

Das Pankreaskarzinom

Aktuelle Epidemiologie, Diagnostik, Therapie

Bei der Mehrheit der Patienten mit Pankreaskarzinom (zirka 80%) wird die Erkrankung auch heute in einem Tumorstadium mit Metastasen diagnostiziert; die Diagnose ist fast immer schicksalhaft. Die medizinischen Entwicklungen der letzten Jahre haben aber zu einer verbesserten Prognose der Patienten im operablen sowie im fortgeschrittenen Stadium geführt. Ein verlängertes Überleben sowie eine verbesserte Palliation kann vor allem durch Konzepte kombinierter Therapien erwartet werden.

KASPAR Z'GRAGGEN, RUGGIERO BIRAL, CHRISTINE THÜRIG, CHRISTOPH GWERDER, THOMAS FURRER

Die Diagnose Pankreaskarzinom erschreckt Patienten und deren Angehörige. Die Volksmeinung, diese Erkrankung sei gleichbedeutend mit Wochen bis wenigen Monaten Überlebenszeit und zum Teil unerträglichen Schmerzen, ist nicht zufällig und weit verbreitet. Betrachtet man die Gesamtpatientenpopulation, entspricht die Inzidenz quasi der Letalität der Erkrankung. Hoffnung auf ein verlängertes Überleben, eine Kontrolle des lokalen Tumorwachstums oder gar Heilung können sich gerade einmal die 20% der Patienten mit lokalisiertem (bzw. lokal-regionär limitiertem) Pankreaskarzinom machen.

Die jüngsten Entwicklungen haben aber die Prognose bei Pankreaskarzinom im chirurgischen und beim fortgeschrittenen Stadium verbessert (1). Durch die Senkung der chirurgischen Morbidität und Mortalität konnte in Schwerpunktzentren in den letzten Jahren in Abhängigkeit vom Tumorstadium die Fünf-Jahres-Überlebensrate auf 15 bis 30% verbessert werden (2–4). Eine Verbesserung der Prognose kann vor allem durch die Anwendung von Konzepten kombinierter Therapien erreicht werden; in den nächsten Jahren kann ferner mit einer weiteren Verbesserung der Palliation gerechnet werden.

Epidemiologie, Risikofaktoren, Pathologie

Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms liegt bei zirka 5 bis 10/100 000 Einwohner pro Jahr. Das Pankreaskarzinom ist in den westlichen Industriestaaten momentan die viert- bis fünfhäufigste krebsbedingte Todesursache (5). Seine Häufigkeit hat über die letzten Jahrzehnte stetig zugenommen. Es zeichnet sich durch ein aggressives Wachstum mit frühzeitiger Metastasierung aus. Gesicherte Risikofaktoren sind das Rauchen (6, 7) und die chronische Pankreatitis (8).

Auch die sehr seltene autosomal-dominant vererbte hereditäre Pankreatitis erhöht das Pankreaskarzinomrisiko. Alkohol, ungesunde Ernährung, aromatische Amine (u.a.m.) werden aufgrund epidemiologischer Studien als Risikofaktoren diskutiert, haben aber eine vergleichsweise geringere Bedeutung (9, 10).

Risikokonstellationen: Seltene familiäre Formen dieser Erkrankung sind bekannt. Dabei sollte auf folgende Merkmale in der Anamnese geachtet werden:

1. Alter < 40 Jahre
2. Verwandter 1. Grades unter 50 Jahren mit Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom (BRCA-Mutationen)
3. männlicher Verwandter mit Brustkrebs.

Diese Merkmale sollten zu einer humangenetischen Analyse führen.

Pankreaskarzinome lassen sich in verschiedene histologische Gruppen unterteilen. Mit 75 bis 90% stellen die duktales Adenokarzinome die häufigste Tumorentität dar, gefolgt von zystischen Malignomen und den sehr seltenen neuroendokrinen- und Azinuszellkarzinomen. Pathologisch sind die Pankreaskarzinome von den periampullären Karzinomen zu unterscheiden, die aus der eigentlichen Papille, dem Gallengang oder dem papillennahen Duodenum entspringen; von der Behandlungsstrategie her spielt diese Unterscheidung aber eine untergeordnete Bedeutung. Wichtigste genetische Alteration ist eine Aktivierung des dominant transformierenden Onkogens k-ras (ca. in 90% der Patienten) sowie eine Inaktivierung verschiedener Tumorsuppressorgene (p53, DPC4, p16, CDKN2, BRCA-2).

