

# Das Pankreaskarzinom

## Inzidenz, Pathologie, Diagnostik und Therapie

Das Pankreaskarzinom ist der zweithäufigste maligne Tumor des Gastrointestinaltraktes und gehört zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Aufgrund der aggressiven Tumorbiologie und fehlender Frühsymptome beträgt die Mortalität annähernd 100% (1). Im Folgenden werden von interdisziplinärer Seite die Diagnostik und die derzeitigen Therapieoptionen dargestellt.

STEFAN HEINRICH<sup>1</sup>, GRIT RICHARTZ<sup>2</sup>, STEFAN BREITENSTEIN<sup>3</sup>, BERNHARD PESTALOZZI<sup>2</sup>, CHRISTOPH GUBLER<sup>4</sup>



Stefan Heinrich



Grit Richartz



Bernhard Pestalozzi

### Klinik und Tumoren des Pankreas

Die meisten Pankreaskarzinome (80%) entstehen im Pankreaskopf, wo sie aufgrund der Gallengangsobstruktion typischerweise zu einem schmerzlosen Ikterus führen. Zusätzlich auftretende gürtelförmige Oberbauch- oder Rückenschmerzen deuten auf eine Infiltration retroperitonealer Nervenplexus hin. Durch eine lokale Kompression eines Tumors im Pankreaskopf kann zusätzlich zur biliären eine intestinale Obstruktion hinzukommen, die sich durch rezidivierendes Erbrechen zeigt. Karzinome des Pankreasschwanzes fallen aufgrund der Lage nicht durch einen schmerzlosen Ikterus, sondern durch Rückenschmerzen, intestinale Obstruktion oder Symptome der Metastasierung auf (2).

Von diesem klassischen Pankreaskarzinom sind seltene maligne Tumoren des Pankreas zu unterscheiden, die eine meist bessere Prognose aufweisen:

Das *Azinuszellkarzinom* ist ein sehr seltener maligner Tumor des Pankreas, der histologisch häufig einem Mischtyp aus Adenokarzinom und neuroendokrinen Tumor entspricht. Die Prognose dieses malignen Tumors ist besser als die des duktales Adenokarzinoms mit einem medianen Überleben von 36 Monaten nach einer Pankreasresektion, wobei das Gesamtkollektiv ein medianes Überleben von 19 Monaten aufweist (3).

Häufiger kommen maligne zystische Tumoren des Pankreas vor, zu denen neben den *muzinösen Zystadenokarzinomen* mit schlechter Prognose die Karzinome in einer intraduktal-muzinösen Neoplasie (IPMN) zählen. Diese *IPMN-Karzinome* entstehen hauptsächlich aus einer Main-duct-IPMN (4); das mediane Überleben von Patienten mit IPMN-Karzinom ist ebenfalls deutlich besser als das von Patienten mit duktalem Adenokarzinom (5). Da man in grossen Kollektiven bei 70% der resezierten Main-duct-IPMN maligne Befunde dokumentiert hat (4), gilt dieser zys-

tische Tumor als Präkazerose und stellt auch bei Fehlen eines Malignitätsnachweises eine Operationsindikation dar.

In der Literatur werden zudem die *ampullären Karzinome* historisch als eigene histologische Entität mit deutlich besserer Prognose geführt. Dabei scheint jedoch nach neueren Untersuchungen weniger die Lokalisation in der Ampulle als vielmehr die histologische Subklassifizierung in intestinalen und pankreatobiliären Typ prognoseentscheidend zu sein: Während intestinal differenzierte Karzinome der Ampulle biologisch und prognostisch einem Kolonkarzinom ähneln, zeigen pankreatobiliär differenzierte Karzinome eine Biologie ähnlich dem duktales Pankreaskarzinom (6).

In der folgenden Übersichtsarbeit beziehen wir uns ausschliesslich auf das *duktales Adenokarzinom*.

