

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Moderne Tumortherapie des
Pankreaskarzinoms**

Sahora K, Trenkwitz D, Akan B

Kührer I, Götzinger P, Gnant M

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2008; 6 (3), 17-24

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



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

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Moderne Tumorthherapie des Pankreaskarzinoms

K. Sahora, D. Trenkwitz, B. Akan, I. Kühner, P. Göttinger, M. Gnant

Kurzfassung: Die radikale chirurgische Resektion des Pankreaskarzinoms ist weiterhin die einzige Therapie dieser Erkrankung, welche eine Chance auf Langzeitüberleben bietet. Morbidität und Mortalität konnten in großen Zentren deutlich reduziert werden. Infolge frühzeitiger lymphatischer und perineuraler Dissemination ist ein multimodales Behandlungskonzept obligat. Beim lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Pankreaskarzinom existiert die Option, durch neoadjuvante Chemo- bzw. Radiochemotherapie eine Tumorverkleinerung zu erzielen, und dann sekundär – bei Ansprechen – eine radikale Operation durchführen zu können. Neue antineoplastische Therapien

auch mit „Molecular targeted agents“ bieten Hoffnungen in der prä- und postoperativen Behandlung des Pankreaskarzinoms. Resultate aktuell durchgeführter Studien und retrospektiver Analysen in der Therapie des Pankreaskarzinoms werden in diesem Artikel diskutiert.

Abstract: Up-to-Date Treatment of Pancreatic Cancer. Complete surgical resection remains the only potentially curative treatment for patients diagnosed with pancreatic cancer, improving 5-year survival.

Lower perioperative mortality and morbidity rates are reported in high-volume centers. Because of rapid lymphatic and perineural tumor cell dissemination a multimodal therapy concept is needed. Preoperative administration of chemotherapy or combined radiochemotherapy may present a way in increasing the number of patients for whom radical surgical therapy is feasible. New antineoplastic drugs such as „molecular targeted agents“ may offer improved overall survival. This article reviews recent trial results and the increasingly popular use of neoadjuvant therapy in the treatment of pancreatic cancer. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2008; 6 (3): 17–24.**

■ Einleitung

Das Adenokarzinom des Pankreas zählt zu den 5 häufigsten krebserkrankten Todesfällen innerhalb der westlichen Welt und ist Ursache von ungefähr 32.500 Todesfällen pro Jahr in Europa. Die jährliche Inzidenz aller bösartigen Tumore der Bauchspeicheldrüse beträgt ca. 10 pro 100.000 Patienten. Dies entspricht 10 % aller malignen Tumore des Verdauungstrakts [1]. Das duktales Adenokarzinom des Pankreas hat eine äußerst schlechte Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt < 5 %. Trotz sukzessiver Fortschritte in der Behandlung gleichen sich letztlich die jährlichen Zahlen für Todesfälle und neu diagnostizierte Patienten.

Das Risiko, an einem malignen Tumor der Bauchspeicheldrüse zu erkranken, korreliert mit Alter, Geschlecht, ethnischen Faktoren, Tabakkonsum und Ernährungsgewohnheiten. Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr, bei einem Geschlechterverhältnis von ungefähr 54 % Frauen zu 46 % Männern. Ebenso besteht eine erhöhte Inzidenz bei den folgenden vererbten Erkrankungen: Peutz-Jeghers-Syndrom, Ataxia-Teleangiectasia, Familial atypical multiple mole melanoma sowie der hereditären Pankreatitis und dem familiären Brustkrebs Typ 2 (Tab. 1). Zugleich ist das Erkrankungsrisiko > 18-fach erhöht bei positiver Familienanamnese von mindestens zwei oder mehreren Familienmitgliedern ersten Grades. Genetische Alterationen finden sich hierbei bei K-ras Onkogenen und den Tumorsuppressorgenen p16, p53 sowie BRAC2.

Das duktales Adenokarzinom ist mit 85 % die häufigste maligne Neubildung des Pankreas und betrifft in etwa 60–70 % der Fälle den Pankreaskopf, in 10 % Korpus und in 5 % Kauda. In den übrigen 15–25 % der Fälle ist das Pankreas diffus oder multifokal betroffen. Aufgrund der langen Symptomfreiheit und der anatomischen Nahebeziehung zu den Gefäßen des oberen Gastrointestinaltrakts besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in > 80 % aller Patienten ein fortgeschrittenes Tumor-

Tabelle 1: Tumorprädispositionssyndrome des Pankreaskarzinoms

Syndrom	Chromosom	Mutiertes Gen	Relatives Erkrankungsrisiko
Peutz-Jeghers-Syndrom	19p13	STK 11/LKB1	140 x
Hereditäre Pankreatitis	7q35	PRSS1	60 x
Familiäres Pankreaskarzinom	unbekannt	unbekannt	18 x
FAMMM	9p21	P16(CDKN2A)	20 x
Familiärer Brustkrebs Typ 2	13q12–13	BRCA2	10 x
HNPPC	3p21, 2p22	hMLH1, hMSH2	unbekannt

stadium. Aufgeschlüsselt nach UICC-Stadium (Union International contre la Cancer) ist eine kurative Operation (Stadium I oder II; T1–3 Nx M0) lediglich in < 20 % der Patienten durchführbar. In je 40 % der Fälle findet sich ein lokal fortgeschrittenes inoperables Stadium (III; T4 Nx M0) oder eine bereits stattgefundene Fernmetastasierung (Stadium IV; Tx Nx M1).