Symptome

Die klinische Symptomatik wird durch die Lokalisation des Tumors im Pankreas bestimmt. 75% der

Pankreaskarzinome liegen im Kopfbereich, 20% im Korpusbereich und 5% in der Kauda. Im Gegensatz zum papillennahen Tumor, der sich in aller Regel mit einem schmerzlosen Ikterus manifestiert, führt das Karzinom im Korpus- oder Schwanzbereich zu uncharakteristischen Beschwerden. Die Patienten beklagen einen reduzierten Allgemeinzustand, Schmerzen im Oberbauch, Gewichtsverlust durch Appetitlosigkeit und unspezifische Rückenschmerzen. Ausserdem beobachtet man häufig als Erstsymptom einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus (11). Bei Patienten über 60 Jahren mit neu auftretenden Rückenbeschwerden und/oder Diabetes mellitus sollte differenzialdiagnostisch an ein Pankreaskarzinom gedacht und dieses gesucht werden.

Diagnostik

Laborchemie und Tumormarker

Eine Früherkennung des Pankreaskarzinoms ist noch immer nicht möglich, es fehlt ein verlässlicher Screeningtest. Die Bestimmung der Tumormarker ist als Suchtest ungeeignet. Neue, auf molekularbiologischen Techniken basierende Untersuchungen haben sich noch nicht durchgesetzt. Dies liegt vor allem daran, dass bis jetzt keine für das Pankreaskarzinom spezifischen Tumorantigene bekannt sind. Von den bekannten Serummarkern hat das CA19-9 die höchste Sensitivität (~70%) und Spezifität (75–87%) (12). Bei einer Stauung des Gallengangs kann dieser Wert aber unabhängig von der Dignität der Erkrankung deutlich erhöht (bis ca. 400 U/ml) sein. CA19-9-Werte über 1000 U/ml finden wir allerdings fast nur bei Patienten mit Pankreaskarzinom.

Bildgebende Abklärung

Der heute anerkannte und sinnvolle Abklärungsweg bei Verdacht auf Pankreaskarzinom ist in *Abbildung 1* veranschaulicht und führt rasch zu den relevanten Eckpunkten der Therapie. Betrachtet man die Gesamtpopulation der Pankreaskarzinompatienten, ist die wichtigste Frage, ob eine Fernmetastasierung vorliegt. Der klinische Verlauf der Erkrankung führt die Mehrzahl der Patienten aber über einen anderen Abklärungspfad:

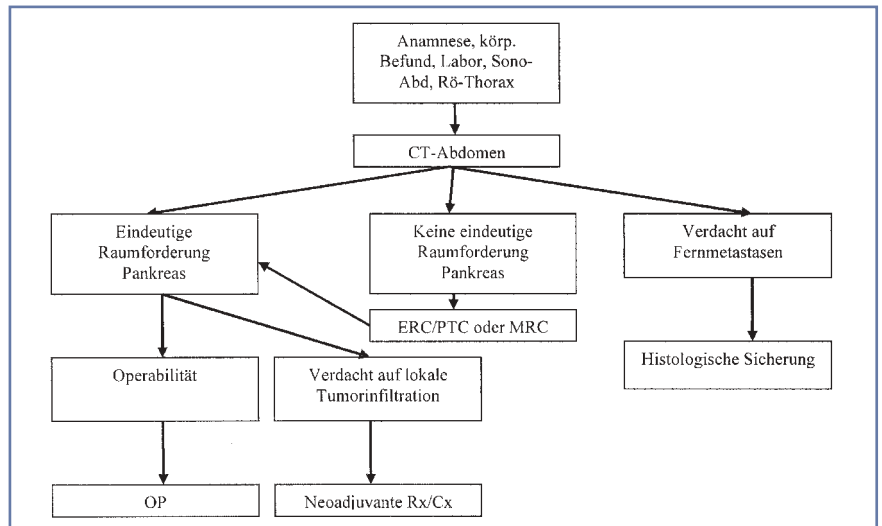


Abbildung 1: Die Diagnostik beim Patienten mit Pankreaskarzinom erfolgt sinnvollerweise nach obigem Schema.

- ▲ Die *Sonografie* ist die einfachste und kostengünstigste Untersuchung, um die häufige Stauung der Gallenwege zu bestätigen. Jedoch ist die Beurteilung des Organs durch dessen retroperitoneale Lage oft erschwert.
- ▲ Die *abdominale Computertomografie (CT)* ist als Standardverfahren akzeptiert und die am häufigsten angeordnete Untersuchung bei Bauchspeicheldrüsenerkrankungen.
- ▲ Die *Magnetresonanztomografie (MRT)* ist die derzeit wertvollste Untersuchung und kann in Kombination mit der Angio-MRT und MRCPT (= Magnetresonanztomografie-Cholangio-Pankreatikografie) alle lokalen therapie-relevanten Fragen beantworten. Dieses Vorgehen wird in spezialisierten Pankreaszentren in hoher Qualität angeboten und ist für die Operationsplanung sehr wertvoll.
- ▲ Die *endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie (ERCP)* hat trotz der qualitativen Fortschritte der MRT einen hohen Stellenwert behalten und kann zum Teil die zytologische oder histologische Diagnose sichern. Bei der Endoskopie besteht zudem die Möglichkeit einer Intervention mit innerer Gallengangdrainage (Stent). Die präoperative Stenteinlage zur Entlastung der Gallenwege wird jedoch kontrovers diskutiert. Während sie bei längeren Intervallen zwischen Diagnostik und chirurgischer

Therapie, zum Beispiel aufgrund einer neoadjuvanten Therapie, durchaus indiziert ist, kann bei kurzfristig anstehender Operation in der Regel auf eine Stenteinlage verzichtet werden (13).