### Diagnostik und Staging

In der Diagnostik des Pankreaskarzinoms wird häufig primär die Sonografie eingesetzt, da sie ubiquitär verfügbar ist. Zur Beurteilung der Resektabilität gilt jedoch die *Computertomografie (CT)* des Thorax und des Abdomens als Standarduntersuchung, da sie zur Beurteilung der lokalen Resektabilität und zum Ausschluss einer möglichen Metastasierung in Leber, Lunge oder Knochen geeignet ist (*Abbildung 1*) (2).

Während die *Magnetresonanztomografie (MRT)* der CT in der Beurteilung der lokalen Resektabilität wahrscheinlich gleichwertig ist, gilt sie der CT hinsichtlich der Diagnose von Lebermetastasen als überlegen. Da das Untersuchungsgebiet der MRT jedoch sehr beschränkt ist und sie zum Ausschluss beispielsweise von Lungenmetastasen nicht geeignet ist, bleibt die MRT in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms jedoch Sonderfällen vorbehalten.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass der Zusatz einer *Positronen-Emissions-Tomografie (PET)* zur Computertomografie (*PET/CT*) das Staging des Pan-

kreaskarzinoms signifikant verbessert (7). Da durch die PET/CT den Patienten mit zuvor unentdeckten Metastasen eine Pankreasresektion erspart wird, hat sich die PET/CT als kosteneffektives Verfahren bewährt. Die Kosten dieser Untersuchung werden von den schweizerischen Krankenkassen übernommen (7).

Allerdings kann keine der genannten Untersuchungen eine Peritonealkarzinose oder kleine Lebermetastasen sicher ausschliessen. Aus diesem Grund kann in Einzelfällen eine diagnostische Laparoskopie sinnvoll sein.

Die oben genannten Schnittbilduntersuchungen sind für das Staging des Pankreaskarzinoms unabdingbar. Nicht selten können allerdings kleinere Tumoren (< 1 cm) erst in der Endosonografie (EUS) eindeutig identifiziert werden. Auch die Beziehung zur A. mesenterica superior (AMS) und zur Pfortader kann mit hoher Auflösung visualisiert werden (Abbildung 2).

Zudem bietet die Endosonografie die Möglichkeit der EUS-gesteuerten Punktion, die am Universitätsspital Zürich nur noch mit «On-Site-Zytologie» erfolgt; das heisst, das gewonnene Material wird direkt ausgestrichen, gefärbt und vor Ort von erfahrenen Zytopathologen beurteilt. Erst bei technisch und diagnostisch ausreichendem Material wird die Untersuchung beendet; bis zu 10 Punktionen können hierfür notwendig sein. Am USZ gehört die EUS-gesteuerte Punktion standardmässig zur Abklärung von Pankreasraumforderungen. Sie ist hilfreich in der Diagnostik möglicher therapierelevanter Differenzialdiagnosen (Azinuszellkarzinom, neuroendokriner Tumor, zystischer Tumor, Tuberkulose, Autoimmunpankreatitis, etc.), führt äusserst selten zu «Tumor-Seeding» und hat eine sehr geringe Komplikationsrate (8). Zudem sind der EUS-gesteuerten Punktion neben dem Pankreastumor auch die Lymphknotenstationen (z.B. am Truncus coeliacus) gut zugänglich, sodass lymphatische Fernmetastasen diagnostiziert werden können (s.u.). Nicht selten muss jedoch in Abwesenheit von potenziellen Fernmetastasen aufgrund (falsch-)negativer Vorabklärungen bei entsprechender Klinik (schmerzloser Ikterus, «double-duct sign» etc.) eine Resektion ohne affirmative Diagnose durchgeführt werden.

Der diagnostische Stellenwert der endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatikografie (ERCP) ist heutzutage gering. Ist die Lokalisation eines Tumors innerhalb der distalen Gallenwege unklar, kann in speziellen Fällen eine direkte Cholangioskopie via ERC («Mother-Baby») die Beurteilung für die Operationsplanung erleichtern.

Wird ein Tumor als irresektabel eingestuft, wird üblicherweise vor Beginn einer palliativen Chemotherapie eine histologische Sicherung des Tumors gefordert. Idealerweise sollte bei Irresektabilität aufgrund einer Fernmetastasierung diese histologische Sicherung aus einer Metastasen-suspekten Läsion, bei lokaler Irresektabilität aus dem Primärtumor erfolgen.