Das lokal fortgeschrittene Stadium ist gekennzeichnet durch Tumorausdehnung oder Infiltration der A. mesenterica superior, des Truncus coeliacus und/oder der V. portae bzw. des Confluent der V. mesenterica superior mit der V. lienalis. Der isolierte Tumorkontakt oder die Infiltration der A. lienalis stellen keine Kontraindikation der Resektion dar. Ebenso wird in spezialisierten Zentren die kurzstreckige Gefäßinfiltration bei bestehender Möglichkeit der Gefäßrekonstruktion nicht als absolute Kontraindikation der kurativen Tumorsektion gesehen [2].

Nach wie vor stellt die kurative Resektion die einzige Möglichkeit dar, das Überleben nach Diagnosestellung signifikant zu verlängern. Das 5-Jahres-Überleben nach R0-Resektion liegt heutzutage bei 20–30 %, median 18 Monaten. Im Vergleich hierzu reduziert sich die Anzahl an 5 Jahre überlebenden Patienten auf 8 % – oder nach onkologisch inkompletter Tumorsektion R1/R2. Im Einklang mit der geringen Anzahl an Lang-

Aus der Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Gnant, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: michael.gnant@meduniwien.ac.at



Abbildung 1: Lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom des Pankreas bei Diagnosestellung

zeitüberlebenden steht das frühzeitige Auftreten eines lokalen Rezidivs und/oder der vorwiegend hepatalen Metastasierung, bedingt durch die bereits in frühen Tumorstadien stattgefundene lymphatische und perineurale Dissemination.

Die moderne Therapie des Pankreaskarzinoms benötigt infolgedessen gerade aus Sicht der Chirurgie ein multimodales Behandlungskonzept mit der Zielsetzung, die Anzahl kurativer Resektionen künftig zu erhöhen und die Tumordissemination frühzeitig zu blockieren.

■ Diagnostik und präoperatives Management

In Abhängigkeit von der Lokalisation erfolgt die Diagnose in der Mehrzahl aller Pankreastumore oft spät im Krankheitsverlauf (Abb. 1). Bei malignen Tumoren besteht zu diesem Zeitpunkt oftmals bereits ein organüberschreitendes Wachstum, welches eine kurative Operation bei der Überzahl von Patienten ausschließt (Abb. 2).

Oberbauch- und Rückenschmerzen, Übelkeit, Leistungsschwäche sowie Gewichtsverlust sind die vorherrschenden unspezifischen Symptome bei malignen Prozessen des Pankreaskörpers und des Schwanzes. Karzinome des Pankreaskopfs hingegen präsentieren sich in 82 % aller Patienten durch das Auftreten eines schmerzlosen Ikterus, ebenso Gewichtsverlust und epigastrischen Schmerzen. Ist der Tumor primär nahe dem Ductus choledochus lokalisiert, profitiert der Patient im Falle einer raschen Tumorobstruktion und der damit verbundenen frühzeitigen Diagnosestellung. Ferner sind das plötzliche Auftreten eines Diabetes mellitus (10–15 %) oder einer akuten Pankreatitis als Symptome zu beobachten und müssen besonders bei älteren Personen differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Routinelaborchemische Untersuchungen zeigen in Abhängigkeit von Lokalisation und Grad an Obstruktion vor allem erhöhtes Serum-Bilirubin, alkalische Phosphatase und γ -Glutamyl-Transferase. Ebenso ist ein Anstieg der Pankreas-Amylase und -Lipase bei Stenosierung des Pankreasgangs zu beobachten. Bei Prozessen im Bereich des Köpers und Schwanzes hingegen besteht lange Zeit ein normales Laborbild.

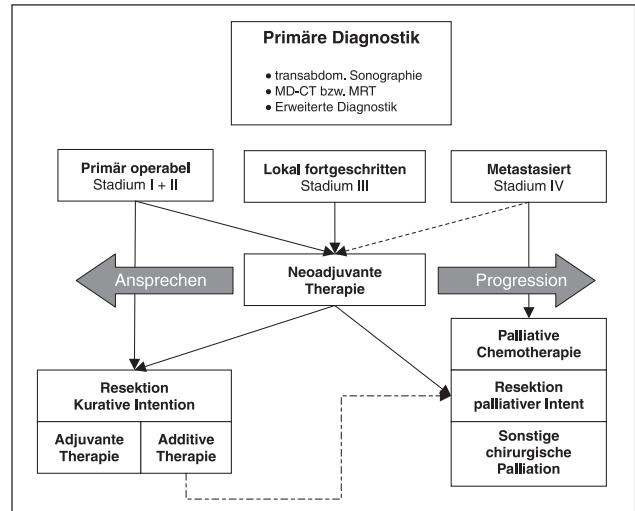


Abbildung 2: Diagnose und Therapie des Pankreaskarzinoms unter Berücksichtigung neoadjuvanter Therapieoptionen

Die Bestimmung der Serum CA 19-9-Konzentration ist in 80 % spezifisch für das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms, bei einer Sensitivität von 70 % [3]. Konkrete Bedeutung hat die Tumormarkerbestimmung allerdings vor allem in der Verlaufskontrolle nach chirurgischer und unter systemischer Therapie. Die Rolle der CA 19-9-Konzentrationen bei Diagnosestellung als Surrogat-Parameter ist ungewiss. Fünf Prozent der Bevölkerung bildet auf Grund des fehlenden „Lewis“-Gens kein CA 19-9.

Die Multidetektor-Computertomographie (MD-CT) gilt als Goldstandard der präoperativen Abklärung des Pankreaskarzinoms. Aufnahmen nach biphasischem Kontrastmittelprotokoll ermöglichen sowohl die Bewertung lokaler Tumorausbreitung als auch das Auffinden bestehender Organmetastasen. Die Vorhersage der Operabilität wird in 80–90 % aller Patienten mittels MD-CT ermöglicht [4, 5].