Nützliche Verfahren ausserhalb der Routinediagnostik:

- ▲ Seltener Verfahren wie die *Endosonografie* haben sich nur in wenigen Zentren durchgesetzt; die Qualität ist ausgesprochen untersucherabhängig (14)
- ▲ Der Stellenwert der *Positron-Emissions-Tomografie (PET)* beim Pankreaskarzinom ist noch nicht definiert. Die PET-Untersuchung ist nur in speziellen Fällen kassenzulässig. In einzelnen Fällen bietet sie aber wichtige Zusatzinformationen in der Detektion von Fernmetastasen und Lokalrezidiven (15).

Diagnostische Laparoskopie

Bildgebende Verfahren haben vor allem für die Diagnose der Peritonealkarzinose eine hohe falschnegative Rate von 10 bis 30%. Die diagnostische Laparoskopie hat sich vor allem beim Pankreaskorpus- und Pankreasschwanzkarzinom als sinnvoll erwiesen, da diese zum Zeitpunkt der Diagnose oft peritoneal disseminiert sind. Die Bedeutung der diagnostischen Laparoskopie hat bei der Abklärung des Pankreaskarzinoms über die letzten 15 Jahre abgenommen (16).

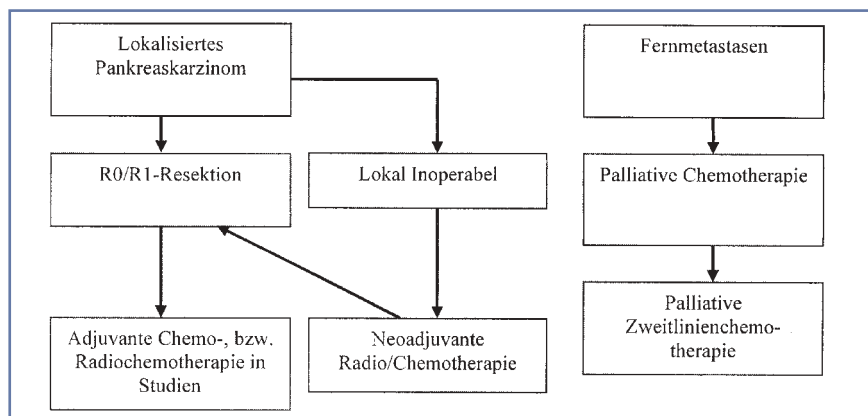


Abbildung 2: Die Zusammenfassung der derzeit akzeptierten Indikationen ergibt obigen Therapie-Algorithmus.

Therapieoptionen

Pankreaskarzinompatienten werden idealerweise in einem multidisziplinären Team behandelt, das neben den medizinischen Onkologen auch Radioonkologen, endoskopische versierte Gastroenterologen, interventionell tätige Radiologen und – wissenschaftlich gut dokumentiert – spezialisierte Chirurgen einschliesst. Um Pankreasoperationen vornehmen zu können, braucht es eine geeignete Infrastruktur.

Bei der Mehrheit der Pankreaskarzinompatienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Fernmetastasierung vor. Die Operation mit dem Ziel der R0-Resektion ist nach wie vor der einzige kurative Therapieansatz. Die radikale Resektion verfehlt trotzdem sehr häufig dieses Ziel. Onkologisch korrekte Pankreaskarzinomresektionen führen zu einer sehr guten Kontrolle des Ikterus und der Schmerzen. Lokale Rezidive sollten heute die Ausnahme sein. Der Langzeitverlauf des Patienten wird vorwiegend durch das Auftreten von Fernmetastasen und deren Kontrolle durch zytostatische Therapien bestimmt. Die folgende Zusammenfassung gibt wichtige Entwicklungen der letzten Jahre wieder und beleuchtet die qualitativen Standards der Pankreaschirurgie, multimodale Therapieansätze sowie die derzeit akzeptierten onkologischen, zum Teil auch radioonkologischen Strategien, die bei der Mehrheit der Patienten zum Einsatz kommen (vgl. *Abbildung 2*).