### Resektabilität

Fernmetastasen in beispielsweise Lunge, Leber, Peritoneum oder Knochen gelten als Kontraindikation für eine Whipple-Operation. Im Gegensatz dazu gelten regionale Lymphknotenmetastasen nicht als eine Kontraindikation für eine Resektion, wobei Metastasen in den interaortokavalen oder paraaortalen Lymphknoten gemäss aktueller TNM-Klassifikation als Fernmetastasen gelten (9).

Obwohl eine Infiltration der Pfortader im Rahmen der Gefässinvasion einen negativen Prognosefaktor darstellt, kann eine Pfortaderresektion bei entsprechender technischer Expertise ohne zusätzliche Morbidität durchgeführt werden (10). Der Ersatz der AMS hingegen birgt eine signifikante Morbidität und sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. Aus diesem Grund gilt die Infiltration der AMS (Abbildung 1) oder des Truncus coeliacus als Kontraindikation für eine Pankreaskopfresektion (2, 10).

Da es keine endoskopische Palliation eines irresektablen Pankreasschwanzkarzinoms gibt, werden diese häufig auch unter palliativen Gesichtspunkten reseziert. Hierzu kann die Resektion von Magenteilen oder des Kolons notwendig sein. Eine Infiltration des Truncus coeliacus oder der AMS gilt jedoch auch hier als Kontraindikation.

### Kurative Therapie

Erscheint der Primärtumor resektabel (s.u.), erfolgt die Therapie des Pankreas-



Abbildung 1: Das CT-Abdomen zeigt die Infiltration (rote Pfeile) der A. mesenterica superior (ams) durch das Karzinom im Pankreaskopf: die Fettlamelle um die Arterie ist dorsal komplett aufgehoben.

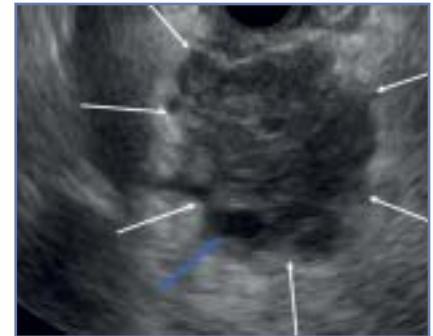


Abbildung 2: Die Endosonografie zeigt einen scharf begrenzten echoarmen Tumor (weisse Pfeile) im Pankreaskopf, der Kontakt zur Pfortader (blauer Pfeil) hat.

karzinoms prinzipiell mit einer kurativen Zielsetzung, wobei der zentrale Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes die Resektion des Tumors ist. Eine präoperative Stentimplantation via ERCP zur Behandlung der Cholestase sollte aufgrund der Morbidität des Eingriffes nicht erfolgen, sofern keine Cholangitis vorliegt (11). Zur Resektion eines Tumors im Pankreaskopf ist eine partielle Duodeno-Pankreatektomie (Whipple-OP) notwendig, die entweder klassisch unter Mitnahme des distalen Magens oder pyloruserhaltend erfolgen kann. Trotz des theoretischen Vorteils eines Pyloruserhaltes zeigen Studien keinen funktionellen Vorteil einer pyloruserhaltenden Resektion bei gleicher Morbidität, Mortalität und Lebensqualität beider Verfahren (12).

Tumoren des Pankreasschwanzes werden über eine En-bloc-Resektion des Pankreasschwanzes unter Mitnahme der Milz operiert. Die Splenektomie erfolgt aus onkologischen Gründen, da Karzinome des Pankreasschwanzes häufig die Milzvene infiltrieren und zudem eine komplette Lymphadenektomie notwendig ist. Nur in Ausnahmefällen ist eine totale Pankreatektomie notwendig. Durch Verbesserungen der perioperativen Therapie und der Behandlung von

chirurgischen Komplikationen konnte die Mortalität von Pankreasresektionen an spezialisierten Zentren trotz der weiterhin hohen Morbidität auf weit unter 5% gesenkt werden (13–14). Diese operative Morbidität umfasst bei der Pankreas-Chirurgie neben den allgemeinen Komplikationsmöglichkeiten einige spezifische Komplikationen:

