

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie<sup>1</sup>, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie<sup>2</sup> und Klinik und Poliklinik für Onkologie<sup>3</sup>, Universitätsspital Zürich

<sup>1</sup>St. Heinrich, <sup>1</sup>M. Schäfer, <sup>2</sup>P. Bauerfeind, <sup>3</sup>B.C. Pestalozzi, <sup>1</sup>P.-A. Clavien

## Moderne Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms

Current Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer

### Zusammenfassung

Der häufigste Tumor des Pankreas ist das duktales Adenokarzinom (= Pankreaskarzinom). Nachdem die initialen Ergebnisse der chirurgischen Therapie aufgrund einer hohen perioperativen Mortalität enttäuschend waren, stellt die Resektion heutzutage mit einer perioperativen Mortalität < 5% die Standardtherapie bei nicht-metastasierten Karzinomen dar. Dabei ist die perioperative Mortalität der Whipple-OP umgekehrt proportional der jährlichen Fallzahl an einem Spital. Diese Senkung der perioperativen Mortalität ist vorwiegend auf Verbesserungen der Intensivmedizin, der chirurgischen Technik und der Patientenselektion zurückzuführen. Insbesondere der perioperative Einsatz von Octreotide hat zu einer signifikanten Abnahme der gefürchteten Pankreasfisteln geführt. Moderne Staging-Untersuchungen wie die diagnostische Laparoskopie, die Positron-Emissions-Tomographie (PET) oder der endoskopische Ultraschall haben die Patientenselektion ebenfalls deutlich verbessert. Zudem konnten die Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie in den vergangenen 10 Jahren durch den Einsatz von adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapien verbessert werden.

Auch in der palliativen Therapie metastasierter oder lokal fortgeschrittener Karzinome sind drastische Verbesserungen zu verzeichnen. Dabei können endoskopische Verfahren mittlerweile die chirurgische Palliation von Ikterus und eventuell einer Magenausgangsstenose

weitgehend ersetzen. Durch den Einsatz Gemcitabine-basierter Chemotherapien konnten zudem signifikante Überlebensverlängerungen erzielt werden. Weitere Fortschritte in der Behandlung des Pankreaskarzinoms könnten durch eine interdisziplinäre Betreuung erzielt werden.

**Schlüsselwörter:** Pankreaskarzinom – Staging-Untersuchungen – Whipple-Operation – Mortalität, perioperative – Chemotherapie – Behandlung, palliative – Palliation, endoskopische

### Einleitung

Über 95% aller Pankreasneoplasien entstehen aus dem exokrinen Pankreasgewebe, und weniger als 5% weisen einen endokrinen Ursprung auf. Histologisch handelt es sich bei den exokrinen Pankreastumoren in 80% um duktales Adenokarzinome, während die restlichen 20% zystische Neoplasien und andere seltene Entitäten (z.B. Metastasen) umfassen. Der Pankreaskopf ist mit 80% die häufigste Lokalisation von Pankreastumoren, während im Pankreaskorpus und -schwanz etwa 20% der Tumoren entstehen. Das duktales Adenokarzinom des Pankreaskopfes ist somit das häufigste Pankreasmalignom.

Trotz erheblichen Fortschritten in der Diagnostik und Therapie sowie einem verbesserten Verständnis der Pathogenese, weist das Pankreaskarzinom aufgrund seiner aggressiven Tumorbiologie eine insgesamt schlechte Langzeitprognose auf. Da klinische Frühsymptome fehlen, erfolgt die Diagnose in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Zum

Zeitpunkt der Diagnosestellung ist leider ein kurativer Therapieansatz, welcher immer eine chirurgische Resektion des Primärtumors beinhaltet, bei der Mehrzahl der Patienten nicht mehr möglich. Neben dem Vorhandensein von Fernmetastasen wird die Möglichkeit einer kurativen Therapie hauptsächlich durch die lokale Inoperabilität aufgrund einer Tumordinfiltration in die mesenterialen Gefäße oder benachbarten Organe bestimmt.

Der vorliegende Artikel fasst mehrere Referate zusammen, welche anlässlich des Allgemeinen Fortbildungskurses der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich vom September 2004 die aktuelle Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms dargestellt haben.

### Epidemiologie des Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom weist in der Schweiz eine Inzidenz von 10–12 Fällen/100 000 Einwohner und Jahr auf, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Dies entspricht 720–850 Neuerkrankungen pro Jahr. Aufgrund der aggressiven Tumorbiologie sind Inzidenz und Mortalität praktisch identisch, sodass sich anhand der verfügbaren Mortalitätsstatistiken eine Verdreifachung der Pankreaskarzinom-bedingten Todesfälle seit den 1960er Jahren nachweisen lässt [1].

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist das Alter. Über 60-Jährige weisen ein mindestens 30-faches Risiko auf im Vergleich zu der Bevölkerung < 60 Jahren [2, 3]. Die weltweit bestehenden Unterschiede in der Inzidenz des Pankreaskarzinoms und deren Veränderungen lassen sich teilweise auf

**Tab. 1:** Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms

<b>Demographische Faktoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Männliches Geschlecht</li> </ul>
<b>Hereditäre Faktoren (selten)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiäres Pankreaskarzinom</li> <li>• Hereditäre non-polypöse kolorektale Karzinome (HNPCC)</li> <li>• Familiäre adenomatöse Polypose (FAP)</li> <li>• Familiäres Mammakarzinom</li> <li>• Zystische Fibrose</li> <li>• Familiäres atypisches malignes Melanom</li> <li>• Peutz-Jeghers-Syndrom</li> <li>• Von-Hippel-Lindau-Syndrom</li> <li>• Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom</li> </ul>
<b>Vorerkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Pankreatitis</li> </ul>
<b>Umweltfaktoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zigarettenrauchen</li> <li>• Kalorienreiche und fettreiche Ernährung</li> <li>• Verminderter Konsum von Früchten und Gemüse</li> </ul>

Umwelt- und andere Risikofaktoren zurückführen (Tab. 1). Rauchen ist für die Entstehung von 25%–30% der Pankreaskarzinome verantwortlich [2]. Eine Vielzahl von Karzinogenen, welche im Tabak gebunden sind, gelangen nach Absorption in der Lunge hämatogen in das Pankreasgewebe. Zudem wird postuliert, dass Karzinogene nach Ingestion im oberen Gastrointestinaltrakt direkt in das Pankreasgangsystem gelangen können. Diese Hypothese könnte die bevorzugte Tumorlage im Pankreaskopf erklären. Veränderte Rauchgewohnheiten, beispielsweise die starke Zunahme des Rauchens bei Frauen, schlagen sich mit einer Latenz von 15–20 Jahren in der Inzidenz des Pankreaskarzinoms nieder. Unter den diätetischen Faktoren gilt eine fettreiche, hochkalorische Ernährung als Risikofaktor, während ein erhöhter Konsum von Gemüse und Früchten protektiv wirkt [3]. Berufliche Noxen wurden verschiedentlich postuliert, die Datenlage ist jedoch kontrovers. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass berufliche Noxen nur für einen sehr geringen Anteil der Pankreaskarzinome eine begünstigende Rolle spielen [3]. Die chronische Pankreatitis ist ungeachtet ihrer Genese (alkoholisch, nicht-alkoholisch, hereditär, tropisch) ein erwiesener

Risikofaktor für die Entwicklung von Pankreaskarzinomen [3]. Zudem sind mittlerweile eine ganze Reihe von hereditären Erkrankungen bekannt, welche mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms vergesellschaftet sind (Tab. 1) [3].

Die Entstehung des duktaalen Adenokarzinoms des Pankreas kann heute mit einem Progressionsmodell erklärt werden, welches sich auf histologische und molekular-genetische Erkenntnisse stützt [2]. Das normale duktaale Epithel verändert sich über mehrere Zwischenstufen zur intraepithelialen Neoplasie und schliesslich zum invasiven duktaalen Adenokarzinom. Die häufigsten genetischen Veränderungen sind Alterationen des K-ras Onkogens und Inaktivierungen der Tumorsuppressorgene p16 und TP53. Es bleibt aber ungeklärt, wie die genetischen Defekte zu der aggressiveren Tumorbiologie führen.

