

## Pankreaskarzinom: Therapie

G. A. Pistorius  
M. K. Schilling

### Pancreatic cancer – treatment

Die vollständige Tumoresektion (R0-Resektion) ist derzeit die einzige therapeutische Modalität mit Aussicht auf Heilung eines Pankreaskarzinoms. Es werden jedoch nicht alle Patienten mit primär resektablen Pankreaskarzinomen der Laparotomie zugeführt, und von den laparotomierten werden wiederum nur ca. 75% der Tumoren reseziert (9). Aktuell wird in der chirurgischen Literatur neben der Wertigkeit der Laparoskopie für die Indikationsstellung auch das Ausmaß der Resektion – pylorus-erhaltend oder magenresezierend – sowie der Umfang der Lymphknotenresektion intensiv diskutiert.

#### Duodenopankreatektomie: pylorus-erhaltend vs. klassisch (inklusive distale Magenresektion)

Während für Pankreaskarzinome mit Infiltration der Pars I des Duodenum die distale Magenresektion gefordert werden muss, gibt es in der Literatur keine Daten, welche einen onkologischen Vorteil der ausgedehnteren Magenresektion bei Pankreaskarzinomen ohne diese Infiltration belegen. Für die meisten Patienten mit Pankreaskarzinomen gilt daher, dass eine pylorus-erhaltende Duodenopankreatektomie aus onkologischer Sicht keine Nachteile mit sich bringt. Auch bezüglich perioperativer Morbidität und Letalität (< 5%) war in retrospektiven Analysen kein Unterschied zwischen einer pylorus-erhaltenden und einer klassischen Duodenopankreatektomie zu finden (7, 22). Die Operationszeiten sind jedoch bei der pylorus-erhaltenden Operation häufig kürzer. Die Lebensqualität bezüglich gastrointestinaler Symptome im postoperativen Verlauf wird kontrovers diskutiert. Sie scheint nach pylorus-erhaltender Resektion langfristig jedoch besser zu sein. Patienten nach pylorus-erhaltender Duodenopankreatektomie klagen jedoch postoperativ häufiger über eine verzögerte Magenentleerung, die gelegentlich zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führt (22).

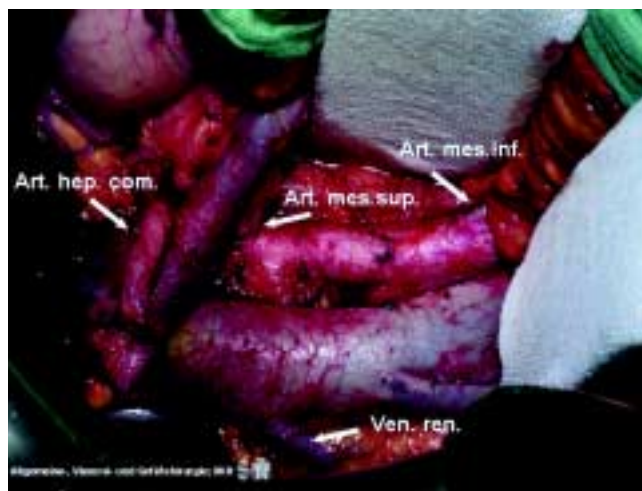


Abb.1 Operationssitus nach partieller Duodenopankreatektomie (Whipple-Operation) mit kompletter auch interaortokavaler Lymphknotendissektion vor der Rekonstruktion.

#### Ausmaß der Lymphadenektomie

Zum Zeitpunkt der klinischen Präsentation haben ca. 50% der Patienten mit Pankreaskarzinomen Lymphknotenmetastasen entlang der Milzarterie, 35% am Pankreasunterrand und 25% entlang des Truncus coeliacus oder interaortokaval. Unter kurativem Anspruch durchgeführte Resektionen beinhalten daher notwendigerweise eine ausgedehnte Lymphadenektomie im Ligamentum hepatoduodenale, entlang des Truncus coeliacus sowie des Pankreasober- und -unterrandes und interaortokaval (**Abb.1**).