Der Chirurg als prognostischer Faktor

In den letzten Jahren ist zunehmend

deutlich geworden, dass der Chirurg in seinem Umfeld ein wesentlicher prognostischer Faktor für die perioperative Morbidität, Mortalität und für das Langzeitüberleben des Patienten darstellt. Bereits in der präoperativen Einschätzung der Resektabilität und später bei der Wahl des Operationsverfahrens kommt der Expertise und Erfahrung des behandelnden Teams eine zentrale Bedeutung zu. Mit Zunahme des Operationsvolumens zeigt sich bei anspruchsvollen chirurgischen Eingriffen ein Rückgang der Krankenhausmortalität; der grösste Unterschied zwischen geringem und hohem «case load» findet sich bei Pankreasresektionen. Aus diesen Studien kann geschlossen werden, dass die Pankreaschirurgie beim Karzinom nur an spezialisierten Zentren mit entsprechenden Fallzahlen (bzw. «case load») durchgeführt werden sollte (17).

Pankreaschirurgie

▲ Die chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms hat vor allem durch den Zentrumsseffekt (quasi ausschliessliche Behandlung in Pankreaszentren) zu einer Zunahme der Resektabilitätsrate und Abnahme der Morbidität und Mortalität geführt. Zentren mit hohem «case load» müssen eine Krankenhausmortalität von unter 5% aufweisen, Spitzenzentren von 0 bis 2% (18–24). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei potenziell kurativ resezierten Patienten beträgt in den neueren Studien 15 bis 25%. Diese Studien beinhalten zum Teil schon Patienten mit adjuvanter Chemo-

rapie oder kombinierter Radiochemotherapie.

- ▲ Die Pankreaschirurgie wird heute relativ standardisiert vorgenommen. Die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie setzt sich auch bei onkologischer Indikation zunehmend durch.
- ▲ Die standardmässige radikale Lymphadenektomie (vgl. *Abbildung 3*) gehört zum Eingriff beim Pankreaskarzinom. Dies führt nicht in allen randomisiert kontrollierten Studien zu einem besseren Überleben; die lokale Tumorkontrolle (Vermeidung der Lymphknotenrezidive) bedeutet aber bessere Palliation, insbesondere verbesserte lokale Schmerzkontrolle.
- ▲ Bei lokalisiertem Pankreaskarzinom (UICC-Stadien I, IIb) kann heute die Chirurgie, gefolgt von einer adjuvanten Therapie, als Standard angesehen werden. Dies gilt auch für das UICC-Stadium III bei entsprechender chirurgischer Expertise. Dies bedeutet, dass Gefässresektionen (Pfortader, Mesenterialvene, in Ausnahmefällen Truncus-coeliacus-Gefässe) sicher und ohne Erhöhung der Morbidität und Mortalität vorgenommen werden (25–30). Die Radikalität der Operation sollte dadurch zunehmen, sodass zumindest eine bessere Palliation erwartet werden kann.
- ▲ Die Lebensqualität nach Pankreasresektion ist im Wesentlichen bestimmt durch den Verlauf der Tumorerkrankung. Die Teilentfernung der Bauchspeicheldrüse führt per se nicht zu einer Verschlechterung der Lebensqualität (31).

Adjuvante (postoperative) Therapiestrategien

Bei Patienten mit primär operablem Pankreaskarzinom verlängert die adjuvante Therapie das mediane Überleben um zirka sechs bis zehn Monate, unabhängig von der Radikalitätseinschätzung (R0, R1, R2) des Eingriffs. Allen primär operierten Patienten sollte eine adjuvante Therapie angeboten werden. In den USA ist die adjuvante kombinierte Radiochemotherapie derzeitiger Standard. Die Daten der ESPAC-1-Studie, obwohl kontrovers diskutiert, haben in Europa zu einem Umdenken geführt und

die adjuvante Chemotherapie, meist 5-FU- (entsprechend der ESPAC-1-Studie) oder Gemcitabine-basierte Therapien, als Standard etabliert (32). Der frühzeitige Einsatz der systemischen Therapie scheint für das Gesamtüberleben entscheidend.

Das Ziel der adjuvanten Radiotherapie ist eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und Optimierung der Lebensqualität. In den meisten Studien führt dies aber nicht zu einem signifikanten Überlebensvorteil. Aufgrund der europäischen Erfahrungen, speziell in der ESPAC-1-Studie, ist eine gewisse Zurückhaltung im Bezug auf die adjuvante Radiotherapie gegeben. Radiotherapierte (allein oder in Kombination) Patienten zeigten in dieser Studie einen schlechteren Verlauf als chemotherapierte Patienten.

