklarer Genese (bzw. unspezifischer Amylaseerhöhung; > 50 a nicht alkoholinduziert, nicht lithogen) oder dem Neuauftreten eines Diabetes mellitus „late onset“ ab dem 5. Lebensjahrzehnt (negative Familienanamnese, nicht adipös, keine Steroideinnahme) gedacht werden [1, 9].

Diagnostik

Labor- und physikalische Untersuchung spielen in der Diagnose des Pankreaskarzinoms und der periampullären Karzinome eine untergeordnete Rolle. Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, des Serumbilirubins und der Gamma-glutamyl transpeptidase, der Transaminasen und ein Mangel an Vitamin-A-abhängigen Gerinnungsfaktoren infolge einer Malabsorption fettlöslicher Vitamine werden bei Stenose der Gallenwege und des Ductus pancreaticus beobachtet, können jedoch vollständig fehlen und sind nur wenig spezifisch.

Die Bemühungen um die Entwicklung eines geeigneten Screeningverfahrens zur Frühdiagnose blieben bis dato erfolglos. Das Carbohydrate-Antigen (CA) 19-9 ist mit limitierter Sensitivität (77 %) und Spezifität (87 %) als Screening-Marker ungeeignet. Es bietet jedoch im Krankheitsverlauf nach Resektion recht zuverlässigen Aufschluss über Therapieansprechen und Tumorrezidiv. Tumore bis 2 cm Größe führen in der Regel zu keiner CA 19-9-Erhöhung, Serumlevel > 120 µg/ml hingegen sind hochsuspekt auf ein malignes Geschehen, Werte > 1000 µg/ml weisen meist auf ein inoperables Tumorstadium hin. Rund 7–10 % der Bevölkerung bilden aufgrund des fehlenden Gens „Lewis a-b“ kein CA 19-9. Eine Erhöhung des CA 19-9-Serumlevels wird auch durch Cholestase und Cholangitis, Cholecystitis, Leberzirrhose, inflammatorische Darmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen und andere Malignomen

des Gastrointestinaltrakts (Gallenwege, Magen, Dickdarm) bewirkt. Experimentelle Tumormarker wie MUC1, MUC4, CEACAM1 und MIC-1 zeigten in ersten Untersuchungen eine höhere Spezifität hinsichtlich der Diskriminierung einer benignen Tumormarkererhöhung infolge chronischer Pankreatitis, befinden sich jedoch noch in präklinischer Prüfung und Weiterentwicklung.

Die physikalische Krankenuntersuchung bietet Aufschluss über das Vorliegen von Aszites, palpablen Raumforderungen epigastrisch und hepatal sowie pathologischer Lymphknoten (Virchow'sche Drüse, Sister-Mary-Joseph's-Knoten) als Zeichen fortgeschrittener Tumorerkrankung.

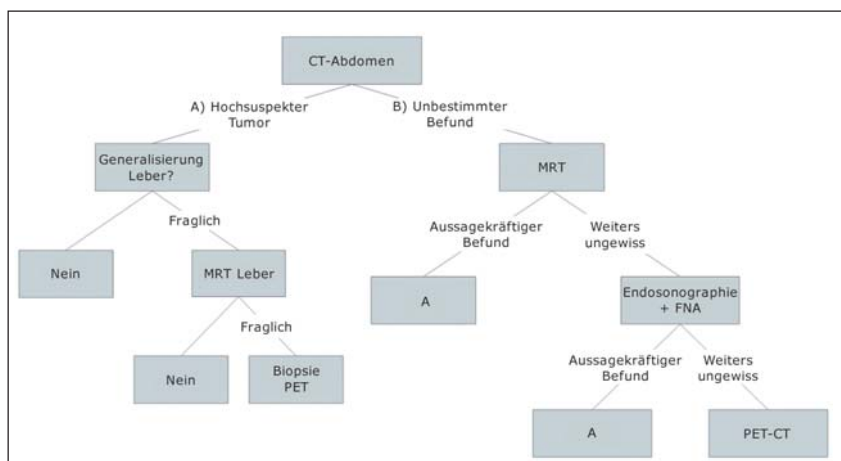


Abbildung 3: Decision tree – Abklärung suspekter Läsionen des Pankreas.

Bildgebende Verfahren bilden heute die tragenden Säulen der Diagnostik des Pankreaskarzinoms und der periampullären Karzinome. Die kontrastmittelverstärkte Multi-Detektor-Computertomographie gilt als Goldstandard der primären Diagnostik und des präoperativen Stagings. Sonstige bildgebende Untersuchungen sollten nach Bedarf ergänzend eingesetzt werden. Die transabdominelle Sonographie als Erstuntersuchungsmethode bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom ist weit verbreitet. Sie ist jedoch, trotz der in den vergangenen Jahren erzielten erheblichen Verbesserungen, im Einzelfall oft limitiert, mit hoher Zuverlässigkeit ein kleines Pankreaskarzinom auszuschließen. Die Spiral-CT bietet beim Karzinomnachweis eine Sensitivität von 76–97 % und bis zu 90 % Spezifität, im Fall kleiner Tumoren (< 2 cm) sinkt die Genauigkeit jedoch auf lediglich 63–77 %.