Eine Pankreasfistel tritt in zirka 20% der Fälle unabhängig vom Resektionstyp auf. Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Pankreasfistel ist ein hoher Fettgehalt des Pankreas, während eine Pankreasfibrose (z.B. chronische Pankreatitis) mit einem sehr niedrigen Risiko behaftet ist (15). Häufig sind derartige Fisteln asymptomatisch und heilen spontan aus. Eine solche Fistel kann aber auch ein septisches Zustandsbild auslösen oder zu lebensbedrohlichen Arrosionsblutungen aus mesenterialen Arterien führen (16). Das Ausheilen der Pankreasfistel kann im Einzelfall mehrere Wochen oder Monate dauern.

### Adjuvante Therapie

Trotz dieser Verbesserungen im perioperativen Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom bleibt das mediane Überleben nach alleiniger Resektion des Tumors mit 12 Monaten sehr schlecht (17–18).

Um diese Ergebnisse zu verbessern, wurden in den vergangenen Jahrzehnten mehrere multizentrische Studien durchgeführt. Aufgrund ermutigender initialer Ergebnisse einer Studie der Gastro-Intestinal Tumor Study Group (GITSG) in den USA gilt die adjuvante Radiochemotherapie in den USA als Standardtherapie des resezierten Pankreaskarzinoms (19). In Europa konnte sich diese Therapie jedoch nicht als Standard durchsetzen, nachdem diese Therapie in zwei europäischen Studien keinen Überlebensvorteil erzielen konnte (20–21).

In Europa hat sich in den vergangenen Jahren die adjuvante Chemotherapie zum Standard des resezierten Pankreaskarzinoms entwickelt, da sie in mehreren randomisierten Studien zu einer Überlebensverbesserung führte (21, 22). In der Studie der European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) hatten Patienten nach einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil ein signifikant längeres Gesamtüberleben als solche,

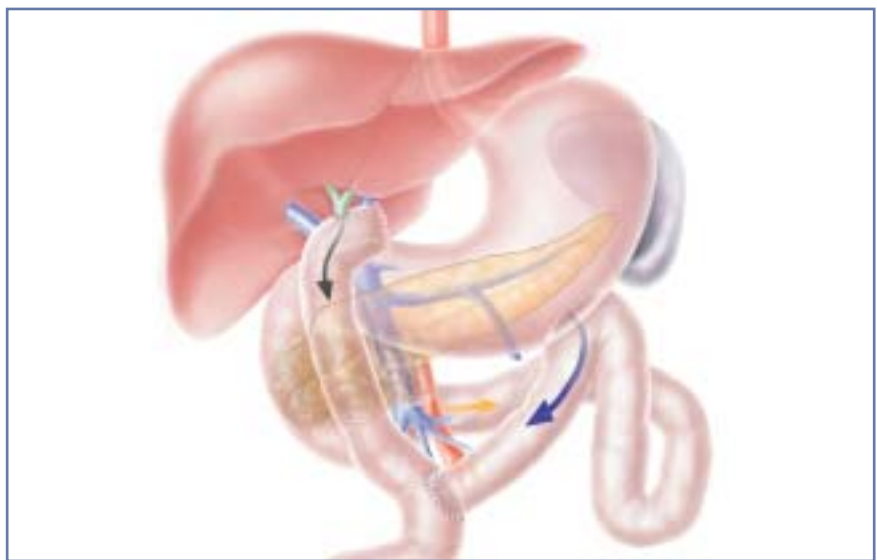


Abbildung 3: Chirurgische Palliation durch einen «Doppel-Bypass» mit bilio-digestiver und gastro-enterischer Anastomose.