Eine interessante aggressivere adjuvante Strategie scheint zu deutlich besseren Überlebensdaten zu führen: Das sogenannte Seattle- oder Virginia-Mason-Protokoll kombiniert die radikale Operation mit einer kombinierten Radiochemotherapie, bestehend aus einem 5-FU/Cisplatin-Regime mit zusätzlicher Gabe von alpha-Interferon. Die Radiotherapie beinhaltet 45 bis 54 Gray über fünf Wochen. Die ersten Resultate aus dem Jahre 2003 zeigten Ein-, Zwei-, und Fünf-Jahres-Überleben von 95%, 64% und 55% (33, 34). Die Langzeitergebnisse sind noch nicht publiziert, eine Bestätigungsstudie des Europäischen Pankreaszentrums in Heidelberg ist ebenfalls weit fortgeschritten (35).

Neoadjuvante Therapie (vor Resektion)

Das Ziel der neoadjuvanten Therapie ist es, lokal fortgeschrittene Karzinome einer potenziell kurativen, chirurgischen Therapie zuführen zu können, also ein Downstaging und damit eine Zunahme der R0-Resektionen zu erreichen. Wirksame Substanzen sind 5-FU, Gemcitabine, Capecitabine, Oxaliplatin, Cisplatin. Die Ergebnisse der neoadjuvanten Therapie bei lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Pankreaskarzinom sind nicht überwältigend. Die Quote der Patienten, die durch eine Radiochemotherapie in eine resektable Situation überführt werden konnten, liegt bei den bisher auf 5-FU-basierenden Schemata

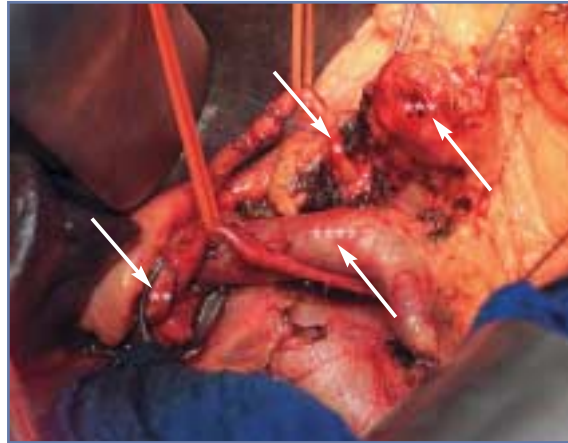


Abbildung 3: Pylorus-erhaltende Duodenopankreatektomie nach Resektion des Tumors. Darstellung der arteriellen und portalen Gefäßachse (A. hepatica*, proximaler Ductus hepaticus**, Ductus pancreaticus mit Pankreasschwanz***, Venenconfluenten**** in die Pfortader übergehend). Diese Form der Resektion führt zu einer optimalen lokalen Tumorkontrolle.

aufgrund der vorliegenden Resultate unter 15% (36, 37).

Diese Konzepte sind tumorbiologisch eigentlich sinnvoll. So kann durch eine präoperative Radiochemotherapie die Rate der tumorinfiltrierten Resektionsränder deutlich gesenkt werden (37). Zusätzlich führt das erneute Staging nach Abschluss der Therapie respektive vor Resektion dazu, dass Patienten mit zusätzlichen Fernmetastasen identifiziert werden (stage migration). Der Effekt auf Überleben und Lebensqualität durch die präoperative Therapie bleibt aber abzuwarten. Neoadjuvante Chemotherapien ohne lokale Bestrahlung werden ebenfalls getestet; Resultate dazu stehen noch aus.

Palliative Chemotherapie und Chemoradiotherapie

Viele Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom profitieren von einer palliativen Chemotherapie. Ziel ist in erster Linie eine Verbesserung der Lebensqualität durch Verzögerung der Tumorprogression. Idealerweise führt diese Massnahme zu einer Tumorrückbildung. Die Regressionsrate der getesteten Chemotherapieschemata liegt bei zirka 15%. Die palliative Erstlinien-Standardtherapie erfolgt mit dem Deoxycytidinanalogue Gemcitabine mit einer Steigerung des Ein-Jahres-Überlebens auf 18 bis 25% (38). Die Monotherapie mit Gemcitabine wird typischerweise vorgenommen als 30-Minuten-Infusion, 1000 mg/m² einmal pro Woche über sieben Wochen, mit einer Woche Pause, und Fortführung

über drei Wochen mit einer Woche Pause. Aufgrund der geringeren Toxizität von Gemcitabine sind derzeit Kombinationstudien mit anderen Medikamenten wie 5-FU, Capecitabine, Oxaliplatin, Irinotecan, Cisplatin, dem EGF-Rezeptorhemmer Erlotinib (Tarceva) oder dem VEGF-Rezeptorantagonisten Bevacizumab (Avastin) im Gange oder bereits abgeschlossen. Erlotinib (Tarceva) ist in den USA, aber nicht in der Schweiz, für das Pankreaskarzinom bereits zugelassen. Die bisherigen Kombinationstherapien mit Gemcitabine zeigen im Vergleich zur Gemcitabine-Monotherapie keinen Überlebensvorteil (39–48).