**Tab. 2:** TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms [1]

<b>Primärtumor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>T1 Tumor begrenzt auf Pankreas, Durchmesser &gt; 2cm</li> <li>T2 Tumor begrenzt auf Pankreas, Durchmesser ≤ 2cm</li> <li>T3 Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, ohne Infiltration der arteriellen Gefässe</li> <li>T4 Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder Arteria mesenterica superior</li> </ul>
<b>Lymphknoten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen</li> <li>N1 regionäre Lymphknotenmetastasen</li> </ul>
<b>Metastasen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>M0 keine Fernmetastasen (Organe, Peritoneum)</li> <li>M1 Metastasen vorhanden</li> </ul>
<b>Tumorstadien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium 0 Tis N0 M0</li> <li>Stadium IA T1 N0 M0</li> <li>Stadium IB T2 N0 M0</li> <li>Stadium IIA T3 N0 M0</li> <li>Stadium IIB T1-3 N1 M0</li> <li>Stadium III T4 N0-1 M0</li> <li>Stadium IV T1-4 N0-1 M1</li> </ul>
<b>Resektionsränder</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>R0 Makroskopisch und mikroskopisch tumorfreie Resektionsränder</li> <li>R1 Makroskopisch tumorfreie, aber mikroskopisch nicht tumorfreie Resektionsränder</li> <li>R2 Makroskopisch und mikroskopisch nicht tumorfreie Resektionsränder</li> </ul>

**TNM-Klassifikation und Prognosefaktoren**

Mit der 6. Auflage der TNM-Klassifikation aus dem Jahre 2002 wurden vermehrt klinische Aspekte berücksichtigt, welche auf der präoperativen CT-Untersuchung und der histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates basieren [4]. Während T1- bis T3-Tumoren als lokal resektabel gelten, besteht bei einem T4-Tumor eine nicht mehr resektable Lokalsituation aufgrund der Tumordinfiltration in den Truncus coeliacus und/oder die Arteria mesenterica superior. Dementsprechend wurde die Stadieneinteilung geändert. Neu gelten Stadium III und IV als nicht mehr kurativ angehenbar (Tab. 2).

Neben der Festlegung der T- und N-Stadien, ist die histopathologische Beurteilung der Resektionsränder von grosser prognostischer Bedeutung. Die Bestimmung der Resektionsränder gehört jedoch nicht zur TNM-Klassifikation.

Als etablierte Prognosefaktoren gelten Grösse des Primärtumors > 2 cm (T2), Lymphknotenbefall (N1), mässige (G2) oder schlechte Tumordifferenzierung (G3) und eine nicht komplette Resektion (R1, R2) [5, 6].

**Diagnostik**

Da die Mehrzahl der Karzinome im Pankreaskopf liegt, entwickeln die meisten Patienten als Erstsymptom einen schmerzlosen Ikterus.

Laborchemisch finden sich alle Zeichen der extrahepatischen Cholestase (Bilirubin ↑, Alk. Phosphatase ↑, AST ↑, ALT ↑). Differentialdiagnostisch müssen verschiedene hepatische und extrahepatische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Bei nachgewiesener Cholestase kommt als Differentialdiagnose hauptsächlich eine Choledocholithiasis in Frage. In Abbildung 1 stellen wir einen praktikablen diagnostischen Ablauf vor. Da die entscheidenden Fragen in der Behandlung des Pankreaskarzinoms die Beurteilung der Operabilität des Patienten und die Resektabilität des Tumors sind, sollte bereits frühzeitig ein erfahrener Pankreaschirurg in die Abklärung involviert werden.

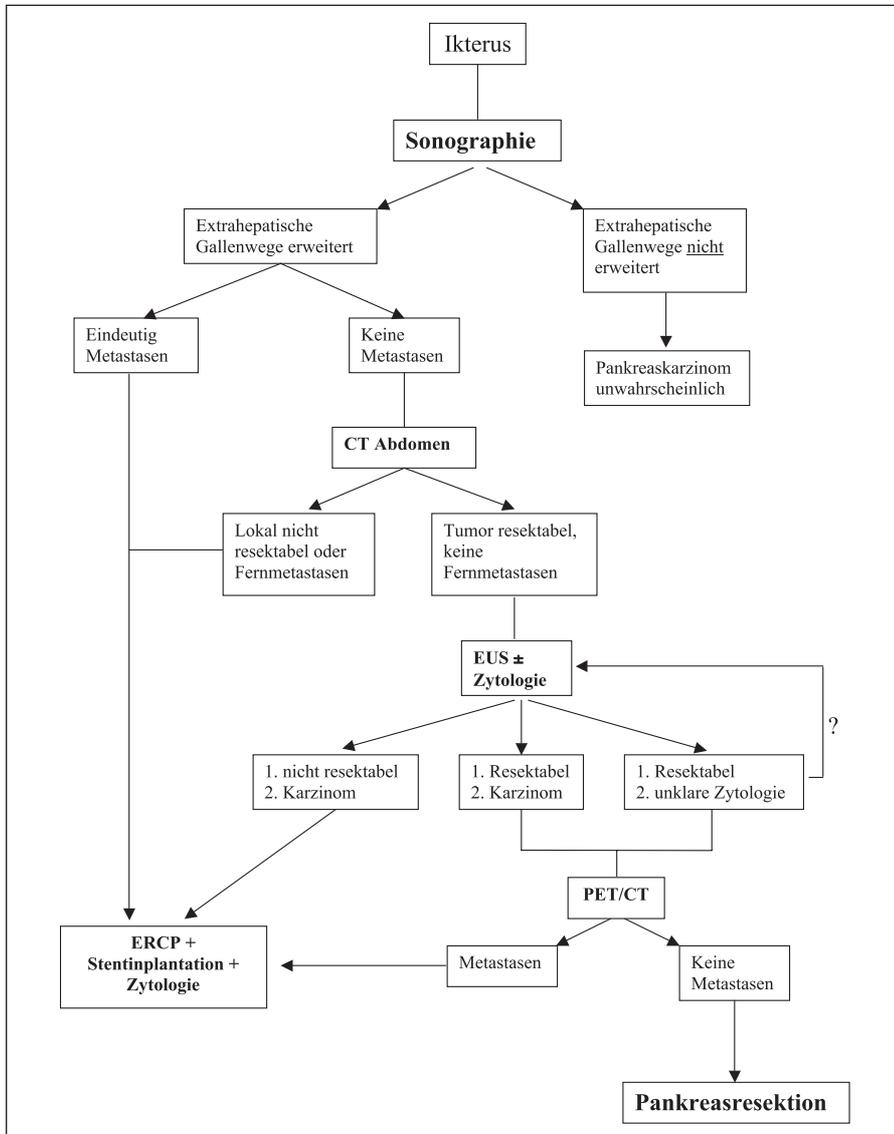


Abb. 1: Praktische Abklärung bei Verdacht auf Pankreaskopfkarzinom.

Der beste Tumormarker für das Pankreaskarzinom ist das CA 19-9. Da das CA 19-9 auch bei benignen Erkrankungen, vor allem bei gleichzeitiger Cholestase, massiv erhöht sein kann, eignet es sich nicht zur Diagnostik. Demgegenüber ist es zur Verlaufskontrolle nach Pankreasresektion oder unter Chemotherapie sehr wertvoll [7].

**Sonographie**

Der Sonographie kommt in der Differentialdiagnostik eine bedeutende Rolle zu. Sie erlaubt die Differenzierung zwischen intra- und extrahepatischer Cholestase. So ist ein Tumor der grossen Gallenwege als Ursache eines Ikterus unwahrscheinlich,

wenn sonographisch keine extrahepatische Cholestase nachgewiesen werden kann. Findet man hingegen eine extrahepatische Cholestase mit Dilatation des Ductus choledochus und der Gallenblase (Courvoisier Zeichen), muss von einem obstruierenden Prozess im Pankreaskopf ausgegangen werden. Nur bei einem Teil der Fälle lassen sich eine echoarme Raumforderung im Pankreas und gegebenenfalls Lebermetastasen nachweisen. Differentialdiagnostisch steht auch bei asymptomatischen Patienten der Stein im Choledochus im Vordergrund.