die diese nicht erhielten (20,1 vs. 15,5 Monate,  $p = 0,009$ ) (21). In der CONKO-Studie resultierte eine sechsmonatige adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin in einer Verdoppelung (6,9 vs. 13,4 Monate,  $p < 0,001$ ) des rezidivfreien Überlebens (22) und einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (20 vs. 22 Monate,  $p = 0,005$ ) (22, 23). Diese Ergebnisse der adjuvanten Therapie wurden nun auch durch eine randomisierte Studie aus Japan bestätigt, in der Patienten nach einer Whipple-Operation eine dreimonatige Chemotherapie mit Gemcitabin erhielten (24). Auch in dieser Studie bewirkte die adjuvante Chemotherapie ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben (11,4 vs. 5 Monate,  $p = 0,01$ ). Der fehlende Unterschied im Gesamtüberleben (22,3 vs. 18,4 Monate,  $p = 0,19$ ) ist vermutlich auf die geringe Patientenzahl ( $n = 118$ ) zurückzuführen. Aufgrund dieser Studienergebnisse hat sich eine sechsmonatige adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin nach Resektion eines Pankreaskarzinoms als Standardtherapie weitgehend durchgesetzt. In einer aktuellen Multizenterstudie war die adjuvante Therapie mit Gemcitabin einer 5-FU/Folinsäure-Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens allerdings nicht überlegen (25).

### Neoadjuvante (präoperative) Therapie

Nachteil der adjuvanten Chemotherapie ist, dass ein signifikanter Anteil der Patienten diese Therapie aufgrund der hohen chirurgischen Morbidität nicht erhalten kann. Obwohl dieser Effekt in den ESPAC- und CONKO-Studien nicht untersucht wurde, erscheint das einge-

schlossene Patientenkollektiv dieser Studien positiv selektioniert zu sein, da das mediane Überleben der unbehandelten Kontrollgruppe 16,9 (ESPAC) und 20,2 Monate (CONKO) betrug. Aus der EORTC-Studie und mehreren Datenbankanalysen ist bekannt, dass über 25% der Patienten keine adjuvante Therapie erhalten können (20, 26, 27).

Eine neoadjuvante (präoperative) Therapie können alle Patienten unabhängig vom Verlauf der Operation erhalten. Ähnlich wie bei anderen GI-Karzinomen wurden auch schon verschiedene neoadjuvante Therapien in Phase-II-Studien untersucht. Die meisten dieser Studien basierten auf Radio-/Chemotherapie-Konzepten, die die Machbarkeit dieser Therapieform belegen. Obwohl eine Radio-/Chemotherapie ein hohes histologisches Tumoransprechen bewirkt, scheint das Gesamtüberleben durch diese lokalen Therapiekonzepte unbeeinflusst (28). Die neoadjuvante systemische Chemotherapie wurde bisher nur in sehr wenigen Studien untersucht, die die Sicherheit dieses Konzeptes belegen. Gemäss einer randomisierten Phase-II-Studie ist eine kombinierte neoadjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin (GemCis) einer Gemcitabinmonotherapie hinsichtlich der Resektabilität überlegen (29). Am Universitätsspital Zürich wurde eine prospektive Phase-II-Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie des resektablen Pankreaskarzinoms durchgeführt. Diese zwei-monatige GemCis-Therapie bewirkte ein deutliches histologisches Ansprechen bei einem medianen Überleben von 26,5 Monaten (30). Zudem verbesserte sich unter der neoadjuvanten Chemotherapie der Ernährungszustand der Patienten, die zu

einem grossen Teil aufgrund der biliären Obstruktion mangelernährt sind (31). Die Morbidität der Whipple-Operation nach einer solchen Chemotherapie erscheint keinesfalls erhöht zu sein (30).

### Palliative Therapie

Die palliative Therapie des Pankreaskarzinoms ist die Domäne der systemischen Chemotherapie. Zudem sind aber auch häufig endoskopische oder chirurgische Interventionen notwendig. Eine Gallengangsobstruktion kann durch eine endoskopische Stenteinlage behoben werden. Nicht selten kommt es im Krankheitsverlauf der Patienten zu einem Verschluss eines solchen Stents. Neben einem Stentwechsel kann hier eine lokale Radiofrequenzablation im Gallengang kurzfristig Linderung bringen.