Die Multidetektor-CT (MD-CT) ermöglicht mit einer Auflösung von bis zu 0,6 mm Voxel die Detektion kleinster Karzinome. Auch bei fehlender Kontrastmittelaufnahme ermöglicht sie die zuverlässige Interpretation sekundärer Tumorzeichen (Stenosen, Gangabbruch, Organdeformation). Eine korrekte Vorhersage der Operabilität wird in 80–90 % aller Patienten mittels MD-CT ermöglicht [10, 11]. Die MD-CT ist der 1,5 Tesla Magnetresonanztomographie gleichgestellt und gilt, da leichter verfügbar und kostengünstiger, als Methode der Wahl. Die Magnetresonanztomographie hat in den vergangenen Jahren durch mehrere technische Entwicklungen in der Pankreasdiagnostik an Bedeutung gewonnen. So ermöglicht die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) ein nicht-invasives rasches Verfahren zur Darstellung stenosierender Prozesse der Gallenwege und des Ductus pancreaticus. Weiters wurde mittels des pankreas- und leberselektiven MRT-Kontrastmittels Mangafodipir (Teslascan®) die Identifizierung kleinster Karzinome deutlich verbessert. In der Differenzialdiagnose und Detektion suspekter hepataler Raumforderungen ist die MRT der MD-CT überlegen. Die MRT gilt derzeit in der bildgebenden Diagnostik der Pankreastumoren als Problemlöser.

Der Einsatz der Endosonographie ermöglicht bei Tumoren < 1,5–2 cm die präziseste Bestimmung des T-Stadiums gegenüber der MD-CT und MRT. Weiters besteht endosonographisch die Möglichkeit der sicheren biptischen Materialgewinnung ohne Gefahr einer peritonealen Tumordissemination [12, 13]. Höchste Sensitivität im Auffinden sowohl kleinster Tumoren als auch metastatischer Absiedelungen eröffnet die Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET), sie ist dennoch aufgrund geringer anatomischer Auflösung dem MD-CT nicht überlegen [14]. Moderne kombinierte CT-PET-Scanner sind Hoffnungsträger weiterer Steigerung der Sensitivität und Spezifität.

Die ERCP in der präoperativen Abklärung des Pankreaskarzinoms hat in den vergangenen Jahren an Stellenwert verloren. Es existiert sowohl die Option der endosonographischen Biopsiegewinnung als auch die Beurteilung von Gangveränderungen mittels MRCP. Auf die Entnahmen einer Bürstenzytologie kann infolge mangelnder Sensitivität im diagnostischen Work-up verzichtet werden [15]. Kontrovers diskutiert wird die präoperative Gallenwegsentslastung mittels Kunststoff- oder Metallstent bei potenziell chirurgisch kurablen Patienten. In mehreren Studien wurde bei präoperativer Stentsetzung eine gering

gesteigerte Morbidität infolge bakterieller Kontamination des biliären Systems nachgewiesen [16–18]. Andere Serien konnten wiederum keinen signifikanten Unterschied belegen [19]. Besteht die Möglichkeit der Tumorresektion, sollte aus chirurgischer Sicht ein Stent nur im Falle einer manifesten Cholangitis oder bei deutlich verzögerter Operation, z. B. nach neoadjuvanter Therapie, eingebracht werden. Metallstents sollten aufgrund verstärkter Gewebeadhäsion lediglich bei definitiv palliativer Therapie Verwendung finden.

Die laparoskopische Exploration und Sonographie sind speziellen Fragestellungen und Fällen von inkonklusiver radiologischer Diagnostik vorbehalten. Okkulte Lebermetastasen und Peritonealkarzinose finden sich laparoskopisch in 15–30 % aller Patienten nach abgeschlossener negativer Bildgebung [20, 21].

Prätherapeutischer diagnostischer Workflow

Besteht bei einem Patienten der Verdacht eines Malignoms des Pankreas oder der periampullären Region, so sollte primär eine MD-CT bzw. Spiral-CT des Pankreas und Abdomens durchgeführt werden. Diagnostisches Ziel ist, neben Verifizierung oder Ausschluss eines Malignoms Aufschluss hinsichtlich Metastasierung und lokaler Operabilität zu erhalten. Routinelabor und CA 19-9-Bestimmung dienen der Diagnoseunterstützung. Ergibt die CT einen inkonklusiven Befund, z. B. fraglich entzündlicher oder maligner Tumor bei chronisch pankreatisch verändertem Pankreas oder ist eine Tumorgrenzung (Fetttrennungslinie) zu den großen Gefäßen nur unsicher erhalten, bieten MRT (Teslascan®, Fetttrennungslinie T1-Gewichtung) und Endosonographie (Biopsieentnahme, Tumoren < 1,6 cm) weitere Abklärungsoptionen. Suspekte hepatale Raumforderungen sollten mittels MRT abgeklärt werden. Ergeben CT, MRT und Endosonographie keine Klarheit über Primum oder metastatische Aussaat, kann ergänzend eine FDG-PET durchgeführt werden. Bei Raumforderungen der Papillenregion sind weiters eine mikroskopische Beurteilung und die Biopsie durch Gastroduodenoskopie und ERCP möglich.

