

Aus der Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, Inselspital, Universität Bern, Schweiz

Das pT4-Pankreaskarzinom: Chirurgische und multimodale Behandlung

K. Zgraggen, H. Friess, M. Wagner und M. W. Büchler

Schlüsselwörter: Pankreaskarzinom – chirurgische Therapie – Chemotherapie – Radiotherapie.

Key-words: Pancreatic cancer – surgery – chemotherapy – radiotherapy.

Zusammenfassung: Grundlagen: Die Resektion, unterstützt durch multimodale Therapieschemata, gilt auch beim T4-Pankreaskarzinom als einzige kurative Therapie.

Methodik: Beim T4-Pankreaskarzinom muß häufig ein erweitertes Resektionsverfahren gewählt werden, das eine En-bloc-Entfernung des Tumors erlaubt und heute mit einer niederen Morbidität und Mortalität vorgenommen werden kann. Der Stellenwert der Lymphknotendisektion bei diesen lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen ist nicht geklärt. Die hohe Lokalrezidivrate kann eventuell durch eine radikalere Lymphknotendisektion zusammen mit einer präoperativen, intraoperativen oder postoperativen kombinierten Chemotherapie verbessert werden.

Ergebnisse: Die Ergebnisse multimodaler Therapieschemata zur Behandlung des Pankreaskarzinoms werden vorgestellt und der Stellenwert der einzelnen potentiell kurativen und palliativen Modalitäten diskutiert.

Schlußfolgerungen: Obwohl der Einfluß auf Lokalrezidivraten und Überleben beim T4-Pankreaskarzinom noch nicht geklärt ist, scheint eine multimodale Behandlung bei der Gesamtgruppe der Patienten mit Pankreaskarzinom diesbezüglich bessere Resultate zu erzielen. Diese Resultate werden in Zukunft noch in prospektiv randomisiert durchgeführten Multicenter-Studien geklärt werden.

(Acta Chir. Austriaca 1999;31:17-21)

The pT4-Carcinoma of the Pancreas: Surgical and Multimodal Treatment

Summary: Background: Pancreatic resection and multimodal treatment are today the only potentially curative treatments for patients with T4-pancreatic cancer.

Methods: Extended resections for the tumors can now be carried out with an acceptably low morbidity and mortality. The necessary extent of lymph node dissection in these locally advanced cancers is still under investigation, but local recurrence rates seem to be decreased when aggressive surgical strategies are combined with pre-, intra-, or postoperative chemoradiation.

Results: The results of multimodal treatments for pancreatic cancer are presented in the current review and potentially curative and palliative treatment options discussed.

Conclusions: Although the influence of a combined surgical and chemoradiation treatment seems to improve local recurrence rates and survival in patients with pancreatic cancer, the subgroup of T4-stages has not been properly evaluated. The results of ongoing prospective randomized multicenter studies will determine the importance of the different treatment modalities.

Einführung

Die Resektion ist bei Patienten mit Pankreaskarzinom noch immer das einzige Therapieverfahren mit der Chance auf ein Lang-

zeitüberleben. Moderne diagnostische Verfahren erlauben heute eine präzisere Diagnose des Pankreaskarzinoms und die heute standardisierten Resektionsverfahren beim Pankreas können in spezialisierten Zentren mit äußerst geringer Mortalität von unter 5% (1,9% im eigenen Krankengut) und einer akzeptablen Morbidität durchgeführt werden (1, 17, 63). Trotz dieser Fortschritten kann nur eine Minderheit aller Pankreaskarzinom-Patienten potentiell kurativ operiert werden (37), denn die histologische Aufarbeitung der resezierten Pankreastumoren zeigt auch bei kleinen Karzinomen häufig eine Metastasierung in mitentfernte Lymphknoten und damit ein prognostisch äußerst ungünstiges Stadium (22). Auch die Standardisierung von erweiterten Resektionsverfahren, die regionale Pankreatektomie nach *Fortner* (10), und die erweiterte Lymphknotendisektion, wie sie von vielen japanischen Chirurgen bevorzugt wird (39, 51), haben bisher zu keiner entscheidenden Verbesserung der Prognose geführt, allerdings müssen die Resultate der diesbezüglichen Studien noch abgewartet werden.