Eine durch das lokale Tumorwachstum auftretende Duodenalstenose kann ebenfalls durch einen Stent kurzfristig überbrückt werden. Hierzu können nicht-beschichtete Duodenalstents bis 12 cm Länge schnell und nachhaltig Abhilfe bringen. Im Fall eines erneuten Zuwachsens dieses Stents ist eine Verlängerung nach proximal oder distal (Stent-in-Stent) häufig erfolgreich. Dieses Verfahren kann im Einzelfall eine gute Alternative zur chirurgischen Therapie sein, die durch einen *Doppel-Bypass* ebenfalls eine exzellente Palliation erreicht (Abbildung 3) (32). Die Verfahrenswahl sollte in jedem Fall interdisziplinär in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und der individuellen Prognose des Patienten erfolgen. Ergibt sich im Rahmen einer chirurgischen Exploration eines Pankreaskarzinoms eine Kontraindikation für die geplante Whipple-Operation, sollte in jedem Fall ein solcher «Doppel-Bypass» angelegt werden (33). Dieser Eingriff ist in erfahrenen Zentren mit einer geringen Morbidität und Mortalität durchführbar (32, 33).

### Erstlinientherapie

Seit den Neunzigerjahren gilt Gemcitabin als Standardchemotherapie in der ersten Linie (34). Seither haben viele Phase-III-Studien versucht, diese Resultate zu verbessern. Die Kombination von Gemcitabin mit einem Platin war nicht mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden, weder in Kombination mit Cisplatin (35, 36) noch mit Oxaliplatin

(37). Auch Gemcitabin plus Capecitabin konnten in einer Phase-III-Studie (38) das Überleben der Gesamtpopulation nicht signifikant verlängern, jedoch war das Gesamtüberleben signifikant besser in der Subgruppe der Patienten mit gutem Performancestatus. Daher kann die Kombination von Gemcitabin mit Capecitabin als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms als Alternative zur Monotherapie angesehen werden (38–41). Eine Schweizer Phase-I/II-Studie konnte mit der Kombination von Gemcitabin, Oxaliplatin und Capecitabin (GEMOXEL) eine partielle Remission bei 41% und zudem eine Krankheitsstabilisierung bei 37% erreichen (PFS 4,3 Monate, OS 7,8 Monate) (39).

Kombinationen von Gemcitabin mit Biologika waren ebenfalls wenig erfolgreich. In einer Phase-III-Studie war das Gesamtüberleben für Erlotinib plus Gemcitabin zwar besser als das der Gemcitabinmonotherapie. Diese Therapie erscheint uns jedoch nicht empfehlenswert, da der Überlebensvorteil von nur zehn Tagen die hohen Kosten und Toxizität nicht rechtfertigt (42). Auch für die monoklonalen Antikörper Bevacizumab wie für Cetuximab konnten Phase-III-Studien keinen Vorteil in der Kombination mit Gemcitabin erbringen (43, 44).

Auf diesem ernüchternden Hintergrund von 15 Jahren fraglichen Fortschritts brachte die Erstpräsentation der französischen ACCORD-11-Studie am ASCO-Jahresmeeting 2010 neue Hoffnung: 342 Patienten mit gutem Performancestatus und normalem Bilirubinwert wurden in der Erstlinienbehandlung mit Gemcitabin versus FOLFIRINOX (Oxaliplatin, Leucovorin, Irinotecan, 5-FU) verglichen, wobei 88% dieser Patienten bereits Lebermetastasen hatten (45). FOLFIRINOX erreichte bei 31% eine partielle Remission (9,4% mit Gemcitabin), und bei insgesamt 70,2% wurde ein Fortschreiten verhindert (NC+PR+CR, 50,9% mit Gemcitabin). Auch das progressionsfreie Überleben (PFS) mit 6,4 gegenüber 3,3 Monaten und das Gesamtüberleben mit 11,1 gegenüber 6,8 Monaten waren in der FOLFIRINOX-Gruppe signifikant verlängert. Allerdings traten unter FOLFIRINOX erwartungsgemäss deutlich mehr Grad-3- bis -4-Toxizitäten auf: Zu diesen