Sensitivität und Spezifität der Magnetresonanztomographie gleichen der des MD-CT, bei jedoch meist geringerer Verfügbarkeit und höheren Kosten. Sie bietet jedoch eine Alternative bei Kontrastmittelallergie und zusätzlich die Option der nicht-invasiven Beurteilung des Gallen- und Pankreasgangsystems – Magnetresonanztomographie (MRCP).

Weitere bildgebende Verfahren wie transabdomineller und endoluminaler Ultraschall, ERCP und PET dienen als unterstützende Untersuchungen in Abhängigkeit von Lokalisation und Tumorstadium. So fungiert die annähernd überall rasch verfügbare transabdominelle Sonographie oft als primäre Diagnostik des schmerzlosen Ikterus und bietet bei Raumforderungen im Bereich des Pankreaskopfs untersucherabhängig eine Sensitivität von 60–70 %. Der Einsatz der Endosonographie ermöglicht bei Tumoren < 2 cm eine präzisere Bestimmung des T-Stadiums gegenüber der MD-CT. Weiters besteht endosonographisch die Möglichkeit der sicheren bioptischen Materialgewinnung ohne Gefahr einer peritonealen Tumordissemination [6, 7].

Höchste Sensitivität im Auffinden sowohl kleinster Tumore als auch metastatischer Absiedelungen eröffnet die Fluorodeo-

Tabelle 2: Phase-I-II-Studien zur neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms

Autor	UICC	n	Regime	Operierte Patienten (n)	Medianes Überleben (Monate)
Breslin et al. [16]	I-II	132	XRT (50,4 Gy) 5-FU, Paclitaxel, Gemcitabin	132 (retrospektiv)	21
Wolff et al. [17, 18]	I-II	86	XRT (30 Gy) Gemcitabin	63 (73 %)	36
Moutardier et al. [19]	I-II	61	XRT (50,4 Gy) 5-FU, Cisplatin	40 (66 %)	27
Gnant et al. [20]	I-III	61	Gemcitabin, Docetaxel	48 (79 %)	32
Kastl et al. [21]	III	27	XRT (55,8 Gy) 5-FU, Mitomycin	10 (37 %)	21
Ammori et al. [22]	III	67	XRT (50 Gy) Gemcitabin, Cisplatin	9 (13 %)	18
Massucco et al. [23]	III	28	XRT Gemcitabin	8 (29 %)	> 21
Snady et al. [24]	III	68	XRT 5-FU	20 (29 %)	23

xyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET), sie ist dennoch aufgrund geringer anatomischer Auflösung dem MD-CT nicht überlegen [8]. Moderne kombinierte CT-PET-Scanner sind Hoffnungsträger weiterer Steigerung der Sensitivität und Spezifität.

Der Stellenwert der ERCP in der präoperativen Abklärung des Pankreaskarzinoms ist umstritten. Existiert auf der einen Seite die Option der Materialgewinnung und Intervention, ist andererseits lediglich die Beurteilung von Gangveränderungen gegeben. Zugleich wird das Entnehmen einer Bürstenzytologie bei mangelnder Sensitivität nicht empfohlen [9].

Kontrovers diskutiert wird ebenso die präoperative Gallenwegsentlastung mittels Kunststoff- oder Metallstent. In mehreren Studien wurde eine gering gesteigerte Morbidität nach präoperativer Stentsetzung aufgrund einer Infektion des biliären Systems nachgewiesen [10–12]. Anderen Serien konnte keinen signifikanten Unterschied zeigen [13]. Besteht die Möglichkeit der Tumorresektion, sollte aus chirurgischer Sicht ein Stent nur im Falle einer nachgewiesenen Cholangitis oder geplant verzögerten Operation, z. B. bei neoadjuvanter Therapie, eingebracht werden. Das Einbringen von Metallstents sollte infolge verstärkter Gewebeadhäsion nur bei definitiv palliativer Therapie durchgeführt werden.

Die laparoskopische Exploration und laparoskopische Sonographie sind speziellen Fragestellungen bzw. seltenen Fällen von inkonklusiver radiologischer Diagnostik vorbehalten. Okkulte Lebermetastasen und Peritonealkarzinome finden sich laparoskopisch in bis zu 15–30 % aller Patienten trotz abgeschlossener Bildgebung [14, 15].

■ Neoadjuvante und „Molecular targeted“ Therapie

Die sichere Durchführung der präoperativen – sogenannten neoadjuvanten – Chemo- bzw. Radiochemotherapie konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (Tab. 2). Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem bzw. „Borderline“-operablem Pankreaskarzinom (UICC-Stadium III) ist in 15–30 % eine die kurative Resektion ermöglichende Tumorreduktion erzielbar. Das mediane Überleben entspricht in diesen Fällen dem von primär chirurgisch therapierten Patienten bzw. bei Non-Respondern jenem palliativer Therapieprotokolle.