Nachteile der Sonographie sind die Störanfälligkeit gegenüber Darmgasen, welche

die Sicht auf das Pankreas einschränken sowie die Untersucherabhängigkeit.

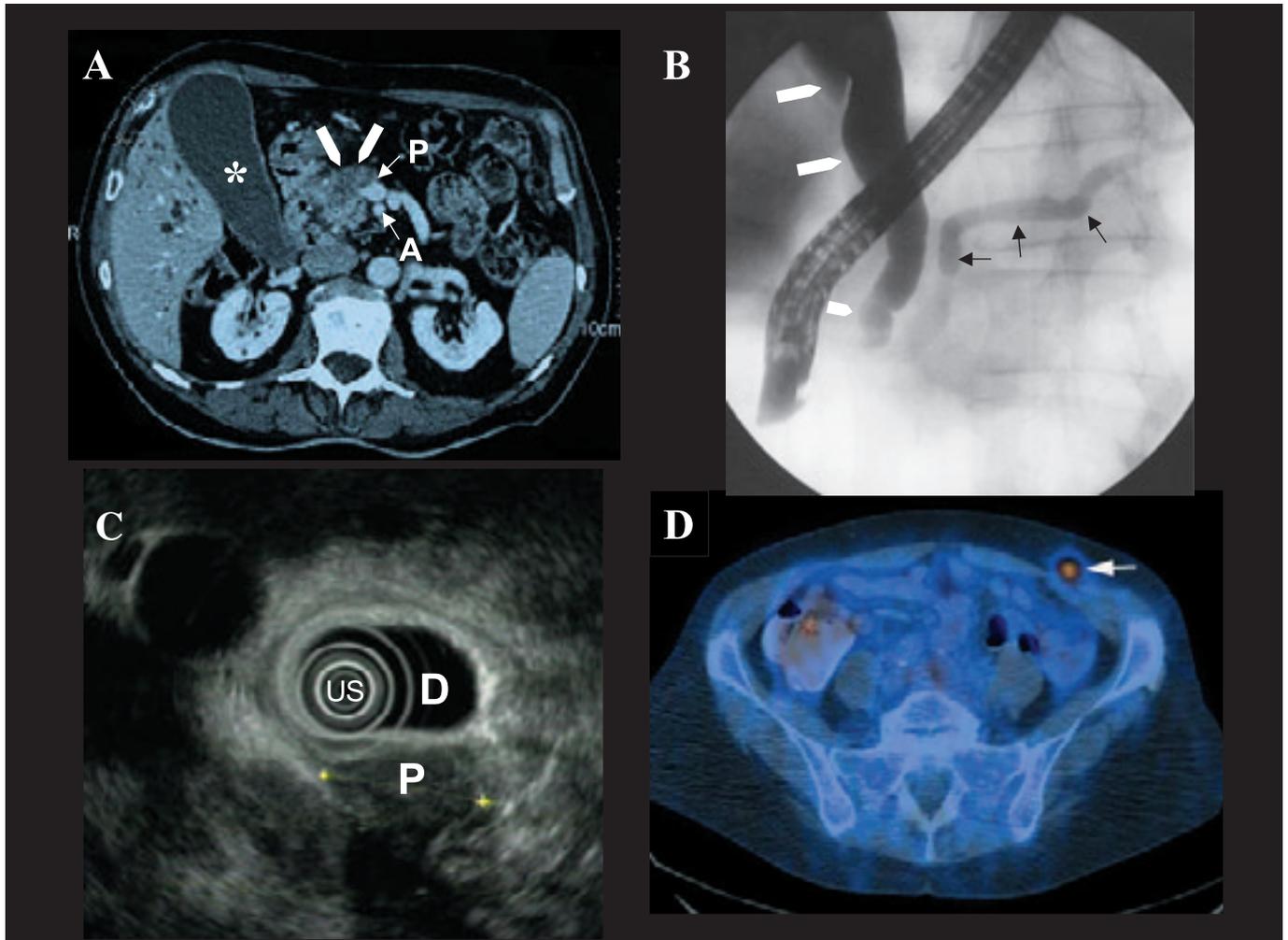
**Computertomographie (CT) des Abdomens**

Die CT gilt als Goldstandard in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms. Sie sollte in jedem Fall durchgeführt werden, wenn die Verdachtsdiagnose eines Pankreaskarzinoms besteht. Sie erlaubt die Beurteilung der Resektabilität des Pankreaskarzinoms (s.u.). Neben dem Ausschluss von Lebermetastasen kann durch die CT eine Infiltration mesenterialer Gefässe ausgeschlossen werden. Prinzipiell ermöglicht die CT auch eine gesteuerte Punktion des Tumors. Allerdings besteht das potentielle Risiko einer Tumorzellverschleppung entlang des Stichkanals, welches in der Literatur jedoch kontrovers beurteilt wird [8–10]. Bei resektablen Tumoren sollte deshalb auf eine perkutane Diagnosesicherung verzichtet werden. Alternativ kann eine zytologische Diagnosesicherung mittels EUS-gesteuerter Punktion (s.u.) erfolgen, welche ohne Risiko für eine Tumorzellverschleppung ist [8].

**Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP)**

Die ERCP galt lange Zeit als Standard in der Abklärung des Pankreaskarzinoms, nun verliert sie in der Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Mittels ERCP können der Pankreas- sowie der Gallengang dargestellt werden. Das «Double-duct sign», welches durch die Stauung des Pankreas- und Gallenganges durch einen Tumor im Pankreaskopf verursacht wird, ist pathognomonisch für ein Pankreaskopfkarzinom. Dieses kann auch in der CT nachgewiesen werden. Eine Aussage über die Ausdehnung des Tumors ist lediglich in Hinblick auf das Gangsystem möglich, und für eine zytologische Diagnose können nur oberflächliche Zellen mittels Bürstenzytologie gewonnen werden. Die fehlende Aussagefähigkeit bezüglich der umgebenden Anatomie und die Invasivität der Untersuchung sind die hauptsächlichsten Nachteile der ERCP.

Therapeutisch hingegen nimmt die Wertigkeit der ERCP in den letzten Jahren zu, da sie eine minimal-invasive Therapie der



**Abb. 2:** (A) Computertomographie des Oberbauches mit Darstellung des Tumors im Pankreaskopf [■], der Kontakt zur Pfortader [P], jedoch nicht zur Mesenterialarterie [A] hat (n.b. «Courvoisier Zeichen» [\*]). (B) «Double-duct sign» in der ERCP (Duct. choledochus ■, Duct. pancreaticus →). (C) Endosonographie eines Karzinoms [P] im Pankreaskopf ([D] Duodenum, [US] Ultraschallsonde). Durch diese Untersuchungsmethode ist eine gezielte Punktion des Tumors ohne das Risiko der Zellverschleppung möglich. (D) Bauchwandmetastase [→] einer 63-jährigen Patientin mit Pankreaskarzinom in der PET/CT. Dieser Befund war auf der konventionellen CT-Untersuchung übersehen worden.

Cholestase ermöglicht. Im Falle einer Choledocholithiasis können impaktierte Steine entfernt werden. Bei Vorliegen eines Pankreaskarzinoms kann eine Überbrückung der Stenose durch einen temporären oder definitiven Stent erfolgen. Allerdings sollte eine therapeutische ERCP nur von erfahrenen Endoskopikern in Zentren mit hoher Fallzahl, in denen der einzelne Endoskopiker mindestens 40 invasive ERCP mit Sphinkterotomie pro Jahr durchführt, vorgenommen werden, da ansonsten Morbidität und Mortalität der Papillotomie und Stentimplantation unverhältnismässig hoch sind [11].