Da das Pankreaskarzinom sowohl durch ein ausgeprägt infiltratives Wachstum als auch durch eine frühe Metastasierung charakterisiert ist, präsentiert sich die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einem irresektablen Karzinom. Diese Patienten benötigen eine palliative Therapie zur Behandlung des Verschlüßkterus, der Magenausgangs-/Duodenalstenose und zur Therapie der im fortgeschrittenen Tumorstadium meist ausgeprägten Schmerzen. Die korrekte Indikation zur Palliation ist deshalb mit Sorgfalt zu stellen und sollte differenziert angewandt, d. h. dem Patienten individuell angepaßt werden.

T4-Pankreaskarzinome, welche nach neuester WHO-Klassifikation direkt in Magen, Milz, Kolon oder benachbarte große Gefäße (vor allem Arteria und Vena mesenterica superior) infiltrieren (71), stellen im Rahmen eines Pankreaskarzinom-Behandlungskonzepts ein besonderes Problem dar. Diese lokal weit fortgeschrittenen Karzinome weisen zumeist auch Lebermetastasen und/oder Peritonealmetastasen auf, die für die schlechte Prognose dieser Patienten verantwortlich sind. Der Stellenwert der im folgenden vorgestellten Behandlungsmodalitäten ist bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zum Teil noch ungenügend dokumentiert.

Aktuelle TNM-Klassifikation (Tab. 1)

Die neueste TNM-Einteilung der exokrinen Pankreastumoren aus dem Jahr 1997 weist im Gegensatz zu den vorhergehenden

Tab. 1. TNM-Staging exokriner Pankreaskarzinome.

T1	≤ 2 cm, begrenzt auf Pankreas
T2	> 2 cm, begrenzt auf Pankreas
T3	Tumor breitet sich direkt in Duodenum, Ductus choledochus, und/oder peripankreatisches Gewebe aus
T4	Tumor breitet sich direkt in Magen, Milz, Kolon und/oder benachbarte große Gefäße aus
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
	N1a solitärer Lymphknoten
	N1b multiple Lymphknoten
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. M. W. Büchler, Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, Inselspital, Universität Bern, CH-3010 Bern, Schweiz.

Fax: ++41/31/382 – 4772

E-mail: markus.buechler@insel.ch

Klassifikationen der UICC und auch im Gegensatz zu der neuen Japanischen Pankreaskarzinomklassifikation (64) neu ein T4-Stadium auf (Tab. 1). Bisher wurde das T-Stadium in T1 bis T3 unterteilt. Die Stadien T1a (Tumor < 2 cm, auf das Pankreas beschränkt) und T1b (> 2 cm, auf das Pankreas beschränkt) sind neu als T1- und T2-Stadien eingeteilt. Dies führt vor allem zu einer Vereinfachung im klinischen Alltag, da bei allen anderen Karzinomen des Verdauungstraktes in der UICC-Klassifikation ein T-Staging von T1 bis T4 besteht. Somit kann der Eindruck nicht mehr entstehen, daß ein T3-Pankreaskarzinom stadienmäßig einem T3-Karzinom des restlichen Verdauungstraktes entspricht. Die N- und M-Stadien sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Staging

Die präoperative Evaluation der Patienten mit Pankreaskarzinom beinhaltet einerseits die Abklärung des Tumorstadiums und andererseits die Erfassung der allgemeinen operativen Risiken. Die Fortschritte der bildgebenden Diagnostik, insbesondere die Standardisierung der abdominalen Computertomographie in Spiraltechnik und neuerdings auch der MR-Diagnostik als sogenanntes „all-in-one“-Verfahren, welches eine MRCP (Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatographie) einschließt, erlauben ein deutlich verbessertes präoperatives Tumorstaging. Die heutige Standarddiagnostik umfaßt Computertomographie und ERCP und erlaubt die Diagnose des Pankreaskarzinoms in 90% aller Fälle (52, 63). Trotz dieser Fortschritte, welche eine Vorhersage der chirurgischen Therapiemöglichkeiten häufig erlauben, besteht bei etwa 10 bis 20% der Patienten aktuell keine Möglichkeit, das Vorliegen kleiner, vor allem peritonealer Metastasen oder eine umschriebene Gefäßinfiltration präoperativ nachzuweisen. Der Stellenwert der diagnostischen Laparoskopie im Staging des Pankreaskarzinoms ist noch immer nicht endgültig geklärt (9, 12), hängt aber nicht zuletzt davon ab, ob nur die makroskopische Diagnose von Leber- und Peritonealmetastasen oder auch zytologische oder sogar immunhistochemische Spezialanalysen zur Untersuchung der peritonealen Spülflüssigkeit mit einbezogen werden (38). Der Stellenwert der sehr untersucherabhängigen Endosonographie beim Staging des Pankreaskarzinoms ist noch unklar. Der biopsische Karzinomnachweis hat an Bedeutung verloren, da die Treffsicherheit der Punktion bei diesen stromareichen Tumoren fraglich ist und die Möglichkeit einer Tumordissemination in den Stichkanal oder in die Peritonealhöhle bestehen bleibt (65, 66).