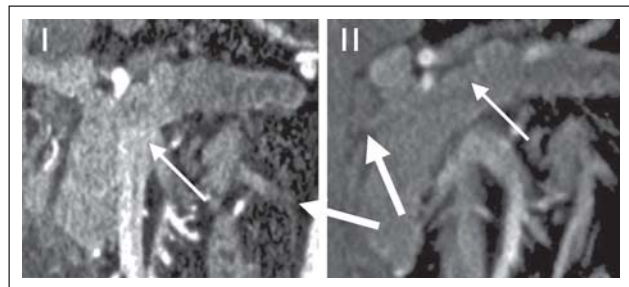


Abbildung 3: Lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom des Pankreas. (I) zum Diagnosezeitpunkt mit Infiltration im Bereich des Confluens V. portae, (II) nach neoadjuvanter Gemcitabin-basierter Chemotherapie, Tumorreduktion und Fetttrennungslinie

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 insgesamt 19 Fällen (38 %) (Abb. 3). Die Interpretation und der Vergleich publizierter Resektionsraten gestaltet sich aufgrund des nicht-standardisierten präoperativen Stagings schwierig. In einer der ersten Studien von Jessup et al. [25] (5-FU+XRT; n = 16 UICC-Stadium III) konnte bei 2 Patienten (14 %) eine suffiziente Tumorverkleinerung mit konsekutiver kurativer Resektion erzielt werden. Das rezidivfreie Überleben lag bei 20 und 22 Monaten. Wanebo et al. [26] hingegen berichten von 64 % (n = 9/14 UICC-Stadium III) Resektionsrate nach präoperativer Chemotherapie mit 5-FU in Kombination mit Cisplatin sowie einer Bestrahlung von 45 Gray; das mediane Überleben betrug 19 Monate. Anzumerken ist der hohe Anteil an Gefäßresektionen der Vena portae sowie der Arteria (A) hepatica und mesenterica superior in dieser Serie (n = 6).

Weitere 5-FU-basierende Protokolle ergaben Resektionsraten nach Tumorverkleinerung von 20–37 % [21, 24, 27]. Konträr zu diesen Ergebnissen berichten Kim et al. in einer retrospektiven Analyse ein ausreichendes Ansprechen in lediglich einem von 85 Patienten nach durchgeführter 5-FU- oder Gemcitabin-basierter Radiochemotherapie [28]. Studien, in welchen eine getrennte Analyse lokal fortgeschrittener und „Borderline“-resektabler Patienten durchgeführt wurde, zeigten ein deutlich besseres Ansprechen der Borderline-Gruppe. In der Serie von Massucco et al. ergab das Re-Staging nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bei 39 % (n = 7/19) „Borderline“-Karzinompatienten und 10 % (n = 1/10) inoperabler Patienten

eine erwünschte Tumorverkleinerung [23]. Ammori et al. konnten nach kombinierter Gemcitabin-Cisplatin-XRT ein Ansprechen von 13 % (n = 9) von 67 Patienten erzielen. 18 Patienten hatten „Borderline“-resektable Tumoren. Eine Operation mit kurativer Intention nach neoadjuvanter Therapie wurde bei 6 dieser Patienten durchgeführt (33 %), in der Gruppe zunächst inoperabler Patienten war eine Resektion in 6 % (n = 3/49) möglich [22].

Analog zur neoadjuvanten Therapie anderer maligner Tumore ist auch im Fall primärer Operabilität (UICC-Stadium I + II) ein positiver Effekt auf das Überleben bewiesen worden [16, 17, 20]. Infolge frühzeitiger Unterbrechung der angeführten Disseminationswege ist nach präoperativer Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie mit einer erhöhten Rate an onkologisch kompletten Resektionen zu rechnen. Des Weiteren gehen Befürworter von einer Reduktion der bei operativer Manipulation möglichen Tumorzellaussaat aus. Ebenso rechnet man bei präoperativ erhaltener lokaler Vaskularisierung mit einem verbesserten Ansprechen neoadjuvanter Strahlentherapie. Retrospektive Analysen zeigen, dass mindestens 30 % aller Patienten nach Pankreasresektion eine verzögerte oder gar keine adjuvante Chemotherapie infolge postoperativer Komplikationen und prolongierter Genesung erhalten. Kontrovers diskutiert wird der Umstand potentieller Tumorprogression unter Therapie. Sehen Kritiker darin ein hohes Risiko der neoadjuvanten Therapie primär operabler Patienten, wird andererseits von einem sehr aggressiven Tumorwachstum ausgegangen, welches auch nach radikaler Resektion zu raschem Tumorfortschreiten geführt hätte.

Erste Studien wurden Anfang 1990 basierend auf neoadjuvanter 5-FU-Radiochemotherapie (~ 50,4 Gy) durchgeführt [29–31]. Die Resektionsrate lag dabei zwischen 32 und 45 % bei einem medianen Überleben von 12–19 Monaten. Obwohl das beobachtete rezidivfreie Überleben dem primär operierter Patienten gleich, zeigte sich nach neoadjuvanter XRT ein geringerer Anteil an lokalen Rezidiven (50–80 vs. 5–13 %) [32–36]. Eine medianes Überleben von 21 Monaten wird von Breslin et al. [16] in einer retrospektiven Analyse von 132 Patienten nach präoperativer XRT (5-FU, Paclitaxel, Gemcitabin) und anschließender Operation berichtet. Ein signifikanter Unterschied der angewandten Regime im medianen Überleben wurde nicht beobachtet.

Nach der Etablierung von Gemcitabin in der Therapie des Pankreaskarzinoms im Stadium IV und dessen hervorragenden Eigenschaften als Radiosensitizer konnte ebenso eine Verlängerung des medianen Überlebens (20–36 Monate) sowie eine Steigerung in der Anzahl potentiell operabler Patienten (65–85 %) nach neoadjuvanter, auf Gemcitabin basierender XRT nachgewiesen werden [17, 37–39]. Trotz multipler ermutigender Phase-I-II-Studien gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine feste Evidenz, welche den Vorteil der neoadjuvanten Therapie gegenüber der adjuvanten Therapie bei primär operablen Patienten belegt.