Ebenso werden palliative Radiochemotherapiekonzepte unter Einbeziehung von Gemcitabine als Radiosensitizer getestet. Zweitlinien-Chemotherapien werden zunehmend vorgeschlagen und eingesetzt. Die Datenlage ist zum heutigen Zeitpunkt diesbezüglich nicht klar, und die Ergebnisse neuerer, randomisiert kontrollierter Studien sollten abgewartet werden (49).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass systemische Chemotherapie das Überleben und die Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, lokal oder metastasiert, verbessert. Gemcitabine hat sich bei Patienten im Stadium IV nach UICC durchgesetzt, vor allem, weil die Verträglichkeit im Vergleich zu 5-FU-basierter Therapie besser ist. Kombinationschemotherapien mit Gemcitabine scheinen eine etwas höhere Responderate zu bewirken; die Überlebenszeit scheint dadurch aber momentan nicht signifikant

verlängert. Die Datenlage bezüglich Einsatz einer palliativen Chemoradiotherapie versus eine palliative Chemotherapie ist offen, da in der Praxis die Unterscheidung zwischen dem lokal fortgeschrittenen Karzinomstadium III ohne Fernmetastasen und dem metastasierten Stadium IV schwierig ist. Von einer kombinierten Radiochemotherapie könnten vor allem Patienten mit Stadium III profitieren, mit einer besseren lokalen Kontrolle des Tumors und der dadurch bedingten Symptome, vor allem der Schmerzen. Aufgrund der zusätzlichen Toxizität der Radiotherapie überwiegen in der Regel die Vorteile der palliativen Chemotherapie zuungunsten der Radiochemotherapie. Qualitativ hochwertige Studien zu diesem Problem liegen aber nicht vor (50).

Neue Therapieansätze

Über die letzten Jahre sind neue Behandlungsstrategien beim Pankreaskarzinom im Grundlagenversuch und auch klinisch getestet worden. Diese beinhalten Antikörper, Hormone, Immunstimulanzien, Vakzine und Zytokine. Obwohl einige randomisierte kontrollierte Studien die Rekrutierung beendet haben oder kurz vor deren Abschluss stehen, sind diese neuen Agenzien für die Festlegung der derzeitigen Behandlungsstrategie weit im Hintergrund. Wir haben deshalb auf eine Darstellung verzichtet. Um weitere Fortschritte in der Behandlung des Pankreaskarzinoms erzielen zu können, sind wir auf neue Therapieansätze angewiesen. Chemotherapeutische Behandlungen haben zu einer deutlichen Verbesserung des Überlebens geführt, aber eine Kombination mit neuen Behandlungsprinzipien wird das Verständnis für diese Erkrankung verbessern und hoffentlich zu einer weiteren Verbesserung der Prognose führen.

Prognose

Nach Resektion eines Pankreaskarzinoms in einem lokoregional limitierten Stadium I-III nach UICC ist die Rezidivrate lokal und vor allem in Form von Fernmetastasen hoch. Das Fünf-Jahres-Überleben beträgt 10 bis 30%. Das mediane Überleben nach radikaler Resektion beträgt zirka 20 bis 24 Monate (20, 23, 51).

Die Prognose der Pankreaskarzinompatienten in fortgeschrittenem Stadium bleibt ebenfalls unerfreulich. Eine palliative Chemotherapie im Stadium IV nach UICC führt zu einem Ein-Jahres-Überleben von 20 bis 35%, zu einem progressionsfreien Überleben von drei bis fünf Monaten und zu einer medianen Überlebenszeit von sechs bis zehn Monaten (38, 39, 52).

Nachsorge

Eine verbindliche Empfehlung für ein Nachsorgeprogramm beim Pankreaskarzinom ausserhalb von Studien kann nicht erfolgen, ist aber aus psychoonkologische Überlegungen sowie zur Optimierung der symptomatischen Therapie häufig sinnvoll. Dies betrifft sowohl Patienten nach Resektion als auch rein palliativ behandelte Patienten. Es existieren keine kontrollierten Untersuchungen, die einen Einfluss auf die Prognose gezeigt haben. Ein Abklärungsbedarf ergibt sich aus Anamnese und klinischer Untersuchung, aber nur, wenn eine therapeutische Konsequenz erwartet werden kann. ▲

Kaspar Z'graggen

Berner Viszeralchirurgie Klinik
Beau-Site Hirslanden
Schänzlihalde 11
3000 Bern 25
E-Mail: Kaspar.zgraggen@hirslanden.ch