Ergeben Bildgebung, Klinik und Labortests ein widersprüchliches Bild (z. B. kleiner lokalisierter Tumor ohne Hinweis auf Generalisation bei jedoch stark erhöhtem CA 19-9), sollte die diagnostische Abklärung durch eine laparoskopische Exploration ergänzt werden (Abb. 1).

■ Therapie

Kurative chirurgische Behandlung

Nach diagnostischer Bestätigung, aber auch bei hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines Pankreas- oder periampullären Karzinoms, stellt die chirurgische Tumorentfernung die einzige Chance auf kurative Behandlung dar. Dank verbesserter bildgebender Verfahren liegt die Voraussagbarkeit der Operabilität heutzutage bei 95 %.

Kontraindikationen für die Resektion sind Lebermetastasen, Peritonealkarzinose oder Metastasen anderer Lokalisation, entfernte Lymphknotenmetastasen und die vollständige Um-

scheidung größerer arterieller und venöser Gefäße. Relative Kontraindikationen für einen kurativen chirurgischen Ansatz sind die kontinuierliche Infiltration von Duodenum, Magen oder Kolon. Eine kurzstreckige Gefäßinfiltration der V. mesenterica superior oder V. portae wird heutzutage nicht mehr als absolute Kontraindikation der kurativen Tumoresektion gesehen [22]. Die sichere Durchführbarkeit segmentaler Gefäßrekonstruktion sowie ein Langzeitüberleben vergleichbar mit dem nach Operation ohne Gefäßresektion wurden in mehreren Studien belegt [22–24]. Prinzipiell besteht jedoch infolge des fortgeschrittenen Tumorstadiums ein erhöhtes Risiko einer onkologisch inkompletten Resektion.

Wurde bis vor kurzer Zeit in solchen Fällen noch von einem lokal fortgeschrittenen inoperablen Tumorstadium gesprochen, so beschreibt heutzutage die Definition „grenzwertig“ resektabel das Stadium zutreffender. Nach Definition der National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) 2006 besteht ein „Borderline-resektabel“ Stadium:

1. Bei Berührung der A. mesenterica superior (SMA).
2. Ausgedehntem Kontakt der V. mesenterica superior (SMV) und der V. portae (PV).
3. Umscheidung der A. gastroduodenalis nahe ihrem Ursprung.
4. Bei Infiltration des Colon transversum [25].

Aufgrund der ungenauen Angabe der Kontaktfläche zur SMV und PV sowie der technisch annähernd immer durchführbaren Kolonresektion wurde vom M. D. Anderson Cancer Center folgende Definition „Borderline-“ resektabler Tumoren erarbeitet:

1. Infiltration oder Okklusion der SMV-PV (< 2 cm) und Möglichkeit der Gefäßrekonstruktion.
2. Kurzstreckige Einbeziehung der A. hepatica communis oder
3. Kontakt zur SMA < 180° [26].

Zunehmende Spezialisierung innerhalb der Chirurgie, verbesserte Möglichkeiten der Therapie perioperativer Komplikationen und Fortschritte in Anästhesie und Intensivmedizin führten seit den 1980er Jahren zu einem deutlichen Rückgang der Mortalität. Heutzutage sollte die Mortalität in spezialisierten Pankreaszentren < 5 % und die Morbidität < 40 % liegen.

Resektionsverfahren

In Abhängigkeit der Tumorlokalisation und -ausbreitung wird bei malignen Tumoren des Pankreaskopfs und der periaampulären Karzinome eine klassische oder pyloruserhaltende partielle bzw. totale Duodenopankreatektomie durchgeführt, befindet sich der Tumor im Körper oder Schwanz, also links lateral der Portalachse, ist die distale Pankreatektomie die Methode der Wahl.

Die klassische partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple umfasst die Resektion des Duodenums, des Pankreaskopfes und Processus uncinatus, des distalen Gallenganges, der Gallenblase, des distalen Magens, der peripankreatischen Lymphknoten sowie der Lymphknoten im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung sollte zur Verifikation ausreichender Radikalität an der Resektionsfläche des Pankreas und D. choledochus

erfolgen. Nötigenfalls ist die Resektion auf das links lateral der V. mesenterica superior gelegene Restpankreas bzw. auf den D. hepaticus zu erweitern.