Infolge verbesserten Verständnisses von molekularen Veränderungen und Abläufen in der Entstehung und Ausbreitung maligner Tumore konnten in den letzten Jahren neue, auf molekularer Ebene gezielt wirkende Medikamente, sogenannte

„Molecular targeted therapies“, entwickelt werden. Die selektive Blockade der Neoangiogenese, des „Epidermal growth factor“-Rezeptors (EGFR), von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und Farnesyl transferase/RAS wird gegenwärtig in der Behandlung des Pankreaskarzinoms in mehreren Studien untersucht.

Bereits 1970 wurde von Folkman et al. die Theorie, Tumorausbreitung durch Blockade der Neoangiogenese zu unterbrechen, beschrieben [40]. Dieses Prinzip konnte in der neoadjuvanten Therapie kolorektaler Lebermetastasen mit dem monoklonalen Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab bereits erfolgreich nachgewiesen werden [41]. Die Korrelation der VEGF-Expression mit dem Überleben wurde ebenso beim dukalen Adenokarzinom des Pankreas von mehreren Autoren beschrieben [42, 43]. Die erste Phase-I-Studie (Bevacizumab, Capecitabin, XRT) bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zeigte ein Ansprechen in 9 von 46 Patienten und ermöglichte in vier Fällen eine radikale Tumorresektion [44]. Bei 4 Patienten dieser Serie (alle mit Tumordinfiltration des Duodenums) kam es unter laufender Therapie zu einer Blutung im Bereich des tumordinfiltrierten Duodenums, weswegen Patienten mit Infiltration des Duodenums im Weiteren von der Studie ausgeschlossen wurden. Ebenso zeigte sich ein viel versprechendes Ergebnis in der Therapie des fortgeschrittenen metastasierten Pankreaskarzinoms in Kombination mit Gemcitabin (8,8 Monate Überleben; 5,4 Monate ohne Tumorprogression) [45]. Dieses konnte jedoch in einer placebokontrollierten, prospektiv randomisierten Phase-III-Studie (Gemitabin/Bevacizumab vs. Gemcitabin/Placebo; 5,2 vs. 5,8 Monate medianes Überleben) nicht belegt werden [46].

Derzeit laufen Studien, welche die Wirksamkeit von Bevacizumab in der neoadjuvanten Therapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms untersuchen. Der Epidermal Growth Factor-Rezeptor, ein transmembranöses Glykoprotein, spielt eine zentrale Rolle bei Wachstum, Apoptose und der Dissemination von Tumoren und wird in Karzinomen des Pankreas überexprimiert [47]. Erlotinib, ein „Small molecule EGFR tyrosine kinase inhibitor“ und Cetuximab, ein monoklonaler EGFR-Antikörper, wurden in der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms untersucht. Die NCIC-CTG Phase-III-Studie (569 Patienten, Stadium III–IV; Gemcitabin/Erlotinib vs. Gemcitabin/Placebo) zeigte einen signifikanten, wenn auch geringen Überlebensvorteil (6,24 vs. 5,91 Monate medianes Überleben; 23 vs. 17 % 1-Jahres-Überleben) bei Patienten des Erlotinib-Arms [48]. Erlotinib wurde in Folge von der US Food and Drug Administration (FDA) für die Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms zugelassen.

In Gegensatz dazu zeigte eine prospektiv randomisierte Phase-II-Studie (Gemitabin/Cisplatin/Cetuximab vs. Gemcitabin/Cisplatin) keinen signifikanten Überlebensvorteil in der Therapie mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab [49]. Ähnlich negative Ergebnisse wurden in der Therapie mit den MMPs, Marimastat und Bay 12-9566 sowie den Farnesyl transferase/RAS-Hemmern Tipifarnib und ISIS-2503 berichtet [50–53]. Viele Fragestellungen sind jedoch noch offen und neue potentielle Ziele des Tumorstoffwechsels werden bereits untersucht. Ungeklärt ist ebenso die Frage nach der idealen Kombination mit zytotoxischen Medikamenten. Biomarker zur prä-

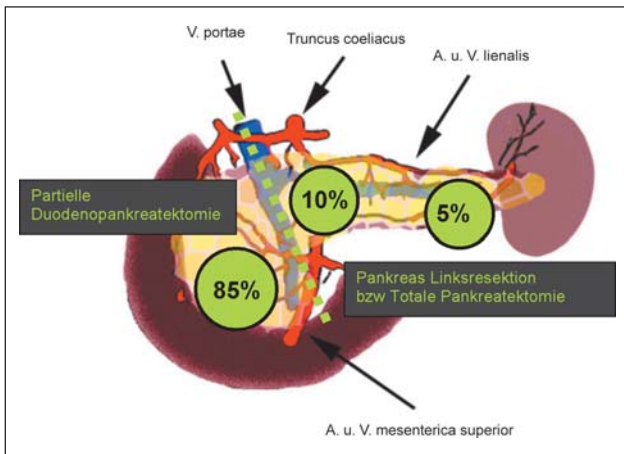


Abbildung 4: Resektionsgrenzen nach Tumorlokalisierung und Lokalisationsverteilung des Pankreaskarzinoms

und intratherapeutischen Identifizierung des Therapieerfolgs werden benötigt.

■ Chirurgische Therapie

Die erste erfolgreiche partielle Duodenopankreatektomie wurde 1909 von Professor Kausch in einem zweizeitigen Eingriff durchgeführt [54]. Der 49-jährige Patient litt unter einem Verschlussikterus aufgrund eines Karzinoms der Papilla duodeni. Der amerikanische Chirurg Allen Oldfather Whipple und sein Team übernehmen die Technik der Pankreaskopfresektion als Therapie ampullärer Tumoren und entwickeln diese weiter [55]. Die Mortalität der Operation liegt zu diesem Zeitpunkt bei 27 %. Seither gilt die partielle Duodenopankreatektomie als Standardverfahren bei der Therapie von periampullären Tumoren und Pankreaskopfkarzinomen (Abb. 4).