### Endosonographie (EUS)

Die Endosonographie hat die ERCP in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms weitgehend abgelöst. Sie ermöglicht die Differenzierung zwischen Choledocholithiasis und Pankreaskarzinom sowie ein lokales Staging in Bezug auf eine tumorbedingte Gefässinfiltration und regionalen Lymphknotenbefall. Im Gegensatz zur ERCP kann die Ausdehnung des Tumors weit besser bestimmt werden; zur zytologischen Diagnostik sollte der Tumor mittels EUS-gesteuerter Punktion biopsiert werden.

Die EUS-gesteuerte Punktion einer Läsion im Pankreas hat eine Genauigkeit von ca.

90%, wobei die Sensitivität und Spezifität zwischen 90% und 100% liegen [12]. Somit ermöglicht die EUS-gesteuerte FNA, unnötige chirurgische Behandlung in den Fällen zu vermeiden, in denen kein Adenokarzinom vorliegt (zB. Tuberkulose, Lymphom). Liegt ein zytologisch nachgewiesenes Karzinom vor, kann die EUS mit ca. 90%-iger Wahrscheinlichkeit eine Gefässinfiltration und somit die lokale Resektabilität voraussagen [13].

Eine qualitativ hochwertige EUS erfordert allerdings ein langjähriges Training und mindestens ebenso hohe Fallzahlen pro Jahr wie die ERCP. Deshalb sollte sie auf spezialisierte Zentren beschränkt sein [11].

## PET und PET/CT

Eine Weiterentwicklung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt die PET/CT dar. Im gleichen Untersuchungsgang werden PET und CT durchgeführt, und anschliessend erfolgt die digitale Bildfusion. Diese Untersuchung kombiniert die Vorteile beider Einzeluntersuchungen, indem PET-negative Befunde durch die CT detektiert werden. Kleine Befunde können mittels FDG-Aufnahme gefunden werden, die durch die CT verpasst würden. Am eigenen Patientengut (59 Patienten) haben wir mittels PET/CT das onkologische Konzept von Patienten mit Pankreaskarzinom in 15% der Fälle aufgrund neu entdeckter Metastasen geändert [14]. In dieser Analyse hat sich die PET/CT zudem als kosteneffektiv erwiesen, da durch diese Befunde unnötige chirurgische Eingriffe vermieden werden konnten. Allerdings sollte diese Untersuchung nicht als Screening-Untersuchung verwendet werden.

## Chirurgische Therapie

Bislang ist die Resektion des Tumors die einzige potentiell kurative Therapieoption für Patienten mit Pankreaskarzinom. In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation wird eine Pankreasschwanz- oder Pankreaskopfresektion durchgeführt. Die chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms resultiert in einem medianen Überleben von 16–17 Monaten und einem 3-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben von 20% und 10% [15, 16]. Diese Zahlen variieren in der Literatur wegen unterschiedlicher Einschlusskriterien der Studien. So variiert oft der Anteil der Patienten mit Papillenkarzinom, welche eine deutlich bessere Prognose haben [15]. Zudem erhalten die Patienten in den vergangenen Jahren zunehmend adjuvante Therapien, die dann das Überleben zusätzlich beeinflussen.

Die nachfolgend dargestellten Standardeingriffe der Pankreaschirurgie wurden in den letzten 15–20 Jahren teilweise modifiziert. Mit extensiveren Resektionen der Lymphknoten und der Pfortader wurde versucht, eine bessere onkologische Radikalität zu erreichen. Organerhaltende Verfahren, wie beispielsweise die pylorus-erhaltende partielle Duodenopankreatek-

omie, wurden entwickelt, um die perioperative Morbidität zu senken.

### Pankreaslinksresektion

Bei der Pankreaslinksresektion werden der Pankreasschwanz und ein Teil des Pankreas-korpus zusammen mit den regionären Lymphknoten und der Milz en-bloc entfernt. Bei benigner Grunderkrankung werden Lymphknoten und Milz belassen. Der Eingriff wird im Allgemeinen gut toleriert und das restliche Pankreasgewebe weist eine genügende exokrine und endokrine Funktionsreserve auf. Postoperative Pankreasfisteln, welche sich an der Resektionsfläche bilden können, treten selten auf (< 5%), und die perioperative Mortalität liegt unter 1% [17].

### Partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch/Whipple

Bei der Resektion von Pankreaskopfkarzinomen werden während der «klassischen» Whipple-Operation neben dem Pankreaskopf und Duodenum, auch der distale Magen, der Hauptgallengang sowie die Gallenblase entfernt. Die pylorus-erhaltende Whipple-Operation ist eine neuere Modifikation, bei welcher der Magen (inklusive Pylorus) erhalten bleibt. Beide Verfahren haben vergleichbare postoperative Komplikationsraten [18]. Nachdem die pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion zunächst als onkologisch nicht radikal genug galt, wird das Langzeitüberleben durch diese Operation nicht beeinträchtigt [18].

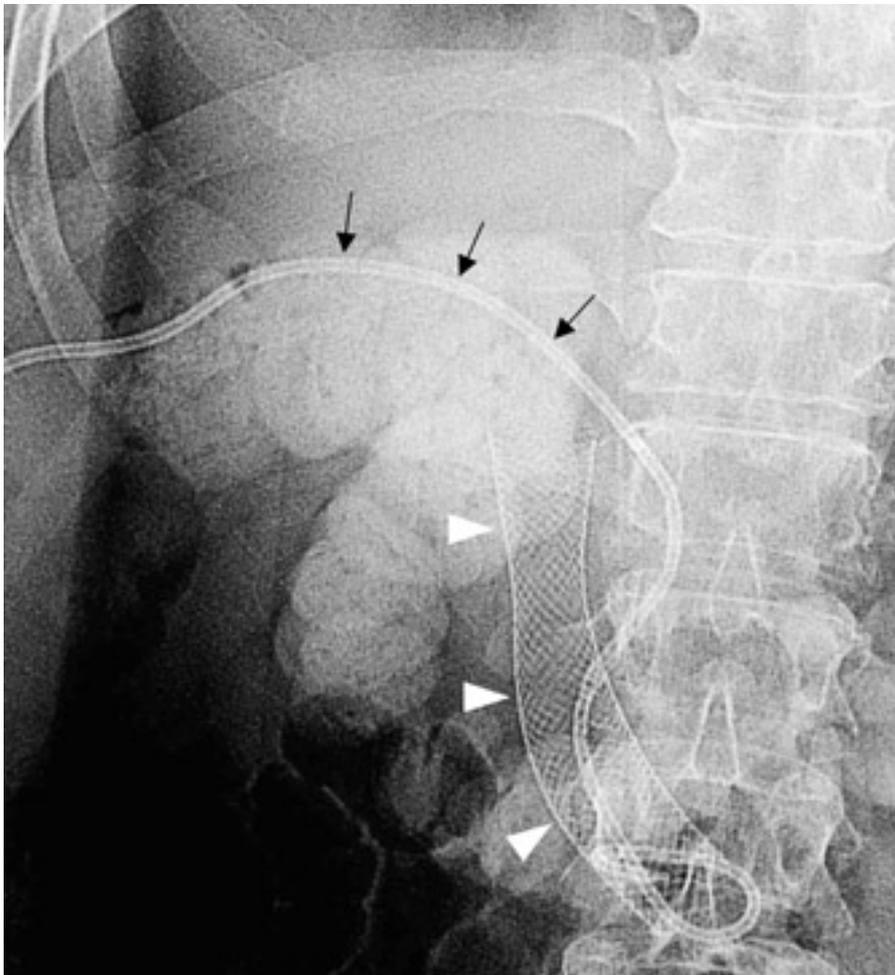
### Perioperative Mortalität

Da die Whipple-Operation während Jahrzehnten mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität verbunden war, wurde in Anbetracht der schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms die Vertretbarkeit dieses Eingriffes bis in die 1980er Jahre in Frage gestellt. Da die perioperative Mortalität in den vergangenen Jahrzehnten jedoch deutlich verringert worden ist, wird diese Einschätzung heutzutage in Expertenkreisen nicht mehr vertreten [2]. Heute sollte die partielle Duodenopankreatektomie bei entsprechender Expertise des interdisziplinären Behandlungsteams eine Mortalität von < 5% aufweisen [18, 19]. Diese Reduktion der perioperativen Mor-