Pyloruserhaltende Operation vs. klassische Kausch-Whipple-Operation

Neben der klassischen Resektion nach Kausch-Whipple wurde 1944 von Watson und 1978 von Traverso und Longmire die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (PPPD) als Modifikation beschrieben [27–29]. Bei dieser Abwandlung wird der Magen zur Gänze erhalten und alternativ eine postpylorische Duodenektomie durchgeführt (2–4 cm distal des Pylorus). Der hierdurch erzielte Erhalt der Magen- und Pylorusfunktion mit Fehlen typischer Morbiditäten der distalen Gastrektomie – Gastric dumping, Ulzerationen und Galle-reflux – gilt als Vorteil der Methode. Eine pyloruserhaltende Resektion ist in etwa neun von zehn Operationen durchführbar. Mehrere prospektiv randomisierte Studien belegen, dass sowohl die perioperative Komplikationsrate, Lebensqualität als auch das postoperative Überleben beider Operationstechniken äquivalent sind [30–32]. Unterschiede in Operationsdauer und der Aspekt der vereinfachten Rekonstruktionsphase, sowie der daraus resultierenden „schonenderen“ Operation sprechen für den Pyloruserhalt, die manchmal auftretende verzögerte Magenentleerung dagegen [33, 34].

Rekonstruktion: Pankreasanastomose

Eine Vielzahl an postoperativen Komplikationen ist durch Dehiscenz und Fistelbildung im Bereich der Pankreasanastomose bedingt. Fistelraten bis zu 24 % erklären, warum > 40 Rekonstruktionsverfahren in der Literatur beschrieben werden. Die Bevorzugung des einen oder anderen Anastomoseverfahrens fällt in die Kompetenz des jeweiligen Operateurs, wobei sich in allen Fällen Argumente für oder gegen eine andere Anastomosetechnik finden.

Erweiterte vs. Standard-Lymphadenektomie

Früh einsetzende lymphatische Disseminierung und das häufige Auftreten eines Lymphknotenrezidivs bekräftigten die Hypothese durch die erweiterte Lymphadenektomie, das Überleben nach radikaler Operation zu verlängern. Die Standard-Lymphadenektomie umfasst peripankreatische und suprapylorische Lymphknoten. Die erweiterte Resektion des aortalen und interaortokavalen Lymphfettgewebes bis auf Höhe des Ursprungs der A. mesenterica inferior, beidseits der Nierenarterien und im Bereich des hepatoduodenalen Ligaments erbrachte in einzelnen, ersten retrospektiven Serien vielversprechende Ergebnisse. Nachfolgende prospektiv randomisierte Studien konnten einen Überlebensvorteil jedoch nicht belegen. Hingegen zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Komplikationsrate, weshalb auf Basis der derzeitigen Datenlage außer in Einzelfällen keine Indikation zur erweiterten Lymphadenektomie beim Pankreaskarzinom gegeben ist.

Karzinome des Pankreaskorpus und der Cauda werden durch Resektion des Pankreas links lateral (Pankreaslinksresektion) der V. portae inklusive der Milz entfernt. Eine Erweiterung des Eingriffs rechtsseitig der portalen Achse ist möglich.

Pankreasgang und Resektionsfläche werden blind verschlossen. Fistelbildungen stellen jedoch auch hier eine nicht seltene Komplikation dar. Die Indikation zur totalen Duodenopancreatektomie sollte infolge schlechter postoperativer Lebensqualität nur noch im Fall nicht anders erzielbarer onkologischer Radikalität gestellt werden.

Adjuvante Therapie

Eine Verbesserung des Langzeitüberlebens nach adjuvanter Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie (XRT) wurde in mehreren randomisierten Studien nachgewiesen. Die ersten Daten hierzu stammen von der „Gastrointestinal Tumor Study Group“ (GITSG) [35] und zeigen eine Verbesserung des medianen Überlebens von 20 vs. 11 Monate ($p = 0,035$) jener Patienten, welche 5-FU-basierte Radiochemotherapie erhielten im Vergleich zu keiner adjuvanten Therapie. Die Anzahl der Patienten betrug jedoch lediglich 43. Eine von der „European Study Group for Pancreatic Cancer“ (ESPAC) durchgeführte Studie (ESPAC-1) sollte sowohl die Wirksamkeit der 5-FU-basierenden adjuvanten Chemotherapie als auch die Kombination mit und ohne Radiotherapie klären. Die Randomisierung erfolgte in 2x2 Armen, keine Therapie, alleinige Chemotherapie (5-FU), Radiochemotherapie (5-FU, 20 Gy) und Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie. Die Studie ergab einen signifikanten Vorteil der Chemotherapiegruppe im Vergleich zu keiner adjuvanten Therapie (20,1 vs. 15,5 Monate; $p = 0,009$ medianes Überleben) sowie ein schlechteres Ergebnis für jene Patienten, welche eine Radiochemotherapie erhielten. Die Interpretation dieser Studie ist jedoch aufgrund der Patientenselektion und Methodik der Auswertung, insbesondere den Aspekt der Radiochemotherapie betreffend, umstritten [36].