gehörten Thrombopenie in 9,2% versus 2,4%; febrile Neutropenie in 5,4% versus 0,6%, Alopezie in 11,4% versus 0,6%, periphere Neuropathie in 9% versus 0%, Übelkeit in 15,6% versus 6,3%, Erbrechen in 14,5% versus 4,7%, Diarrhö in 12,3 versus 1,6% und Fatigue in 24% versus 14,3%. FOLFIRINOX ist somit die erste Chemotherapie, die deutlich wirksamer ist als eine Gemcitabinmonotherapie. Unseres Erachtens kann FOLFIRINOX als Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms bei Patienten mit gutem PS (0–1) und normalem Bilirubinwert als neuer Standard gelten (45).

Gelingt es, durch ein Ansprechen auf eine (Radio-)Chemotherapie im nicht-metastasierten Stadium den Tumor so weit zu verkleinern, dass er resektabel erscheint, sollte eine Reevaluation hinsichtlich einer Resektion in Erwägung gezogen werden.

### Zweitlinientherapie

Die Wahl der Zweitlinien- richtet sich nach der Erstlinientherapie und ihrem Erfolg. So wird man bei Progression nach FOLFIRINOX eine Gemcitabin-basierte Therapie wählen. Bei Progression nach Gemcitabin kommt eine Behandlung mit Oxaliplatin/5-FU-basierter Therapie infrage. In einer deutschen randomisierten Phase-III-Studie an 168 Patienten ergab sich ein Vorteil im progressionsfreien Überleben von 13 versus 9 Wochen für die Kombination aus Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure (OFF) gegenüber 5-FU/Folinsäure (FF). Auch das Gesamtüberleben war im OFF-Arm signifikant länger (CONKO 003) (46, 47).

### Fazit

Resektable Pankreaskarzinome sollten in Zentren mit entsprechender Expertise operiert werden. Präoperativ ist eine zytologische Bestätigung des Karzinoms erwünscht, jedoch nicht zwingend notwendig. Liegt keine Cholangitis vor, sollte präoperativ keine ERCP erfolgen. Nach einer erfolgreichen Operation gilt derzeit die adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin als Standardtherapie. Eine neoadjuvante Chemotherapie hat viele theoretische Vorteile, sollte jedoch derzeit nicht ausserhalb von klinischen Studien durchgeführt werden. Das Universitätsspital Zürich leitet eine multizentrische randomisierte Studie (NEOPAC),

die die Wertigkeit dieser neoadjuvanten Chemotherapie beim resektablen Pankreaskarzinom untersucht. Welche Bedeutung die adjuvante Radiotherapie neben der Chemotherapie haben soll, kann hoffentlich eine grosse transatlantische Studie beantworten, welche alleinige Chemotherapie (Gemcitabin) mit einer Kombination dieser Therapie plus Radiochemotherapie vergleicht.

Ist eine Resektion des Tumors nicht möglich, sollte das optimale Regime für den Betroffenen im Rahmen einer interdisziplinären Diskussion festgelegt werden. Die effektivste Chemotherapie ist die FOLFIRINOX-Therapie, die bei gutem Allgemeinzustand eingesetzt werden sollte. Bei schlechtem Allgemeinzustand bietet sich weiterhin eine Gemcitabintherapie an. Derzeit werden zudem neue Substanzen, wie etwa mTOR-Inhibitoren (Everolimus) (34) oder monoklonale Antikörper (IGF-receptor 1 Antagonist AMG 479) oder der «Death Receptor 5-Agonist» (Conatumumab) getestet (35, 36). In Abhängigkeit der Beschwerden und des Allgemeinzustandes der Patienten sollten individuell die zusätzlichen interventionellen oder chirurgischen Optionen diskutiert werden. ▲

**Dr. med. Stefan Heinrich<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Klinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie (Korrespondenzadresse)  
Universitätsklinik Mainz  
D-55118 Mainz  
E-Mail: Stefan.Heinrich@unimedizin-mainz.de

sowie

**Dr. med. Grit Richartz<sup>2</sup>, PD Dr. med. Stefan Breitenstein<sup>3</sup>, Prof. Dr. med. Bernhard C. Pestalozzi<sup>2</sup> und Dr. med. Christoph Gubler<sup>4</sup>**  
<sup>2</sup>Klinik für Onkologie, <sup>3</sup>Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, <sup>4</sup>Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich.