talität beruht auf Verfeinerungen der Operationstechnik sowie verbesserten postoperativen Behandlungskonzepten. Mehrere Untersuchungen aus den USA zeigen daher auch eine klare Abhängigkeit der perioperativen Mortalität von der jährlich durchgeführten Anzahl Operationen an einem entsprechenden Zentrum und in Bezug auf den einzelnen Operateur [20–22]. So betrug in der Analyse von Birkmeyer et al. die perioperative Mortalität 3,8%, wenn die Operation von einem Chirurgen mit einer jährlichen Fallzahl > 4 in einem Spital mit mehr als 16 Whipple-Operationen/Jahr durchgeführt wurde. Demgegenüber betrug die Mortalität 16,3%, wenn die Operation von Chirurgen mit einer jährlichen Fallzahl von unter zwei in einem Spital mit weniger als drei Whipple-Operationen/Jahr erfolgte. In der Analyse von Sosa et al. betrug die perioperative Mortalität 1%, wenn die Operation an einem Spital mit einer jährlichen Fallzahl von über 20 erfolgte und 19%, wenn diese Operation an einem Spital mit weniger als fünf Whipple-Operationen pro Jahr durchgeführt wurde [22].

### Perioperative Morbidität

Die Gesamtmorbidität nach Whipple-Operationen beträgt 20–30%, wobei fehlende Klassifikationen zur Erfassung von postoperativen Komplikationen die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien beeinträchtigen [18, 19, 23, 24]. Die Hauptkomplikationen sind intra- bzw. postoperative Blutungen, das «delayed gastric emptying» (DGE) und Pankreasfisteln. Das DGE, welches sich als verlängerte Magenatonie mit Erbrechen manifestiert, tritt bei 10–20% der Patienten auf [25]. Diese Komplikation ist für den Patienten zwar belastend, bedarf aber normalerweise nur der vorübergehenden Einlage einer Magensonde und heilt innerhalb von 14 Tagen folgenlos aus. Eine Pankreasfistel ist meistens auf eine Leckage der Pankreatiko-Jejunostomie zurückzuführen. Im Gegensatz zum DGE ist die Pankreasfistel eine gefährliche Komplikation, da sie zu Arrosionsblutungen und Sepsis führen kann. Dementsprechend bedingt diese Komplikation oft eine invasive Therapie mit Drainageeinlage oder Reoperation. Aufgrund



**Abb. 3:** Durchleuchtungsbild nach endoskopischer Duodenalstentimplantation bei einem 45-jährigen Patienten mit Pankreaskopfkarzinom. Aufgrund der Duodenalinfiltration war eine Nahrungspassage nicht möglich. Der Patient hatte in den Wochen vor Spitaleintritt 5 kg Gewicht verloren, der Präalbuminwert (Ernährungsparameter) war mit 149 mg/l erniedrigt (200–400 mg/l). Nach Stentimplantation ins Duodenum und Einlage einer perkutanen transhepatischen Cholangie Drainage (PTCD →) wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, unter der der Patient Gewicht zugenommen und sich der Präalbuminwert normalisiert hat (207 mg/l). Die anschließende Whipple-Operation tolerierte der Patient ohne Probleme (stationärer Aufenthalt 15 Tage).

der Schwere dieser Komplikation wurden unterschiedliche Konzepte untersucht, die deren Inzidenz senken sollten. Neben chirurgisch-technischen Ansätzen, wurde auch die Gabe von Octreotid-Analoga getestet. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz der Pankreasfistel durch die Gabe solcher Octreotid-Analoga signifikant reduziert werden kann, wenn diese bereits präoperativ gegeben werden [18].

### Erweiterte Lymphadenektomie

Lymphknotenmetastasen können bei der Mehrzahl der Patienten im Resektat nach-

gewiesen werden und stellen einen negativen Prognosefaktor bezüglich des Langzeitüberlebens dar. Mit einer ausgedehnten retroperitonealen und intestinalen Lymphadenektomie wird deshalb der Versuch unternommen, eine radikalere Resektion zu erreichen. Mehrere randomisierte Studien haben den potentiellen Nutzen dieser Erweiterung evaluiert. Ein besseres Langzeitüberleben aller Patienten («overall survival») konnte trotz der grösseren Zahl von entfernten Lymphknoten nicht nachgewiesen werden. Das verbesserte Staging resultiert jedoch für Subgruppen in einem ver-

besserten Überleben. Dieses methodologische Phänomen wird als «stage migration» bezeichnet. Zudem geht die extensive Lymphadenektomie mit einer erhöhten Morbidität einher.

### Pfortaderresektion

Aufgrund der engen anatomischen Verhältnisse haben Tumoren des Pankreaskopfes häufig Kontakt zur Pfortader. Dabei ist es prä- und intraoperativ schwierig, zwischen einer echten Tumordinfiltration und einer entzündlichen Adhärenz zu unterscheiden. In den meisten Fällen zeigt erst die histologische Untersuchung, ob der Tumor tatsächlich die Pfortader infiltriert hat. Während bis vor wenigen Jahren die mögliche Pfortaderinfiltration operationstechnisch eine Kontraindikation der Whipple-Operation darstellte, kann heute bei entsprechender Erfahrung des Operateurs ein Teil der Pfortader reseziert und rekonstruiert werden [26]. Diese Erweiterung der Operation kann ohne zusätzliche Morbidität und Mortalität durchgeführt werden [18]. Damit kann die Resektionsrate erhöht werden, es ist allerdings noch unklar, ob diese Modifikation einen Einfluss auf das Überleben der betroffenen Patienten hat.

### Resektabilität

Von der *Resektabilität* des Tumors muss die *Operabilität* des Patienten abgegrenzt werden. Die Operabilität wird durch den Allgemeinzustand des Patienten und eventuelle Begleiterkrankungen definiert. Im Vordergrund stehen vorwiegend kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, während das Patientenalter per se nur eine untergeordnete Rolle spielt [27].

In der Beurteilung der Resektabilität des Tumors gelten Fernmetastasen (Leber, Lunge, Peritoneum) derzeit als strikte Kontraindikation für eine Pankreasresektion. Weiterhin stellt die Infiltration der Arteria mesenterica superior oder des Truncus coeliacus eine absolute Kontraindikation dar. Eine mögliche Infiltration der Pfortader sollte nicht als generelle Kontraindikation für die Whipple-Operation angesehen werden.

**Tab. 3:** Adjuvante Therapien bei Pankreaskarzinom (GITSG = Gastrointestinal Tumor Study Group; EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; ESPAC = European Study Group for Pancreatic Cancer; [–] nicht angegeben; [\*] signifikant)

Autor	n	Therapie	1-J (%)	2-J (%)	Überleben 5-J (%)	Median (Monate)
<b>Adjuvante Radiochemotherapie</b>						
GITSG [42]	22	Whipple	50	18	–	11
	20	Whipple + Radiochemotherapie (5-FU + 40Gy)	67	43	–	20
Klinkenbijn [34] (EORTC)	108	Whipple	–	41	22	19
	110	Whipple + Radiochemotherapie (5-FU + 40Gy)	–	51	28	24,5
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>						
Bakkevold [43]	31	Whipple	45	32	8	11
	30	Whipple + Chemotherapie (Adriamycin+ Mitomycin C, 5-FU)	70*	43	4	23*
Neoptolemos [16] (ESPAC-1)	69	Whipple	–	21	11	16,9
	73	Whipple + Radiochemotherapie (5-FU + 20Gy)	–	–	7	13,9
	75	Whipple + Chemotherapie (5-FU)	–	40	29	21,6
	72	Whipple + Radiochemotherapie (5-FU + 20Gy) + Chemotherapie (5-FU)	–	–	13	19,9

**Palliative Chirurgie und Endoskopie**

Die palliative Therapie des Pankreaskarzinoms umfasst mehrere Therapiemodalitäten (Chemotherapie s.u.). Während Patienten mit Pankreasschwanztumoren meistens über Schmerzen klagen, stehen Verschlussikterus und Duodenalobstruktion bei Patienten mit Pankreaskopftumoren im Vordergrund.