Ruggiero Biral

Pathologie Länggasse Bern, 3012 Bern

Christine Thürig

Christoph Gwerder

Thomas Furrer

Tumorzentrum Hirslanden Bern, 3000 Bern 25

Quellen:

1. Warshaw AL, et al.: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455.
2. Gudjonsson B.: Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284.
3. Manabe T, et al.: Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989; 64: 1132.
4. Neoptolemos JP, et al.: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576.
5. National Cancer Institute Bethesda. Annual Cancer Statistics Review 1973-1988. NIH publication No 91-2789, 1991.
6. Doll R, et al.: Mortality in relation to smoking. 40 years' observation on male british doctors. *Brit Med J* 1994; 309: 901-911.
7. Howe GR, et al.: Cigarette smoking and Cancer of the pancreas: evidence from a population based-control-study in Toronto Canada. *Int J cancer* 1991; 47: 323-328.
8. Lowenfels AB, et al.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-1437.
9. Falk RT, et al.: Occupation and pancreatic cancer risk in Louisiana. *Am J Intern Med* 1990; 18: 565-576.
10. Silverman DT, et al.: Alcohol and pancreatic cancer in blacks and whites in the United States. *Cancer Res* 1995; 55: 4899-4905.
11. Ogawa Y, et al.: A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002 May 1; 94(9): 2344-2349.
12. Hollerbach S, et al.: Die Pankreasraumforderung: Diagnostik und endoskopische Therapiemöglichkeiten. *Dtsch Med. Wochenschr* 2001; 126 (Suppl. 2); 126-135.
13. Bissig KD, et al.: Der unklare Pankreastumor: Wann stentent, wann operieren? *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 126 (Suppl 2): 107-114.
14. Gress FG, et al.: Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: A large single center experience. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 786-791.
15. Ho CL, et al.: FDG-PET evaluation of indeterminate pancreatic masses. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 363-369.
16. Hennig R, et al.: Staging laparoscopy and its indications in pancreatic cancer patients. *Dig Surg* 2002; 19(6): 484-488.
17. Birkmeyer JD, et al.: Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128.
18. Büchler MW, et al.: Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000; 87: 883.
19. Sohn TA, et al.: Resected adenocarcinoma of the pancreas - 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 567.
20. Trede M, et al.: Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211: 447.
21. Cameron JL, et al.: One hundred and forty-five consecutive pancreatoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217: 404.
22. Fernandez-del Castillo C, et al.: Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995; 130: 295.
23. Yeo CJ, et al.: Six hundred fifty consecutive pancreatoduodenectomies in the 1990s. Pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226: 248.
24. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K.: Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003 Dec; 138(12): 1310-1315.
25. Allema JH, et al.: Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1994; 81: 1642.
26. Fuhrman GM, et al.: Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric portal vein confluence. *Pancreatic Tumor Study Group. Ann Surg* 1996; 223: 154.
27. Harrison LE, et al.: Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contradiction for resection? *Ann Surg* 1996; 224: 342.
28. Ishikawa O, et al.: Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreatic cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992; 215: 231.
29. Launois B, et al.: Who benefits from portal vein resection during pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer? *World J Surg* 1999; 23: 926.
30. Nakao A, et al.: Clinical significance of portal vein invasion by pancreatic head carcinoma. *Surgery* 1995; 117: 50.
31. Huang JJ, et al.: Quality of life and outcomes after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 2000; 231: 890.
32. Neoptolemos JP et al. Ergänzung.
33. Nukui Y, et al.: Interferon-based chemoradiation therapy improves survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000; 179: 367.
34. Picozzi VJ, et al.: Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreatoduodenectomy for pancreatic carcinoma. *Am J Surg* 2003; 185: 476.
35. Knaebel HP, et al.: Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2005 Apr 12; 5(1): 37.
36. Bajetta E, et al.: Chemoradiotherapy as preoperative treatment in locally advanced unresectable pancreatic cancer patients: Results of feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 285.
37. Pingpank JF, et al.: Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarci-

noma of the head of the pancreas. *J Gastrointest surg* 2001; 5: 121.

38. Burris HA, et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer; a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2043.

39. Berlin JD, et al.: 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with urouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(15): 3270–3275.

40. Heinemann V, et al.: A phase III trial comparing Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2003; Vol. 22: Abstract 1003.

41. Herrmann R, et al.: Gemcitabine (G) plus Capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; Vol. 23: Abstract LBA4010.

42. Li C, Chao Y.: A prospective randomized trial of gemcitabine alone or gemcitabine + cisplatin in the treatment

of metastatic pancreatic cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22: Abstract 4144.

43. Louvet C, et al.: Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(15): 3509–3516.

44. O'Reilly E, et al.: A randomized phase III trial of DX-8951f (exatecan mesylate; DX) and gemcitabine (GEM) vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer (APC). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; Vol. 23, issue 14S: Abstract 4006.