Trotz der steigenden Erfahrung der Chirurgen und der technischen Weiterentwicklungen bleibt jedoch die Mortalität dieses Eingriffs weiterhin sehr hoch und lag noch in den späten 1960er Jahren bei fast 25 %. Technische Modifikationen der Operation, wie die totale Duodenopankreatektomie oder die Okklusion des Restpankreas ohne pankreatikodigestive Anastomose, waren ohne durchschlagenden Erfolg.

Zunehmende Spezialisierung innerhalb der Chirurgie, verbesserte Möglichkeiten der Therapie perioperativer Komplikationen und sicherere Verfahren der Anästhesie führen seit den 1980er Jahren zu einem deutlichen Rückgang der Mortalität. Mehrere Serien zeigen eine eindeutige Korrelation zwischen Mortalität und Anzahl an durchgeführten Eingriffen [56–58]. Heutzutage liegt sie in spezialisierten pankreaschirurgischen Zentren < 5 %.

In Abhängigkeit der Tumorlokalisierung und -ausbreitung wird bei malignen Tumoren des Pankreaskopfs eine partielle bzw. totale Duodenopankreatektomie durchgeführt. Befindet sich der Tumor im Körper oder Schwanz, also links lateral der portalen Achse, ist die distale Pankreatektomie die Methode der Wahl. Aufgrund der vorherrschenden Lokalisation der Erkrankung im Bereich des Pankreaskopfs (60–70 %) ist die

partielle Duodenopankreatektomie die häufigste onkologische Operation des Pankreaskarzinoms.

Pylorusersparende Operation vs. klassische Whipple-Operation

Neben der klassischen Resektion nach Whipple wurde 1944 von Watson und 1978 von Traverso und Longmire die pylorusersparende partielle Duodenopankreatektomie (PPPD) als Modifikation beschrieben [59–61]. Bei dieser Abwandlung wird der Magen zur Gänze erhalten und alternativ eine postpylorische Duodenektomie durchgeführt (ca. 2–4 cm distal des Pylorus). Die grundlegende Überlegung hierbei ist, dass der Erhalt der physiologischen Magenfunktion einen verbesserten Ernährungsaufbau ermöglicht. Die pylorusersparende Resektion ist heutzutage Methode der Wahl der meisten Chirurgen.

Entgegen den Erwartungen vieler Operateure zeigten erste retrospektive Serien jedoch ein erhöhtes Auftreten postoperativer Magenentleerungsstörungen nach PPPD [62–65]. Des Weiteren wurde von Kritikern auf die eingeschränkte Radikalität im Bereich der supra- und peripylorischen Lymphknoten verwiesen [66]. Mehrere prospektiv randomisierte Studien konnten allerdings belegen, dass sowohl die perioperative Komplikationsrate, Lebensqualität als auch das postoperative Überleben bei beiden Operationstechniken gleich sind. Es zeigte sich des Weiteren, dass Patienten nach PPPD ihren Beruf nach signifikant kürzerer Rekonvaleszenz wieder ausüben konnten [67–69].

Unterschiede in Operationsdauer und der Aspekt der vereinfachten Rekonstruktionsphase sprechen für einen Pylorusershalt [70, 71], unterliegen jedoch Präferenz und Expertise des Chirurgen. Die pylorusersparende partielle Duodenopankreatektomie gilt heute als Resektionsmethode der Wahl maligner Tumore des Pankreaskopfs, der Papille und des Duodenum. Tumorinfiltration des Magens, des proximalen Duodenum und der peripylorischen Lymphknoten gelten als Kontraindikation.

Erweiterte vs. Standard-Lymphadenektomie

Die früh einsetzende perineurale und lymphatische Disseminierung und das häufige Auftreten eines lokalen Rezidivs bildeten die Basis für die Versuche, durch erweiterte Lymphadenektomie das Überleben nach radikaler Operation zu verlängern. Die Standard-Lymphadenektomie der partiellen Duodenopankreatektomie umfasst peripankreatische und suprapylorische Lymphknoten sowie jene im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale, die erweiterte Resektion des periaortalen, intraaortokavalen und perikavalen Lymphfettgewebes bis auf Höhe des Ursprungs der A. mesenterica inferior, auch beidseits der Nierenarterien, erbrachte zunächst in ersten retrospektiven Serien vielversprechende Ergebnisse [1].

Die hierauf initiierten prospektiv randomisierten Studien konnten diesen Vorteil nicht bestätigen. Eine der größten Serien von 148 erweiterten vs. 146 Standard-Lymphadenektomien an der John Hopkins Universität ergab darüber hinaus eine signifikante Zunahme an Komplikationen wie Pankreasfistel,

Magenentleerungsstörung, massive postoperative Diarrhö sowie eine verlängerte postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer nach erweiterter Resektion [2]. Das 3-Jahres-Überleben dieser Studie betrug 38 vs. 36 % (median 30 vs. 28 Monate). Eine erweiterte Lymphadenektomie sollte somit nur in speziellen Fällen durchgeführt werden.