Nachdem Burris et al. [37] eine Verbesserung der Lebensqualität sowie im medianen Überleben nach Gemcitabin-basierender Chemotherapie gegenüber 5-FU bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom aufzeigten (5,6 vs. 4,4 Monate; $p = 0,0025$), wurde in zwei großen randomisierten Studien die Wirksamkeit von Gemcitabin in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms geprüft. Die RTOG 9704-Studie [38] verglich 5-FU vor und nach 5-FU-Radiochemotherapie gegenüber Gemcitabin vor und nach Radiochemotherapie in 538 Patienten *post* Pankreaskarzinomresektion. Ein Unterschied im medianen Überleben bestand lediglich bei Patienten mit Tumoren des Pankreaskopfes ($n = 380$; 18,8 vs. 16,7 Monate; $p = 0,047$), jedoch nicht bei jenen des Pankreaskorpus oder der Kauda.

Infolge der Ergebnisse der ESPAC-1-Studie und der fraglichen therapeutischen Wirksamkeit kombinierter Radiochemotherapie wurden in der Charité Onkologie-Studie (CONKO-001) Patienten nach Resektion Gemcitabin vs. keine Therapie randomisiert. In dieser von Oettle et al. [39] publizierten Arbeit bestand sowohl ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben (13,4 vs. 6,9 Monate; $p < 0,001$) als auch im medianen Überleben (22,1 vs. 20,2 Monate; $p = 0,06$). Die Gemcitabin-basierende Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie gilt derzeit als Standardtherapie sowohl nach erfolgreicher chirurgischer Resektion sowie bemerkenswerterweise nach R1-Resektion als auch in der Palliation des metastasierten Pankreaskarzinoms.

Neoadjuvante Therapie

Die sichere Durchführung der präoperativen – neoadjuvanten – Chemo- bzw. Radiochemotherapie konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablen bzw. „Borderline“-operablem Pankreaskarzinom (UICC-Stadium III) ist in 15–30 % eine die kurative Resektion ermöglichende Tumorgrößenreduktion erzielbar. Das mediane Überleben entspricht in diesen Fällen dem primär chirurgisch therapierter Patienten bzw. bei „non-respondern“ jenem palliativer Therapieprotokolle. Studien an der Universitätsklinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Wien ermöglichten – nach Gemcitabin-basierender neoadjuvanter Chemotherapie bei 50 Patienten mit zum Diagnosezeitpunkt lokal inoperablem Pankreaskarzinom – eine suffiziente Tumorverkleinerung und damit kurative Operation in 19 Fällen (38 %). Auch in anderen Studien wurden vielversprechende, aber auch kontroversielle Ergebnisse erzielt, teilweise in Kombination mit präoperativer Radiotherapie [40–47]. Analog der neoadjuvanten Therapie anderer maligner Tumoren ist auch im Fall primärer Operabilität (UICC-Stadium I + II) ein positiver Effekt auf das Überleben bewiesen worden [48–50]. Trotz multipler ermutigender Phase-I-II-Studien gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine Evidenz, welche den Vorteil der neoadjuvanten Therapie gegenüber der adjuvanten Therapie bei primär operablen Patienten sicher belegen [51–61].

„Targeted“ Therapie

Infolge verbesserten Verständnisses von molekularen Veränderungen und Abläufen in der Entstehung und Ausbreitung maligner Tumoren konnten in den vergangenen Jahren neue, auf molekularer Ebene gezielt wirkende Medikamente – „molecular targeted therapies“ – entwickelt werden (Abb. 2). Die selektive Blockade der Neoangiogenese, des „epidermal growth factor“-Rezeptors (EGFR), der Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und von Farnesyl transferase/RAS wird gegenwärtig in der Behandlung des Pankreaskarzinoms in mehreren Studien untersucht [62–75]. Viele Fragestellungen sind jedoch noch offen und neue potenzielle Ziele des Tumorstoffwechsels werden bereits untersucht. Ungeklärt ist ebenso die Frage nach der idealen Kombination mit zytotoxischen Medikamenten. Biomarker zur prä- und intratherapeutischen Identifizierung des Therapieerfolgs werden dringend benötigt.

■ Nachsorge und Prognose

Die Prognose des Pankreaskarzinoms bleibt trotz Fortschritten der onkologischen und chirurgischen Therapie schlecht. Das durchschnittliche Überleben beträgt nach kurativer Resektion und anschließender adjuvanter Therapie etwa 27 Monate, bei einem medianen 5-Jahres-Überleben von 10–20 %. Tumordurchmesser und Lymphknotenstatus zeigen nach R0-Resektion den größten unifaktoriellen Einfluss auf das Überleben, so wird bei kleinen Tumoren (< 2 cm) ohne Lymphknotenbefall ein 5-Jahres-Überleben von bis zu 50 % berichtet. Patienten mit Karzinomen des Pankreaskorpus oder der Cauda haben aufgrund des oft fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs zum Diagnosezeitpunkt eine schlechtere Prognose (5a: 5–10 %).