Quellen:

1. Jemal A, Siegel R, et al.: Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008.
2. Li D, Xie K, et al.: Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049–57.
3. Holen KD, Klimstra DS, et al.: Clinical characteristics and outcomes from an institutional series of acinar cell carcinoma of the pancreas and related tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4673–8.
4. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, et al.: Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004; 239: 678–85; discussion 685–7.
5. Poultsides GA, Reddy S, Cameron JL, et al.: Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 2010; 251: 470–6.
6. Heinrich S, Clavien PA.: Ampullary cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 280–5.

7. Heinrich S, Goerres GW, et al.: Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005; 242: 235–43.
8. Voss M, Hammel P, et al.: Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46: 244–9.
9. Greene FL.: TNM staging for malignancies of the digestive tract: 2003 changes and beyond. *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 23–9.
10. Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA.: Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2002; 236: 137–148.
11. van der Gaag NA, Rauws EA, et al.: Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: 129–37.
12. Diener MK, Heukafer C, et al.: Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006053.
13. Birkmeyer JD, Stukel TA, et al.: Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349: 2117–27.
14. Birkmeyer JD, Siewers AE, et al.: Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128–37.
15. Mathur A, Pitt HA, et al.: Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg* 2007; 246: 1058–64.
16. Schafer M, Heinrich S, et al.: Management of delayed major visceral arterial bleeding after pancreatic surgery. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 132–8.
17. Tran KT, Smeenk HG, et al.: Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 738–45.
18. Yeo CJ, Cameron JL, et al.: 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.
19. GITSG-Studiengruppe: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899–903.
20. Klinkenbijl JH, Jeekel J, et al.: 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.
21. Neoptolemos JP, Stocken DD, et al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200–10.
22. Oettle H, Post S, et al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama* 2007; 297: 267–77.
23. Neuhaus P, Riess H, et al.: CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *ASCO* 2008.
24. Ueno H, Kosuge T, et al.: A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 908–15.
25. Neoptolemos JP, Stocken DD, et al.: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *Jama* 2010; 304: 1073–81.
26. Corsini MM, Miller RC, et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975–2005). *J Clin Oncol* 2008; 26: 3511–6.
27. Herman JM, Swartz MJ, et al.: Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3503–10.
28. Evans DB, Rich TA, et al.: Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992; 127: 1335–9.
29. Palmer DH, Stocken DD, et al.: A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2088–96.
30. Heinrich S, Schafer M, et al.: Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg* 2008; 248: 1014–22.
31. Heinrich S, Pestalozzi B, et al.: Prospective phase II trial on neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2526–2531.
32. Nieveen van Dijkum EJ, et al.: Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma. *Br J Surg* 2005; 92: 471–7.
33. Gurusamy KS, et al.: Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD008533.
34. 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: 2403–13.
35. Heinemann V, et al.: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3946–52.
36. Colucci G, et al.: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1645–51.
37. 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. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509–16.
38. Herrmann R, et al.: Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2212–7.
39. Hess V et al.: Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 66–8.
40. Scheithauer W, et al.: 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.
41. Cunningham D, et al.: Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5513–8.
42. Moore MJ, et al.: 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: 1960–06.
43. Kindler HL, et al.: Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28: 3617–22.
44. Philip PA, et al.: Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3605–10.
45. Conroy T, et al.: Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). *J Clin Oncol* 2010; 28: suppl; abstr. 4010.
46. Pelzer U, et al.: Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. Results of a phase II study. *Onkologie* 2009; 32: 99–102.
47. Pelzer U, et al.: A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncology* 2008; ASCO Annual Meeting Proceedings 4508.
48. Klumpen HJ, et al.: mTOR inhibitor treatment of pancreatic cancer in a patient With Peutz-Jeghers syndrome. *J Clin Oncol* 2011; 29: e150–3.