Gefäßresektion und Borderline-Resektabilität

In spezialisierten Zentren wird eine kurzstreckige Gefäßinfiltration bei bestehender Möglichkeit der Gefäßrekonstruktion nicht als absolute Kontraindikation der kurativen Tumoresektion gesehen [2]. Die sichere Durchführbarkeit segmentaler Gefäßrekonstruktion sowie ein Langzeitüberleben vergleichbar mit dem nach Pankreasresektion ohne Gefäßresektion wurde in mehreren Arbeiten belegt [2, 72, 73]. Es besteht jedoch infolge der fortgeschrittenen Tumorausbreitung 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 Tumorstadium zutreffender.

Nach Definition der National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) 2006 besteht ein „Borderline-resektables“ Stadium (1) bei Berührung der SMA, (2) ausgedehntem Kontakt der Vena (V) mesenterica superior (SMV) und der V. portae (PV), (3) Umscheidung der A. gastroduodenalis nahe ihres Ursprungs sowie (4) Infiltration des Colon transversum [74]. Aufgrund der ungenauen Angabe der Kontaktfläche zur SMV und PV sowie der technisch annähernd immer durchführbaren Kolonteilresektion wurde vom M. D. Anderson Cancer Center folgende Definition „Borderline-resektabler“ Tumore erarbeitet: (1) Infiltration oder Okklusion der SMV-PV (< 2 cm) und Möglichkeit der Gefäßrekonstruktion, (2) kurzstreckige Einbeziehung der HA oder (3) Kontakt zur SMA < 180° [75].

■ 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, Kalser et al. [76]) und zeigen eine Verbesserung des medianen Überlebens von 20 vs. 11 Monaten ($p = 0,035$) jener Patienten, welche 5-FU-basierte Radiochemotherapie erhielten, im Gegensatz zu keiner adjuvanten Therapie. Die Anzahl der Patienten betrug jedoch lediglich gesamt 43.

Eine von der European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) durchgeführte Studie (ESPAC-1) sollte sowohl die Wirksamkeit der 5-FU-basierten adjuvanten Chemotherapie als auch die Kombination mit und ohne Radiotherapie klären. Die Randomisierung erfolgte in 2 x 2 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 [77].

Nachdem Burris et al. [78] 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 [79] 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. [80] 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 als auch in der Palliation des metastasierten Pankreaskarzinoms. Die laufende ESPAC-3-Studie (Adjuvant Gemcitabin vs. adjuvant 5-FU) wird hierüber weiteren Aufschluss geben. Die Wertigkeit der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie muss zum jetzigen Zeitpunkt offen bleiben, erstere wird vor allem in den Vereinigten Staaten befürwortet.

■ Schlussfolgerung

Die Mortalität und Morbidität pankreaschirurgischer Eingriffe konnte in den letzten Jahrzehnten erfolgreich verringert werden. Wurde die Sterblichkeit der Duodenopankreatektomie 1942 von A. O. Whipple noch mit 30–35 % angegeben, so liegt sie heute in den meisten spezialisierten Zentren < 4 %. Die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie gilt als Standard in der Chirurgie maligner Tumore des Pankreaskopfes. Keinen Einfluss auf das Überleben bietet die erweiterte Lymphadenektomie. Eine kurzstreckige Gefäßresektion und Rekonstruktion ist sicher durchführbar und mit keinem Nachteil für das Überleben verbunden.

Infolge frühzeitiger Tumordissemination und lokaler Infiltration besteht eine Chance auf Langzeitüberleben lediglich bei frühzeitiger Diagnosestellung. Die neoadjuvante Chemo- bzw. Radiochemotherapie ermöglicht in ausgewählten Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen eine operationsermöglichende Tumorreduktion.

Ebenso wird ein positiver Einfluss auf das Überleben nach präoperativer Chemo- bzw. Radiochemotherapie primär operabler Patienten beschrieben. Weitere prospektiv randomisierte Phase-III-Studien, welche adjuvante und neoadjuvante Therapien vergleichen, werden dringend benötigt. Der Stellenwert der adjuvanten Therapie hingegen ist in mehreren Phase-III-Studien gesichert.

Weiters wird der Einsatz neuer, auf molekularer Ebene gezielt ansetzender Medikamente, „Molecular targeted agents“, gegenwärtig in ersten Studien untersucht. Erlotinib zeigte als erstes Medikament dieser Gruppe einen signifikanten Vorteil in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms. Die steigende Anzahl potentiell antineoplastischer Substanzen sowie die hieraus resultierenden Möglichkeiten an zu prüfenden Kombinationstherapien erfordern in Hinkunft wohl auch das Überdenken klassischer Studiendesigns.

Literatur:

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–92.

2. 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.

3. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 2006; 70: 255–64.

4. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Ohtomo K, Kinoshita T, Araki T. Pancreatic duct adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 1997; 202: 655–62.

5. Tunaci M. Multidetector row CT of the pancreas. *Eur J Radiol* 2004; 52: 18–30.

6. Suits J, Frazee R, Erickson RA. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses. *Arch Surg* 1999; 134: 639–53.

7. Frazee RC, Singh H, Erickson RA. Endoscopic ultrasound for peripancreatic masses. *Am J Surg* 1997; 174: 596–9.

8. Alazraki N. Imaging of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 136–8.

9. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micic O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I. [S3-Guidelines „Exocrine pancreatic cancer“ 2007]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 487–523.

10. 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.

11. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 258–68.

12. Povoski SP, Karpch MS Jr, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Association of

preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1999; 230: 131–42.

13. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, Lee JE, Vauthey JN, Lahoti S, Rajiman I, Evans DB. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001; 234: 47–55.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Lowy AM. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1600–8.

19. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, Viret F, Hennekinne-Mucci S, Goncalves A, Pesenti C, Guirmand J, Lelong B, Giovannini M, Monges G, Houvenaeghel G, Delpero JR. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 437–43.