#### Institut

Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

#### Korrespondenz

Prof. Dr. med. Martin K. Schilling · Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie  
Universitätskliniken des Saarlandes · 66424 Homburg/Saar · Tel.: 06841/1622605 · Fax: 06841/1622697 ·  
E-Mail: martin.schilling@uniklinik-saarland.de

eingereicht: 7.6.2002 · akzeptiert: 9.9.2002

#### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 2330–2332 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

**kurzgefasst:** Aus onkologischer Sicht ergeben sich für die klassische Duodenopankreatektomie mit distaler Magenresektion (Whipple-Operation) keine Unterschiede im Vergleich zur pyloruserhaltenden Resektion. Langfristig scheint die Lebensqualität hinsichtlich gastrointestinaler Symptome bei Pyloruserhalt besser, postoperativ besteht jedoch eine höhere Rate an Magenentleerungsstörungen.

### Erweiterte Resektionen und palliative Duodenopankreatektomie

Eine tumoröse oder entzündliche Infiltration von Pankreaskarzinomen in die Pfortader lässt sich häufig erst intraoperativ beim Versuch der Untertunnelung des Pankreas auf der Pfortaderachse feststellen. Bei ansonsten gegebener Resektabilität des Tumors stellt sich in diesen Situationen die Frage einer zusätzlichen Pfortaderresektion mit Ersatz durch Venen oder alloplastische Materialien. In der neueren chirurgischen Literatur sind diese zusätzlichen Venenresektionen im Vergleich zur Standardduodenopankreatektomie nicht mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität behaftet (20). Dennoch darf nicht übersehen werden, dass Patienten, bei denen eine Pfortadervenenresektion erforderlich wird, in der Regel Tumoren in den fortgeschrittenen Stadien III und IV haben, so dass auch eine ausgedehnte Resektion in der Regel keine komplette Tumorfreiheit gewähren kann. Neuere neoadjuvante Protokolle können in diesen Fällen möglicherweise ein präoperatives Downstaging von Tumoren erzielen und so Patienten mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen in ein resektables Stadium bringen.

Wie oben erwähnt, hat die Mehrzahl der Patienten mit Pankreaskarzinomen zum Zeitpunkt der Präsentation bereits ein lokal nicht mehr kurables Stadium erreicht. Viele dieser Patienten klagen über symptomatische Magenausgangsstenososen oder Gallengangskompressionen und erfordern für diese Symptomatik eine operative Therapie. Neben den verschiedenen Bypassverfahren (Gastroenterostomie und Hepatikojejunostomie) steht für diese Patienten eine palliative Duodenopankreatektomie zur Verfügung. Da diese in erfahrenen Zentren mit einer Letalität von unter 10% durchgeführt werden kann, scheint es erforderlich, prospektive Studien zur Überprüfung des medianen Überlebens, aber auch der nach endoskopischer Stenteinlage oder Bypass-Operation beschriebenen wiederholten Abflussbehinderungen durchzuführen (12).

**kurzgefasst:** Die tumoröse oder entzündliche Infiltration der Pfortader ist keine prinzipielle Kontraindikation für die Duodenopankreatektomie. Die Resektion mit Gefäßersatz ist gegenüber Standardoperationen nicht mit einer höheren postoperativen Morbidität oder Mortalität behaftet.

### Lebensqualität nach Pankreasresektion

Innerhalb der letzten Jahre wurden mehrere Untersuchungen zur Lebensqualität nach Duodenopankreatektomie veröffentlicht. Verglichen wurden somatische, psychologische und soziale Parameter der Lebensqualität bei pankreatektomierten Patienten im

Vergleich zu Patienten, welche sich einer laparoskopischen Cholezystektomie unterzogen hatten. Es fand sich nur ein marginaler, nicht signifikanter Vorteil für die somatischen und psychologischen Lebensqualitätsparameter bei den cholezystektomierten Patienten bei gleicher sozialer Lebensqualität (14).

### Palliative endoskopische Maßnahmen

Bei erkennbar nicht resektablen Tumoren und fehlender Duodenalstenose besteht eine Indikation zur endoskopischen Stenteinlage, bei gleichzeitiger Magenentleerungsstörung zur Doppelbypass-Operation (Biliodigestive Anastomose und Gastroenterostomie). Liegt die Lebenserwartung über 3 Monaten sollte die Einlage eines Metallgitterstents erwogen werden, anderenfalls werden planmäßige Stentwechsel alle 3 Monate empfohlen (4,21).

### Neoadjuvante, adjuvante, und multimodale Therapiekonzepte

Zum Zeitpunkt der klinischen Präsentation haben bis zu 50% der Pankreaskarziome regionale und ca. 20% entfernte Lymphknotenmetastasen. Zusätzlich haben zwei von drei Patienten (z.T. klinisch okkult) Lebermetastasen und 70% Infiltrationen der nervalen Plexus. Daraus folgt, dass bei nahezu 70% aller Patienten eine alleinige operative Therapie keine Heilung ermöglicht (17,23). Aus diesem biologischen Verhalten der Pankreaskarzinome wurden eine Vielzahl von adjuvanten und neoadjuvanten Therapiekonzepten entwickelt, welche im Folgenden diskutiert werden.