Die Palliation dieser Symptome kann auf unterschiedliche Weise erreicht werden und orientiert sich an der Prognose des Patienten, wobei die chirurgische immer der endoskopisch-interventionellen Palliation gegenüber gestellt werden muss. Der Ikterus als häufigstes Symptom kann neben einer Hepatiko-Jejunostomie durch die Einlage eines Stents effektiv behoben werden, welcher üblicherweise mittels ERCP oder alternativ mittels PTCD eingelegt wird. Es existieren drei randomisierte Studien zu diesem Thema, von denen zwei lediglich 25 Patienten pro Gruppe [28, 29], und eine Studie 100 Patienten pro Gruppe eingeschlossen haben [30]. In einer Meta-Analyse dieser drei Studien konnte kein Unterschied in der 30-Tages-Mortalität zwischen beiden Verfahren gefunden werden [31], die Morbidität des chirurgischen Vorgehens war in der Studie von Smith et al. jedoch signifikant höher [30]. Nachteil des endoskopischen Vorgehens ist die hohe Re-Interventionsrate, die sieben mal höher

war als nach der chirurgischen Therapie [31].

Die Linderung einer Passagestörung ist endoskopisch durch die Implantation von Duodenalstents zwar möglich (Abb. 3), bringt aber oftmals nicht den erhofften Erfolg und birgt wesentlich mehr Risiken. Daher sollte bei einer tumorbedingten Duodenalobstruktion eine chirurgische Gastroenterostomie diskutiert werden. Im Rahmen dieser Operation kann gleichzeitig die Gallengangsobstruktion definitiv durch eine biliodigestive Anastomose behoben werden (Doppelbypass). Allerdings gibt es bis jetzt keine randomisierte Studie, welche die palliative Chirurgie mit der endoskopischen Palliation verglichen hat. Somit muss die palliative Therapie der Gallengangs- und Duodenalobstruktion individuell diskutiert werden. Ein Patient im metastasierten Stadium sollte nach Möglichkeit endoskopisch-interventionell behandelt werden, während bei Patienten mit nicht-metastasierten, aber lokal fortgeschrittenen Karzinomen eine chirurgische Therapie erwogen werden sollte. In Anbetracht der möglichen Überlebensverlängerung durch die palliative Chemotherapie (s.u.) muss diese Unterscheidung jedoch eventuell revidiert werden, da ein regelmäßiger Stentwechsel für den Patienten ebenfalls belastend sein kann. Auch für die palliativen Eingriffe haben die Erfahrung

des Operateurs und die Fallzahl des Spitals Einfluss auf das Überleben der Patienten [22]. Dies sollte bei der individuellen Therapieplanung berücksichtigt werden.

Sollte im Rahmen einer explorativen Laparotomie eine Kontraindikation für eine Resektion gefunden werden in Form einer lokalen Infiltration der Mesenterialarterie oder Metastasen, profitieren die Patienten von der Anlage eines prophylaktischen «Doppelbypasses», da die Reoperationsrate dadurch signifikant gesenkt wird [32].

**Onkologische Therapie**

Man unterscheidet unterschiedliche Behandlungskonzepte je nach Stadium der Erkrankung und Zeitpunkt des Therapiebeginns.

**Adjuvante Chemotherapie**

Ziel der adjuvanten Therapie ist die Reduktion des Rezidivrisikos nach einer kurativen Resektion. In den vergangenen Jahren wurden mehrere randomisierte Studien zu diesem Thema publiziert (Tab. 3). In allen Studien wird entweder eine adjuvante Strahlen-Chemotherapie oder eine alleinige Chemotherapie mit einer unbehandelten Kontrollgruppe nach einer kurativen Resektion verglichen.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der bislang publizierten randomisierten Studien zu

diesem Thema zusammengefasst. Es scheint, dass eine adjuvante Chemotherapie den besten Effekt nach einer kurativen Resektion erzielt. Allerdings sind die Patientenkollektive meist klein und die Studienzeiträume erstrecken sich über mehrere Jahre. Die grösste Studie zur adjuvanten Therapie wurde von der European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) durchgeführt [16]. In dieser randomisierten Phase III-Studie erreichten die Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie das höchste mediane Überleben. Die Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten, wiesen das kürzeste mediane Überleben auf. Um die Patientenzahl zu reduzieren, wurde in dieser Studie das «two-by-two factorial design» gewählt. Aus diesem Grund sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Hingegen haben Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben (Gruppen 3 und 4) in dieser Analyse ein signifikant

besseres Überleben als diejenigen, die keine solche Chemotherapie erhalten haben (Gruppe 1 und 2) (Tab. 3). Die Komplexität des statistischen Modells ist einer der Kritikpunkte an dieser Studie. In der Zwischenzeit haben sich die Therapieoptionen weiter verbessert (s.u.), so dass 5-FU für die adjuvante Chemotherapie möglicherweise von Gemcitabine verdrängt wird. Die obengenannten Ergebnisse haben zu intensiveren adjuvanten Therapienschemen geführt. Kürzlich wurden die Ergebnisse einer prospektiven Phase II-Studie an 43 Patienten publiziert, in der die Patienten eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten. Diese Therapie bestand aus einer 5-wöchigen Strahlentherapie mit 45–54 Gy sowie Chemotherapie mit 5-FU, Cisplatin und Interferon. Im Anschluss daran erhielten die Patienten eine systemische Chemotherapie mit 5-FU über weitere 17 Wochen. Das 5-Jahres-Überleben betrug 55% [33]. Ein zentrales Problem der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms ist jedoch die

Invasivität des operativen Eingriffes, wegen der durchschnittlich ein Viertel der Patienten keine adjuvante Therapie erhält [34]. Dabei kann die Rekonvaleszenz sowohl durch die Belastung des Eingriffes an sich als auch durch mögliche Komplikationen (s.o.) protrahiert verlaufen, sodass eine adjuvante Therapie nicht durchgeführt werden kann oder nicht toleriert wird. Dies hat zur Folge, dass betroffene Patienten von einer potentiell hilfreichen Therapie ausgeschlossen werden.

Aus diesem Grund wird an einigen spezialisierten Zentren weltweit der Nutzen einer präoperativen (neoadjuvanten) Therapie untersucht. Bei der neoadjuvanten Therapie wird in kurativem Ansatz (resektabler Tumor) eine (adjuvante) Chemotherapie vor der geplanten Operation verabreicht. Der Hauptvorteil dieses Vorgehens ist, dass alle Patienten von einer Kombination aus (Radio-)Chemotherapie und Operation profitieren können. Aus onkologischer Sicht ist dieses Konzept zudem interessant,