Die Prognose der periampullären Karzinome ist infolge der oft frühzeitigen Diagnose besser als die des Pankreaskarzinoms. Gleich dem Pankreaskarzinom wird das Langzeitüberleben primär von T-Stadium und Lymphknotenbefall bestimmt. Das 5-Jahres-Überleben liegt für T1/N0-Karzinome bei bis zu 80 %, wird jedoch bei Lymphknotenbefall auf < 40 % reduziert. Im Falle eines positiven Lymphknotenbefalls unterscheidet sich N1a von N1b signifikant auf das Überleben (5 Jahre: 40 % vs. 0 %). Bis heute existiert kein kurativ therapeutischer Ansatz zur Behandlung eines Tumorrezidivs des Pankreas- oder periampullären Karzinoms.

Die Nachsorge sollte primär halbjährlich bis zum 3. postoperativen Jahr erfolgen, danach ist ein jährliches Intervall möglich. Alle 6 Monate Anamnese, Labor und Tumormarker; eine Computertomographie des Thorax-Abdomens sollte alle 12 Monate erfolgen. Bei neu auftretenden Beschwerden sollte – wenn auch letztlich von geringer therapeutischer Konsequenz – eine Bildgebung mit TU-Marker durchgeführt werden.

Im Falle eines lokalen Rezidivs ist eine chirurgische Sanierung nur in spezieller individueller Situation indiziert, da hierdurch meist kein Überlebensvorteil erzielt werden kann. Mit Auftreten einer Organmetastasierung und/oder Peritonealkarzinose sollte dem Patienten eine palliative bzw. supportive Therapie angeboten werden.

■ Palliativ-supportive Therapie

Chirurgische und interventionelle Palliation

Obstruktion der Gallenwege, die maligne Magenausgangsstenose und Schmerzen bedingt durch Infiltration des coeliacalen Nervenplexus zählen zu den häufigsten lokal tumorbedingten Komplikationen. Infolge des geringen Anteils an chirurgisch sanierbaren Karzinomen ist bei 80 % aller Patienten eine Palliation vonnöten. Die palliative Tumorresektion konnte keinen Vorteil auf das Überleben zeigen und ist infolge der bestehenden Morbidität und Mortalität nicht indiziert.

Die interventionelle endoskopische Einlage eines Metallstents gilt heutzutage als Standard bei maligner Obstruktion der Gallenwege. Ist eine solche nicht möglich, bieten PTC und die chirurgische Anlage einer Hepatikojejunostomie Alternativen.

Die prophylaktische Anlage einer Hepatikojejunostomie und Gastroenterostomie nach explorativer Laparotomie bei inoperablem Tumorstadium wird kontroversiell diskutiert. Wenn eine Chance auf eine tumorverkleinernde neoadjuvante Therapie besteht, sollte sie zur Ermöglichung eines späteren Resektionsversuches bei Fehlen einer Stenosesymptomatik unterbleiben. Liegt der Vorteil der interventionellen Ableitung der Gallenwege in der niedrigeren Komplikationsrate des Verfahrens, so sind durch die chirurgische Hepatikojejunostomie bei infauster Prognose ein besseres Langzeitergebnis und weniger Spätkomplikationen zu erzielen.

Als Ergänzung zur systemischen Schmerztherapie kann jedem Patienten die radiologisch interventionelle oder intraoperative Plexus-Coeliacusblockade mit 96 % Alkohol angeboten werden.

Palliative Chemo- und Radiochemotherapie

5-Fluorouracil (5-FU) und Gemcitabin gelten als die bestuntersuchten und etablierten Chemotherapeutika zur Behandlung des Pankreaskarzinoms. Die Gemcitabin-Monotherapie (Gemitabin 1500 mg/m² als Fixed-Dose-Rate-Infusion) gilt, wenn auch nur minimal 5-FU überlegen (5,6 vs. 4,4 Monate), als Standard in der palliativen Chemotherapie des metastasierten und lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms [37]. Gute Verträglichkeit und der beobachtete positive Einfluss auf die Lebensqualität (Schmerzen, Karnofsky-Performance-Status und Gewicht) favorisieren Gemcitabin. Eine Vielzahl an Studien haben bislang 5-FU- und Gemcitabin-Kombinationstherapien untersucht, jedoch ohne deutlichen Erfolg und bei oft erhöhter Rate an Nebenwirkungen. Eine Metaanalyse von 113 randomisierten Studien [76] zeigte jedoch einen Überlebensvorteil für Gemcitabin-Kombinationstherapien (Gemitabin und Capecitabin, Gemcitabin und Oxaliplatin, Gemcitabin und Erlotinib) gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie. Weiters zeigte diese Untersuchung keinen Vorteil einer Radiochemotherapie gegenüber Single-Agent-Chemotherapie [76, 77]. Die palliative Radiatio zeigte jedoch gute Ergebnisse bei der Behandlung lokaler Tumorschmerzen und ist somit individuell durchaus gerechtfertigt.