#### Neoadjuvante Therapie

Die Ergebnisse der neoadjuvanten Therapie bei Patienten mit lokal weit fortgeschrittenen Tumoren und primärer Irresektabilität sind bislang eher ernüchternd. Die Quote der Patienten, die durch Radiochemotherapie in eine resektable Situation überführt werden, liegt mit den bisher getesteten Schemata (5-FU basiert) um 15% (2,8). Dass neoadjuvante Konzepte tumorbiologisch dennoch Sinn machen, zeigen Studien in welchen durch eine präoperative Radiochemotherapie die Rate der tumorinfiltrierten Resektionsränder von 44,7% auf 7,5% gesenkt werden konnte (19).

#### Adjuvante Therapie

Einen signifikanten Überlebensvorteil bei postoperativer Radiochemotherapie (40 Gy +5-Fluoruracil [FU]) zeigt die Studie der Gastrointestinal-Tumor-Study-Group, mit einem medianen Überleben von 20 versus 11 Monaten und einem 5-Jahresüberleben von 20% versus 5% für die Therapiegruppe (10). Demgegenüber zeigt die EORCT-Studie mit postoperativer Radiochemotherapie mit 40 Gy und 5-FU keinen Überlebensvorteil (15). Die 4-armige randomisierte Multizenterstudie der European Study Group of Pancreatic Cancer (ESPAC) zeigte im Vergleich von postoperativer Radiochemotherapie (40 Gy und 5-FU), 6-monatiger Chemotherapie (5-FU + Leukoverin), Kombination von postoperativer Radiochemotherapie sowie 6 Zyklen Chemotherapie und deren Kontrollgruppe keinen Vorteil für die Radiochemotherapie, aber einen Überlebensvorteil für die reine Chemotherapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe (19,7 versus 14 Monate). Für die Patienten mit Radiochemotherapie und nachfolgender Chemotherapie ergab sich wiederum kein Überlebensvorteil, so dass in

der Zusammenfassung kein Überlebensvorteil einer adjuvanten Radiochemotherapie gezeigt werden kann (18), es besteht ein Hinweis auf einen Überlebensvorteil durch adjuvante Chemotherapie, wobei hierzu weitere Studien wie die initialisierte ESPAC-3-Studie notwendig sind. Hier wird die Kombination von 5-FU plus Leukoverin mit Gemcitabin bzw. Kontrolle verglichen (11). Für eine regionale adjuvante Chemotherapie bei ausgedehnt radikaler Resektion sowie intraoperative Radiotherapie liegen noch keine ausreichenden Daten vor, Studien hierzu sind aktuell initialisiert (ESPAC-2) (3).

### Palliative Chemotherapie

Ziel der Chemotherapie ist in erster Linie eine Verbesserung der Lebensqualität durch Verzögerung der Tumorprogression und möglichst Tumorrückbildung. Mit allen bisher getesteten Schemata liegt die Regressionsrate jedoch durchweg unter 15%. Eine Vielzahl von Studien (zumeist 5-FU/Folinsäure-basierte Kombinationen) erzielte jedoch eine klinische Besserung insbesondere im Bereich der Schmerzsymptomatik (1).

Neuere Entwicklungen wie das Deoxycytidinanalogon Gemcitabin zeigen im Vergleich zu 5-FU eine deutliche klinische Besserung (24% vs. 4,8%) mit einer Steigerung des 1-Jahresüberlebens von 2% auf 18% (5). Aufgrund der geringen Toxizität von Gemcitabin sind aktuell Kombinationsstudien mit anderen Substanzen wie 5-FU, Epirubicin oder Cisplatin in Gange, ebenso wie Radiochemotherapie-Konzepte unter Einbeziehung von Gemcitabin als Radiosensitizer. Aussagefähige Ergebnisse hierzu liegen noch nicht vor.