**Tab. 4:** Palliative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

Autor	n	Therapie	Dosierung	Ansprechrate (%)	Progressionsfreies Überleben (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)
Burriss et al. [44]	63	5-FU	600 mg/m <sup>2</sup> /Woche			4,4
	63	GEM	1,000 mg/m <sup>2</sup> /Woche			5,7*
Storniolo et al. [40]	3023	GEM	1,000 mg/m <sup>2</sup> /Woche	12,0	–	4,8
Rocha Lima et al. [38]	180	GEM	1000mg/m <sup>2</sup> /Woche	4,4	3,0	6,6
	180	GEM+CPT 11	1000mg/m <sup>2</sup> + CPT 11 100mg/m <sup>2</sup> /Woche	16,1*	3,5	6,3
Colucci et al. [45]	54	GEM	1000mg/m <sup>2</sup> /Woche	9,2	2,0	5,0
	53	GEM + Cisplatin	1000mg/m <sup>2</sup> + CDDP 25mg/m <sup>2</sup> /Woche	26,4*	5,0*	6,0*
Li et al. [46]	25	GEM	1000mg/m <sup>2</sup> /Woche	10,0	2,8	4,6
	21	GEM + Cisplatin	1000mg/m <sup>2</sup> + CDDP 25mg/m <sup>2</sup> /Woche	12,0	2,8	5,6
Heinemann et al. [36]	99	GEM	1000mg/m <sup>2</sup> /Woche	–	2,8	6
	96	GEM + Cisplatin	1000mg/m <sup>2</sup> + CDDP 50mg/m <sup>2</sup> /Woche	–	5,4*	8,3*
Berlin et al. [39]	158	GEM	1000mg/m <sup>2</sup> /Woche	5,6	2,2	5,4
	158	GEM + 5-FU	1000mg/m <sup>2</sup> + 5-FU 600mg/m <sup>2</sup> /Woche	6,9	3,4*	6,7
Scheithauer et al. [47]	42	GEM	2200mg/m <sup>2</sup> /jede 2. Woche	6,0	4,0	8,2
	41	GEM + 5-FU (po)	2200mg/m <sup>2</sup> + 5-FU 2500mg/m <sup>2</sup> jede 2. Woche	17,0	5,1	9,5
Louvet et al. [48]	156	GEM	1000mg/m <sup>2</sup> /Woche	16,7	3,7	7,1
	157	GEM + Oxaliplatin	1000mg/m <sup>2</sup> + 100mg/m <sup>2</sup> jede 2. Woche	28,7*	5,5*	9,0
Van Cutsem et al. [37]	347	GEM + Placebo	1000mg/m <sup>2</sup> /Woche	8,0	3,6	6,1
	341	GEM + Tipifarnib	1000mg/m <sup>2</sup> /Woche+ Tipifarnib 200mg/d	6,0	3,7	6,4
Ducreux et al. [49]	17	Oxaliplatin	130mg/m <sup>2</sup> jede 3. Woche	0,0	2,3	3,4
	31	Oxaliplatin + 5-FU	Oxaliplatin 130mg/m <sup>2</sup> jede 3. Woche + 5-FU 1000mg/m <sup>2</sup> /d kontinuierlich d1–4	10,3	4,2	9,3
	15	5-FU	5-FU 1000mg/m <sup>2</sup> /d kontinuierlich d1–4	0,0	1,5	2,4

da eine Patientenselektion erfolgen kann, und eine perioperative Zellaussaat vermindert werden kann. Auch aus chirurgischer Sicht ist das neoadjuvante Konzept sehr attraktiv. Die Cholestase und die mit ihr meist verbundene Malnutrition, die die meisten dieser Patienten in unterschiedlicher Ausprägung aufweisen, gilt als Risikofaktor für postoperative Komplikationen [35]. Die neoadjuvante Therapie (von z.B. 8 Wochen Dauer) ermöglicht eine komplette Drainage des gestauten Gallensystems, sodass sich die Cholestaseparameter normalisieren und der Ernährungsstatus verbessern kann. Dies kann die perioperative Morbidität weiter senken [35].

Es wurden mehrere prospektive Studien durchgeführt, die unterschiedliche Behandlungskonzepte untersuchten. In den amerikanischen Zentren wird vorwiegend die Radio-/Chemotherapie studiert. Auch am Universitätsspital Zürich wird derzeit eine prospektive Studie zur neoadjuvanten Therapie durchgeführt. Patienten, die ein resektables Pankreaskopfkarzinom ohne Fernmetastasen haben, erhalten eine 8-wöchige Chemotherapie mit Gemcitabine + Cisplatin in Anlehnung an das Schema von Heinemann et al. (s.u.) [36]. Im Rahmen dieser Studie wird zudem der Nutzen des PET/CT für das Staging des Pankreaskarzinoms untersucht. Da noch keine randomisierten Studien durchgeführt wurden, ist die Beurteilung des neoadjuvanten Konzeptes oder gar ein Vergleich zur adjuvanten Therapie nicht möglich.

### Palliative Chemotherapie

Eine palliative Chemotherapie ist indiziert, wenn ein fortgeschrittenes (meist metastasiertes) Tumorleiden vorliegt. Ziel dieser Therapie ist eine Behandlung von Symptomen (Palliation) und nur sekundär eine Überlebensverlängerung. Seitdem Gemcitabine in einer randomisierten Studie eine verbesserte Palliation und ein höheres medianes Überleben als 5-Fluorouracil bewirkte, gilt Gemcitabine als Standardtherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms. Üblicherweise erhalten die Patienten wöchentlich eine Infusion mit 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in Woche 1–3 eines 4-Wochen-Zyklus. Diese Therapie wird gut toleriert, sodass sie auch ältere

### Key messages

- Durch deutliche Verbesserungen des perioperativen Managements wurde die Pankreaschirurgie in den vergangenen Jahren zur Standardtherapie des nicht-metastasierten Pankreaskarzinoms.
- Moderne Untersuchungsmethoden verbessern die Patientenselektion und ermöglichen ein verbessertes Überleben.
- Trotz signifikanter Verbesserungen des medianen Überlebens durch Gemcitabine-basierte Chemotherapieregime sind weitere Studien notwendig, um die optimale Kombinationschemotherapie zu evaluieren.

### Lernfragen

1. Welche Art von Biopsie sollte bei Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom durchgeführt werden, wenn eine histologische Diagnose erforderlich ist?
  - a. Perkutane Biopsie
  - b. Laparoskopische Biopsie
  - c. Endosonographische Biopsie
2. Was ist die Standardtherapie nicht-resektabler Pankreaskarzinome?
  - a. Systemische Chemotherapie mit 5-Fluorouracil
  - b. Systemische Chemotherapie mit Gemcitabine
  - c. Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil
  - d. Radiochemotherapie mit Gemcitabine
  - e. Keine (Radio-)Chemotherapie
3. Was ist kein Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms?
  - a. Hochkalorische Diät
  - b. Rauchen
  - c. Chronische Pankreatitis
  - d. Vitaminreiche Diät
4. Welche Untersuchung gilt als Standard für die Beurteilung der Resektabilität eines Pankreaskarzinoms?
  - a. Ultraschall
  - b. CT-Abdomen
  - c. Angiographie
  - d. PET oder PET/CT

ren Patienten angeboten werden kann. Die Hauptnebenwirkungen sind hämatologisch und können alle drei Zellreihen betreffen. Unter den Grad 3–4 Toxizitäten tritt am häufigsten eine Leukopenie (~ 30%) gefolgt von Thrombopenie (15–20%) und Anämie auf (10–15%). Gastrointestinale Nebenwirkungen treten seltener auf [37–39].

Betrachtet man allerdings die Überlebenszeiten aus einer amerikanischen Datenbank mit über 3000 Patienten, die Gemcitabine als palliative Therapie erhalten haben, erreicht man mit dieser Chemothera-

pie eine Ansprechrate von 12% und ein medianes Überleben von 4,8 Monaten [40]. Um diese enttäuschenden Ergebnisse zu verbessern, werden Kombinationen mit Gemcitabine untersucht, um das Überleben der Patienten zu verlängern. Tabelle 4 gibt einen Überblick über Ergebnisse randomisierter Studien. Dabei erscheinen bislang die Kombinationen mit den Platinderivaten Cisplatin und Oxaliplatin die besten Ergebnisse zu erzielen.

## Zusammenfassung

In den vergangenen Jahrzehnten wurden deutliche Fortschritte in der Behandlung des Pankreaskarzinoms gemacht. Entscheidend hierzu beigetragen haben moderne Untersuchungsmethoden, die eine bessere Patientenselektion erlauben. Zudem haben die Verfeinerung der chirurgischen Techniken und die Verbesserungen der Intensivmedizin zu einer Reduktion der perioperativen Mortalität an spezialisierten Zentren geführt. In wieweit die Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Pankreaskarzinoms durch (neo-) adjuvante Behandlungsregime verbessert werden können, muss in weiteren Studien untersucht werden. Bislang publizierte Studienergebnisse suggerieren jedoch, dass eine adjuvante Chemotherapie das Überleben von Patienten nach einer kurativen Resektion verbessert. Die Komplexität der Behandlung dieser Erkrankung erfordert in jedem Fall eine interdisziplinäre Therapie, um die für einen Patienten beste Therapie zu finden. Dies setzt zudem voraus, dass mehrere Behandlungsalternativen an einem Zentrum zur Verfügung stehen. Da die Datenlage bezüglich der optimalen Therapie noch sehr schwach ist, sollten möglichst viele Patienten in Studien eingeschlossen werden.