20. Gnant M, Kuehrer I, Teleky B, Goetzinger P, Penz M, Sedivy R, Scheithauer W, Sautner 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; 14 (Suppl): 4234.

21. Kastl S, Brunner T, Herrmann O, Riepl M, Fietkau R, Grabenbauer G, Sauer R,

■ Relevanz für die Praxis

- Die operative Behandlung des Pankreaskarzinoms ist in spezialisierten Zentren mit entsprechendem Case Load heute mit geringster Mortalität und akzeptabler Morbidität durchführbar.
- Die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie ist das chirurgische Verfahren der Wahl.
- Bei primärer lokaler Inoperabilität kann die präoperative Anwendung moderner multimodaler Therapiekonzepte radikale Tumoroperationen doch ermöglichen.
- In spezialisierten Zentren sind auch herausfordernde Operationen wie Gefäßresektionen oder Lokalrezidivoperationen in Einzelfällen sinnvoll.
- Adjuvante medikamentöse Therapie ist mit hohem Evidenzgrad belegt, wird aber in der Praxis aufgrund von Komorbiditäten nicht routinemäßig eingesetzt.

Hohenberger W, Klein P. Neoadjuvant radiochemotherapy in advanced primarily non-resectable carcinomas of the pancreas. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 578–82.

22. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenson 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. White RR, Tyler DS. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: the Duke experience. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 675–84, ix–x.

28. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, Conlon KC. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 763–9.

29. 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.

30. Hoffman JP, O'Dwyer P, Agarwal P, Salazar H, Ahmad N. Preoperative chemoradiotherapy for localized pancreatic carcinoma. A perspective. *Cancer* 1996; 78: 592–7.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Goswitz MS, Rich TA, Rajiman 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.

35. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2007; 25: 267–73.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. Vento P, Mustonen H, Joensuu T, Karkkainen P, Kivilaako E, Kiviluoto T. Impact of preoperative chemoradiotherapy on survival in patients with resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2945–51.
40. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–6.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, Taber DA, Rarison 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.
46. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Oraefo E, Schrag D, Hurwitz H, McLeod HL, Mulcahy MF, Schilsky RL, Goldberg RM. 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, Orlando, FL, 2007.
47. Xiong HQ, Abbruzzese JL. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy for pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 31–7.
48. 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. 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.
49. 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. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 39–44.
50. Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, Bowry C, Buckels JA. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3447–55.
51. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA. A double-blind placebo-controlled, randomised 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.
52. 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. 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.
53. 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.
54. Kausch W. Das Carcinom der Papilla duodeni. *Beitr Klin Chir* 1912; 78: 439–86.
55. Whipple AO. An evaluation of radical surgery for carcinoma of the pancreas and ampullary region. *Ann Intern Med* 1949; 31: 624–7.
56. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, Bass EB, Yeo CJ, Lillemoe KD, Pitt HA, Tielisch JM, Cameron JL. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 429–38.
57. van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg* 2005; 242: 781–90.
58. Tseng JF, Pisters PW, Lee JE, Wang H, Gomez HF, Sun CC, Evans DB. The learning curve in pancreatic surgery. *Surgery* 2007; 141: 694–701.
59. Watson WG. The surgical treatment of pancreatic and bile duct tumors. *Pa Med J* 1950; 53: 700–2.
60. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 959–62.
61. Longmire WP Jr, Tompkins RK, Traverso LW, Forrest JF. The surgical treatment of pancreatic disease. *Jpn J Surg* 1978; 8: 249–60.
62. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211: 447–58.
63. Braasch JW, Deziel DJ, Rossi RL, Watkins E Jr, Winter PF. Pyloric and gastric preserving pancreatic resection. Experience with 87 patients. *Ann Surg* 1986; 204: 411–8.
64. Warshaw AL, Torchiana DL. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 1–4.
65. Hunt DR, McLean R. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: functional results. *Br J Surg* 1989; 76: 173–6.
66. Friess H, Kleeff J, Kulli C, Wagner M, Sawhney H, Buchler MW. The impact of different types of surgery in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 124–31.
67. 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.
68. Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, Kulli C, Buchler MW. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 443–52.
69. 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.
70. 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.
71. Seiler CA, Wagner M, Schaller B, Sadowski C, Kulli C, Buchler MW. [Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomized study]. *Swiss Surg* 2000; 6: 275–82.
72. Riediger H, Makowicz F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenteric-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1106–15.
73. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashisth YK, Schurr PG, Liebl L, Thielges S, Gawad KA, Schneider C, Izbicki 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.
74. NCCN N-C-C-N: Practice Guidelines for Pancreatic Cancer. www.nccn.org 2004.
75. 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.
76. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899–903.
77. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaïne F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Buchler MW. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576–85.
78. 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.
79. Regine WF, Winter KW, Abrams R. RTOG 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 (Suppl): 4007.
80. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahke J, Zuelke C, Burkart C, Gutterlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roli 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.

Professor Dr. Michael Gnant

Geboren 1964. Medizinstudium in Wien und München, Ausbildung als Chirurg an der Universität Wien. Zahlreiche Auslandsaufenthalte, u. a. mehrere Jahre am National Cancer Institute der USA in Bethesda. 2004 Professor für chirurgisch-experimentelle Chirurgie, ab 2008 Professor für Chirurgie an der Medizinischen Universität Wien. Derzeit stv. Vorstand der Univ.-Klinik für Chirurgie.

Hauptarbeitsgebiete: Gebiete der chirurgischen Onkologie, v. a. Brustkrebs und Pankreaskarzinom, sowie experimentelle Immuntherapie.



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](#)