### Neue Therapieansätze

Erste experimentelle Daten liegen zur Wirksamkeit des Angiogenese-Inhibitor TNP 470 vor, der in einer hohen Konzentration die Proliferation und Lebensfähigkeit von humanen Pankreas-karzinomzellen hemmen kann und im Tiermodell zu einem geringeren Tumorwachstum und einer niedrigeren Metastasierungsrate führt (13). Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Gabe eines anti-HER2-Antikörpers (Herceptin) da nachgewiesenermaßen das Onkogen HER2/neu in Pankreas-karzinomen überexprimiert ist. Sowohl in vitro als auch in Tierversuchen konnte eine relevante Wachstumshemmung aber nur für HER2/neu exprimierende Zelllinien gezeigt werden (6). Darüber hinaus gibt es erste Versuche mit Stimulation von Lymphoblastenzelllinien durch Vakzinierung zur Induktion einer antigenspezifischen zytotoxischen T-Zell-Antwort in vitro und in vivo (16).

Inwiefern diese experimentellen Ansätze Eingang in die Klinik finden, muss durch zukünftige Studien erarbeitet werden.

**kurzgefasst:** Die neoadjuvante Radiochemotherapie reduziert die Rate tumorinfiltrierter Resektionsränder. Die adjuvante Radiochemotherapie bringt für den Patienten keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie. Die palliative Chemotherapie führt zu einer klinischen Besserung und Erhöhung des 1-Jahresüberlebens.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

### Literatur

- Ahlgren JD. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 653–663
- Bajetta E, DiBartolomeo M, Stani SC et al. Chemoradiotherapy as preoperative treatment in locally advanced unresectable pancreatic cancer patients: Results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 285–289
- Beger HG, Gansauge F, Büchler MW, Link KH. Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: significant reduction in occurrence of liver metastasis. *World J Surg* 1999; 23: 946–949
- Bissig KD, Mayerle J, Lerch MM, Friess H, Büchler MW. Der unklare Pankreastumor: Wann stenten, wann operieren. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126 (Suppl 2); 107–114
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J. 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: 2043–2413
- Büchler P, Reber HA, Büchler MC et al. Therapy for pancreatic cancer with a recombinant humanized Anti-HER2 Antibody (Herceptin). *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 139–146
- DiCarlo V, Zerbi A, Balzano G, Corso V. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional whipple operation. *World J Surg* 1999; 23: 920–925
- DiPetrillo T, Safran H. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1152–1152
- Evans DB. Preoperative chemoradiation for resectable and locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 2–5
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection for pancreas cancer. *Cancer* 1987; 59: 2006–2010
- Ghaneh P, Salvin J, Sutton R, Hartley M, Neoptolemos JP. Adjuvant therapy in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 482–489
- Gouma DJ, van Dijkum EJ, van Geenen RC, van Gulik TM, Obertop H. Are there indications for palliative resection in pancreatic cancer? *World J Surg* 1999; 23: 954–959
- Hotz HG, Reber HA, Hotz B et al. Angiogenesis Inhibitor TNP-470 reduces human pancreatic cancer growth. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 131–138
- Huang JJ, Yeo CJ, Sohn TA et al. Quality of life and outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2000; 231: 890–898
- Klinkenbijl J, Jeekel J, Sahmound T et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1999; 230: 776–784
- Kubuschok B, Schmits R, Hartmann F et al. The use of spontaneous EBV-lymphoblastoid cell lines genetically modified to express tumor antigen as cancer vaccines: Mutated p21 ras oncogene in pancreatic carcinoma as a model. *Hum Gene Ther* 2002; 13: 815–827
- Lüttges J, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Klöppel G. The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Arch Path* 1998; 433: 237–242
- Neoptolemos JP, Kerr DJ, Beger HG et al. ESPAC-1 trial progress report: The European randomized adjuvant study comparing radiochemotherapy, 6 months chemotherapy and combined therapy versus observation in pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58: 570–577
- Pingpank JF, Hoffmann JP, Ross EA et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 121–130
- Shibata C, Kobari M, Tsuchiya T et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric-portal vein resection for adenocarcinoma in pancreas. *World Journal of Surgery* 2001; 25: 1002–1005
- Schulz HJ, Braunschweig U, Schmidt H. Endoskopische Therapie der Gallengangsstenose. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126 (Suppl 2); 136–140
- Wenger FA, Jacobi CA, Haubold K, Zieren HU, Müller JM. Gastrointestinale Lebensqualität nach Duodenopancreatectomie beim Pankreas-karzinom. Vorläufige Ergebnisse einer prospektiv-randomisierten Studie: PD vs PPPD. *Chirurg* 1999; 70: 1454–1459
- Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL et al. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas: Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 217: 144–148