## Summary

Adenocarcinoma of the pancreas (pancreatic cancer) is the most frequent tumor entity in the pancreas. While the results of surgical therapy of pancreatic cancer were disappointing in the past due to high perioperative mortality rates, resection of pancreatic cancer nowadays represents the standard treatment for

non-metastatic cancer with a mortality rate below 5%. This decrease in perioperative mortality of the Whipple operation is inversely correlated to the case load of the hospital and the responsible surgeon, and is mainly related to improvements in the intensive care management, the surgical technique and patient selection. In particular, the perioperative use of octreotide resulted in a significant decrease in the rate of pancreatic fistula. Furthermore, modern staging examinations such as diagnostic laparoscopy, PET, or endoscopic ultrasound resulted in improved patient selection. In addition, the long-term results of the surgical treatment of pancreatic cancer has been improved by adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the past 10 years. Similar progress has been made in the palliative treatment of metastatic or locally advanced cancer. Nowadays, endoscopic procedures can replace surgical palliation of obstructive jaundice in most cases and sometimes even gastric outlet obstruction. Moreover, systemic chemotherapy using gemcitabine-based protocols has resulted in a significant prolongation of survival. However, further progress in the treatment of pancreatic cancer can only be achieved by an interdisciplinary management of this disease.

**Key words:** pancreatic cancer – staging – Whipple operation – perioperative mortality – chemotherapy – palliative treatment – endoscopic palliation

## Résumé

Des progrès importants dans le traitement du cancer du pancréas ont été réalisés durant les dernières décennies. Les méthodes d'investigations modernes qui permettent une meilleure sélection de

patients ont été décisives. De plus, l'affinement des techniques chirurgicales et l'amélioration de la médecine intensive a permis d'obtenir une réduction de la mortalité périopératoire dans les centres spécialisés. Des études complémentaires doivent évaluer jusqu'à quel point les résultats à long terme du traitement chirurgical du cancer du pancréas peuvent être améliorés par les chimiothérapies adjuvantes. Les résultats d'études publiées jusqu'à l'heure actuelle suggèrent cependant que la survie des patients peut être améliorée par une chimiothérapie après une résection curative. La complexité du traitement de cette maladie exige dans tous les cas une approche interdisciplinaire pour chaque patient le meilleur traitement. Ceci nécessite qu'il y ait plusieurs alternatives de traitement dans chaque centre. Vu le manque de données certaines dans le traitement optimal de cette maladie, il faudrait inclure autant de patients que possible dans les études pour générer de nouvelles données.

**Mots-clés:** carcinome du pancréas – opération selon Whipple – mortalité périopératoire – chimiothérapie – palliation par endoscopie

## Korrespondenzadresse

Prof. P.-A. Clavien  
 Direktor der Klinik für Viszeral- und  
 Transplantationschirurgie  
 Universitätsspital Zürich  
 Rämistrasse 100  
 8091 Zürich

E-Mail: [clavien@chir.unizh.ch](mailto:clavien@chir.unizh.ch)

1. Antwort: c.  
 2. Antwort: b.  
 3. Antwort: d.  
 4. Antwort: b.

Antworten zu den Lernfragen

## Bibliographie

1. WHO. Programm on Cancer Control, International Agency on Research on Cancer. Lyon Cedex 08, France (www-dep.iarc.fr).
2. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-57.
3. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:238-44.
4. Wittekind C, Meyer H, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer, 2002.
5. Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, Conlon K. Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 2004;240:293-8.
6. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003;237:74-85.
7. Heinemann V, Schemuly MM, Stieber P, Schulz L, Jungst D, Wilkowski R, Schalhorn A. CA19-9: a predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin. *Anticancer Res* 1999;19:2433-2435.
8. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:690-5.
9. Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161:26-9; discussion 29-30.
10. Fernandez-del Castillo C, Rattner D, Warshaw A. Further experience with laparoscopy and peritoneal cytology in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82:1127-1129.
11. Rabenstein T, Schneider HT, Nicklas M, Ruppert T, Katalinic A, Hahn EG, Ell C. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest Endosc* 1999;50:628-36.
12. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, Vickers SM, Wilcox CM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2663-8.
13. Buscail L, Pages P, Berthelemy P, Fournatier G, Frexinos J, Escourrou J. Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma: a prospective study assessing resectability and prognosis. *Gastrointest Endosc* 1999;50:34-40.
14. Heinrich S, Goerres GW, Schaefer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi B, Hany TF, Von Schulthess GK, Clavien P-A. Integrated PET/CT impacts on the management of patients with pancreatic cancer and is cost-effective. *Ann Surg* 2005; 242.
15. van Geenen RC, van Gulik TM, Offerhaus GJ, de Wit LT, Busch OR, Ober-top H, Gouma DJ. Survival after pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: an update. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:549-57.
16. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Sporer D, Kerr DJ, Buchler MW. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
17. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg* 1999;229:693-8; discussion 698-700.
18. Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2002;236:137-148.
19. Strasberg SM, Drebin JA, Soper NJ. Evolution and current status of the Whipple procedure: an update for gastroenterologists. *Gastroenterology* 1997;113:983-94.
20. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-37.
21. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:2117-27.
22. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, Bass EB, Yeo CJ, Lillemoe KD, Pitt HA, Tielsch JM, Cameron JL. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998;228:429-38.
23. 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;236:355-66.
24. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213.
25. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248-57; discussion 257-60.
26. Clavien PA, Rudiger HA. A simple technique of portal vein resection and reconstruction during pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 1999;189:629-34.
27. Lightner AM, Glasgow RE, Jordan TH, Krassner AD, Way LW, Mulvihill SJ, Kirkwood KS. Pancreatic resection in the elderly. *J Am Coll Surg* 2004;198:697-706.
28. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988;75:1166-8.
29. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30:1132-5.
30. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994;344:1655-60.
31. Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2000;6:302-8.
32. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, Pitt HA, Yeo CJ. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322-8; discussion 328-30.
33. Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2003;185:476-80.

34. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-82; discussion 782-4.
35. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002;236:17-27.
36. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Stoffregen C, Clemens M. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:250 (abstr. 1003).
37. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, Schoffski P, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Von Hoff D. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1430-8.
38. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jr., Jeffrey GM, Cisar LA, Morganti A, Orlando N, Gruia G, Miller LL. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22:3776-83.
39. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB, 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-5.
40. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, Rothenberg ML, Schilsky R. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999;85:1261-1268.
41. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adams T, Nowak B, Mineishi S, Tarassoff P, Satterlee W, Raber MN, et al. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol* 1991;9:491-498.
42. GITSG. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
43. Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater—results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993;29A:698-703.
44. 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 pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-2413.
45. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-10.
46. Li CP, Chao Y. A prospective randomized trial of gemcitabine alone or gemcitabine + cisplatin in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings* 2004;22:4144.
47. Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K, Kwasny W, Depisch D, Schneeweiss B, Lang F, Kornek GV. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003;14:97-104.
48. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, De Braud F, Andre T, Cantore M, Ducreux M, Zaniboni A, De Gramond A. GemOx (gemcitabine + oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma: Final results of the GERCOR /GISCAD Intergroup Phase III. *Journal of Clinical Oncology 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings* 2004;22:4008.
49. Ducreux M, Mity E, Ould-Kaci M, Boige V, Seitz JF, Bugat R, Breau JL, Bouche O, Etienne PL, Tigaud JM, Morvan F, Cvitkovic E, Rougier P. Randomized phase II study evaluating oxaliplatin alone, oxaliplatin combined with infusional 5-FU, and infusional 5-FU alone in advanced pancreatic carcinoma patients. *Ann Oncol* 2004;15:467-73.