45. Oettle H, et al.: A phase III trial of pemetrexed plus Gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Annals of Oncology* 2005; 16: 1639–1645.

46. Reni M, et al.: Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, urouracil, and Gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology* 2005; 6(6): 369–376.

47. Riess H, et al.: A Randomised, Prospective, Multicenter, Phase III Trial of Gemcitabine, 5-Fluorouracil (5-FU), Folinic Acid vs. Gemcitabine alone in Patients with Advanced Pan-

creatic Cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2005; Vol. 23: Abstract LBA4009.

48. Stathopoulos G, et al.: A randomized phase III study of Irinotecan/gemcitabine combination versus gemcitabine in patients with advanced/metastatic pancreatic cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; Vol. 23: Abstract 4106.

49. Mancuso A, et al.: Current therapies and advances in the treatment of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Jun; 58(3): 231–241.

50. Yip D, et al.: Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer (Review) *The Cochrane Library* 2006, Issue 3.

51. Wagner, M. et al.: Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2004; 91(5): 586–594.

52. Bramhall SR, et al.: 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 15; 87(2): 161–167.

Prisma

Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

Unterstützung für Patienten, Angehörige, Grundversorger

Wichtige, gut verständliche Infos von Experten und konkrete Unterstützung für Pankreas-tumor-Betroffene sowie für Patienten mit gutartigen Pankreaserkrankungen bieten die Website der Schweizer Selbsthilfegruppe für Pankreaserkrankungen SSP sowie die des Europäischen Pankreas-Zentrums in Heidelberg.

Schweizer Selbsthilfegruppe für Pankreaserkrankungen (SSP)

Der Schweizer Verein SSP hat sich zum Ziel gesetzt, Patientinnen und Patienten mit Pankreaserkrankungen in allen mit der Krankheit zusammenhängenden Fragen zu unterstützen. Seine Aktivitäten:

- ▲ Bereitstellen von Broschüren und Faltsblättern, die über die wichtigsten Fragen der Pankreaserkrankungen und damit verbundene Angelegenheiten informieren.
- ▲ Betreiben einer Homepage, um einer breiten Öffentlichkeit und den Mitgliedern eine Plattform zu bieten, wo Informationen geholt und Kontakte gepflegt werden können.
- ▲ Veranstaltung regelmässiger Zusammenkünfte, um den Dialog unter den Mitgliedern zu fördern und um den Gedankenaustausch mit Fachkräften aus Medizin, Ernährungsberatung, Pharmaindustrie und anderen Gebieten zu ermöglichen.

Auf der Website www.pancreas-help.com finden Interessierte detaillierte Informationen über Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse sowie Links für die gezielte Kontaktaufnahme via E-Mail oder Telefon.

Ansprechpartner:

Conrad Rytz

Präsident Schweizer Selbsthilfegruppe für Pankreaserkrankungen SSP

Chemin du Chêne 10, 1260 Nyon

Tél. 022-361 55 92

E-Mail: conrad.rytz@swissonline.ch

Für Ernährungsfragen/die Vermittlung einer Ernährungsberatung:

Anna Barbara Sterchi

Ernährungsberatung, Inselspital, 3010 Bern

E-Mail: anna.barbara.sterchi@insel.ch

Europäisches Pankreas-Zentrum

Weitere Informationen und Angebote, vor allem aber für Patienten in Deutschland, bietet das Europäische Pankreas-Zentrum mit Sitz an der Universitätsklinik Heidelberg. Das Kompetenzzentrum für Pankreasspezialisten und zugleich das grösste Pankreaszentrum in Deutschland bietet neben Angeboten für den Expertenaustausch eine gezielte Beratung für Patienten und Angehörige. Unter der Website www.pankreasinfo.com finden Interessierte zahlreiche Infos über Krankheit,

Untersuchungsverfahren und Therapien (teilweise identische Texte auf der Website der SSP), und zwar auf Deutsch, Englisch, Italienisch, Französisch und Russisch.

Besonders hinzuweisen ist auf die reichhaltig illustrierte, 56-seitige **Patientenbroschüre «Bauchspeicheldrüsenerkrankungen»**, welche von den Heidelberger Pankreasexperten verfasst wurde. Die Publikation enthält gut verständliche und detaillierte Informationen über Bauchspeicheldrüsentumoren, chronische und akute Pankreatitis. Die Broschüre sowie weitere Materialien, einschliesslich Video, können von der Homepage heruntergeladen werden. Die Broschüre kann auch per Post kostenlos bezogen werden über:

Europäisches Pankreas-Zentrum

Chirurgische Universitätsklinik

Allgemeine, Viszerale, Unfallchirurgie und Poliklinik

Im Neuenheimer Feld 110

D-69120 Heidelberg

Tel. 0049-700-726 27 327

(Dr. med. Reinhard Singer)

▲
hir