■ Relevanz für die Praxis

Infolge des hohen Prozentsatzes an Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen ist eine zielgerichtete und rasche Diagnose sowie Therapie von äußerster Bedeutung für Survival und Quality of Life. Dieses Manual bietet einen Überblick der aktuellen Diagnostik und Therapie des Pankreas- und periampullären Karzinoms.

Literatur:

1. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076–83.
2. Hermanek P. Pathology and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 116–20.
3. Inoue S, Nakao A, Kasai Y, Harada A, Nonami T, Takagi H. Detection of hepatic micrometastasis in pancreatic adenocarcinoma patients by two-stage polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analysis. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 626–30.
4. Juhl H, Kalthoff H, Krüger U, Schott A, Schreiber HW, Henne-Bruns D, Kremer B. [Immunocytologic detection of disseminated tumor cells in the peritoneal cavity and bone marrow in patients with pancreatic carcinoma]. *Chirurg* 1994; 65: 1111–5.
5. Kayahara M, Nagakawa T, Futagami F, Kitagawa H, Ohta T, Miyazaki I. Lymphatic flow and neural plexus invasion associated with carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer* 1996; 78: 2485–91.
6. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1651–60.
7. Staley CA, Cleary KR, Abbruzzese JL, Lee JE, Ames FC, Fenoglio CJ, Evans DB. The need for standardized pathologic staging of pancreaticoduodenectomy specimens. *Pancreas* 1996; 12: 373–80.
8. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 510–7.
9. Lin A, Feller ER. Pancreatic carcinoma as a cause of unexplained pancreatitis: report of ten cases. *Ann Intern Med* 1990; 113: 166–7.
10. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Ohtomo K, Kinoshita T, Araki T. Pancreatic ductal adenocarcinoma: pre-operative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 1997; 202: 655–62.
11. Tunaci M. Multidetector row CT of the pancreas. *Eur J Radiol* 2004; 52: 18–30.
12. Suits J, Frazee R, Erickson RA. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses. *Arch Surg* 1999; 134: 639–43.
13. Frazee RC, Singh H, Erickson RA. Endoscopic ultrasound for peripancratic masses. *Am J Surg* 1997; 174: 596–9.
14. Alazraki N. Imaging of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 136–8.
15. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Bräms HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G,

- Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmidt R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I. [S3-Guidelines „Exocrine pancreatic cancer“ 2007]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 487–523.
16. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 356–61.
17. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 258–6.
18. Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1999; 230: 131–42.
19. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, Lee JE, Vauthey JN, Lahoti S, Raijman I, Evans DB. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001; 234: 47–55.
20. Doran HE, Bosonnet L, Connor S, Jones L, Garvey C, Hughes M, Campbell F, Hartley M, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Sutton R. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic and periampullary tumours. *Dig Surg* 2004; 21: 305–13.
21. John TG, Greig JD, Carter DC, Garden OJ. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1995; 221: 156–64.
22. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, Gomez HF, Sun CC, Crane CH, Wolff RA, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 935–50.
23. Riediger H, Makowicz F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesentericoportal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1106–15.
24. Yekbas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, Schurr PG, Liebl L, Thielgtes S, Gawad KA, Schneider C, Izbicik JR. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 300–9.
25. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines for Pancreatic Adenocarcinoma. 2004. <http://www.nccn.org> [gesehen 4.5.2009].
26. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, Lee JE, Pisters PW, Evans DB, Wolff RA. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1035–46.
27. Watson WG. The surgical treatment of pancreatic and bile duct tumors. *Pa Med J* 1950; 53: 700–2.
28. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 959–62.
29. Longmire WP Jr, Tompkins RK, Traverso LW, Forrest JF. The surgical treatment of pancreatic disease. *Jpn J Surg* 1978; 8: 249–60.
30. Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Ando H. Results of a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1536–40.
31. Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. Classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 443–52.
32. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355–68.
33. Klinkenbijl JH, van der Schelling GP, Hop WC, van Pel R, Bruining HA, Jeekel J. The advantages of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1992; 216: 142–5.
34. Seiler CA, Wagner M, Schaller B, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW. [Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomized study]. *Swiss Surg* 2000; 6: 275–82.
35. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899–903.
36. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576–85.
37. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. 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: 2403–13.
38. Regine WF, Winter KW, Abrams R. RT06 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I).
39. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–77.
40. Jessup JM, Steele G Jr, Mayer RJ, Posner M, Busse P, Cady B, Stone M, Jenkins R, Osteen R. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 1993; 128: 559–64.
41. Wanebo HJ, Glicksman AS, Vezeridis MP, Clark J, Tibbetts L, Koness RJ, Levy A. Preoperative chemotherapy, radiotherapy, and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000; 135: 81–8.
42. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000; 89: 314–27.
43. White RR, Tyler DS. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: the Duke experience. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 675–84, ix–x.
44. Kastl S, Brunner T, Herrmann O, Riepl M, Fietkau R, Grabenbauer G, Sauer R, Hohenberger W, Klein P. Neoadjuvant radio-chemotherapy in advanced primarily non-resectable carcinomas of the pancreas. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 578–82.
45. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, Conlon KC. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 763–9.
46. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, Sperti E, Gatti M, Muratore A, Sgotto E, Gabriele P, Aglietta M. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1201–8.
47. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenon JK, Dimick J, Lawrence TS, McGinn CJ. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 766–72.
48. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, Wolff RA, Abbruzzese JL, Janjan NA, Crane CH, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 123–32.
49. Gnani M, Kührer I, Teleky B, Götzinger B, Penz M, Sedivy R, Scheithauer W, Sauter T, Zielinski C, Jakesz R. Effect of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and docetaxel on 3-year survival and resection rate in previously unresectable locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl): 4234.
50. Wolff RA, Evans DB, Crane CH. Initial results of preoperative gemcitabine (GEM)-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 130.
51. Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, Solin LJ, Paul AR, Engstrom PF, Litwin S, Kowalshyn MJ, Eisenberg BL. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. *Cancer* 1993; 72: 2124–33.
52. Hoffman JP, O'Dwyer P, Agarwal P, Salazar H, Ahmad N. Preoperative chemoradiotherapy for localized pancreatic carcinoma. A perspective. *Cancer* 1996; 78 (Suppl): 592–7.
53. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, Cleary KR, Janjan NA, Goswitz MS, Rich TA, Evans DB. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 928–37.
54. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, Engstrom P, Agarwal P, Barber LW, Guttman MC, Litwin S, Salazar H, Eisenberg BL. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1995; 169: 71–8.
55. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, Charnsangavej C, Fenoglio CJ, Ames FC. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992; 127: 1335–9.
56. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Goswitz MS, Rich TA, Raijman I, Wolff RA, Lenzi R, Lee JE, Evans DB. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3843–50.
57. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2007; 25: 267–73.
58. Mornex F, Girard N, Scoazec JY, Bossard N, Ychou M, Smith D, Seitz JF, Valette PJ, Roy P, Rouanet P, Ducreux M, Partensky C. Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1471–8.
59. Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF, Wayne JD, Attaluri V, Colletti LM, Zalupski MM, Hoffman JP, Freedman GM, Kinsella TJ, Philip PA, McGinn CJ. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 150–8.
60. Meszoely IM, Wang H, Hoffman JP. Preoperative chemoradiation therapy for adenocarcinoma of the pancreas: The Fox Chase Cancer Center experience, 1986–2003. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 685–96, x.
61. Vento P, Mustonen H, Joensuu T, Kärkkäinen P, Kivlaakso E, Kiviluoto T. Impact of preoperative chemoradiotherapy on survival in patients with resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2945–51.
62. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–6.
63. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
64. Seo Y, Baba H, Fukuda T, Takashima M, Sugimachi K. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2239–45.
65. Ikeda N, Adachi M, Taki T, Huang C, Hashida H, Takabayashi A, Sho M, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Nakano H, Miyake M. Prognostic significance of angiogenesis in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 1553–63.
66. Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL, Amos C, Xiong HQ, Ho L, Evans DB, Tamm EP, Ng C, Pisters PW, Charnsangavej C, Delclos ME, O'Reilly M, Lee JE, Wolff RA. Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1145–51.
67. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, Taber DA, Karrison

T, Dachman A, Stadler WM, Vokes EE. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8033–40.

68. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, Taber DA, Karrison T, Oachman A, Stadler WM, Vokes EE. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium* 2007: Abstract 108.

69. Xiong HQ, Abbruzzese JL. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy for pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2002; 29 (Suppl 14): 31–7.

70. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada

Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–6.

71. Cascinu S, Berardi R, Labianca R, Siena S, Falcone A, Aitini E, Barni S, Di Costanzo F, Dapretto E, Tonini G, Pierantoni C, Artale S, Rota S, Floriani I, Scartozzi M, Zaniboni A; Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomized, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 39–44.

72. Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, Bowry C, Buckels JA; Marimastat Pancreatic Cancer Study Group. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3447–55.

73. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA. A double-blind placebo-controlled, randomized study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 161–7.

74. Moore MJ, Hamm J, Dancey J, Eisenberg PD, Dagenais M, Fields A, Hagan K, Greenberg B, Colwell B, Zee B, Tu D,

Ottaway J, Humphrey R, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3296–302.

75. Alberts SR, Schroeder M, Erlichman C, Steen PD, Foster NR, Moore DF Jr, Rowland KM Jr, Nair S, Tschetter LK, Fitch TR. Gemcitabine and ISIS-2503 for patients

with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4944–50.

76. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2607–15.

77. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002093.

Dr. med. Klaus Sahara

Geboren 1976. Studium der Medizin an der Universität Wien, 2002 Promotion, seit 2003 Univ.-Ass. an der Univ.-Klinik für Chirurgie, Abt. für Allgemeinchirurgie, Medizinische Universität Wien.

Wissenschaftlicher Schwerpunkt: Pankreaschirurgie.



Medizin Media Austria

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)