Die Abklärung systemischer Risikofaktoren erfolgt präoperativ sehr sorgfältig und beinhaltet bei unseren Patienten mit Pankreaskarzinom immer eine Spirometrie und eine Ergometrie zum Ausschluß kardiopulmonaler Risiken. Ergeben sich keine Kontraindikationen für einen operativen Eingriff, so wird bei jedem Patienten mit Pankreaskarzinom eine explorative Laparotomie durchgeführt (2).

Chirurgische Therapie des T4-Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom ist in etwa 70% der Fälle im Pankreaskopf lokalisiert, Karzinome des Pankreaskorpus und der Schwanzregion finden sich in etwa einem Drittel der Fälle. Die Infiltration des Pankreaskarzinoms in die umgebenden Organe Magen, Milz (bei distaler Lokalisation), Kolon und benachbarte große Gefäße ist prognostisch sehr ungünstig, und diese Tumoren werden deshalb zusammen als T4-Pankreaskarzinome eingeteilt (71). Allerdings ist diese Gruppe von Tumoren heterogen, wenn man in Betracht zieht, daß die durchschnittliche Größe der resezierbaren Pankreaskopftumoren 3 cm beträgt (72) und die Pankreaskorpus- und Pankreasschwanzkarzinome in der Regel zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation und allenfalls Infiltration in ein anderes Organ bedeutend größer sind. Das T4-Stadium kann deswegen bei einem relativ kleinen Karzinom durch die benachbarte Lage zu wichtigen anatomischen Strukturen oder durch expansives Wachstum und Infiltration in andere Organe bei großen Karzinomen bedingt sein. Die chirurgischen Optionen bei T4-Pankreaskarzinomen beinhalten deswegen häufig

Fig palliative Eingriffe, aber in spezifischen Situationen auch eine Resektion in kurativer Absicht, insbesondere wenn bei einem kleinen Primärtumor des Pankreaskopfes und fehlender Metastasierung eine sehr umschriebene Infiltration der Mesenterialvene vorliegt. Bei der gesamthaft schlechten Prognose der Patienten mit Pankreaskarzinom sind auch Pankreasresektionen in kurativer Absicht in der überwiegenden Mehrheit der Fälle palliative Eingriffe.

Als absolute Kontraindikationen für eine Pankreasresektion gelten heute im wesentlichen Lebermetastasen, Peritonealmetastasen und eine komplexe Infiltration vitaler vaskulärer Strukturen. Von Seiten des Patienten können natürlich auch schwere systemische Vorerkrankungen eine Kontraindikation für eine Operation darstellen (2).

Standardresektionsverfahren

Die **Whipple-Operation** ist heute das Standardverfahren und umfaßt eine En-bloc-Resektion des Pankreaskopfes, des Duodenum mit einem kurzen Jejunalsegment, der distalen Magenhälfte mit Omentum majus, des Ductus choledochus mit Gallenblase und der peripankreatischen und hepatoduodenalen Lymphknoten (37, 68). Bei intraoperativ fehlenden Hinweisen für Lebermetastasen und/oder Peritonealmetastasen werden das Duodenum nach *Kocher* und die rechte Kolonflexur mobilisiert. Nach der Eröffnung der Bursa omentalis durch das Ligamentum gastrocolicum wird anschließend der Pankreashals vorsichtig stumpf von der V. mesenterica superior freipräpariert und die A. gastroduodenalis ligiert. Zeigt sich zu diesem Zeitpunkt, nach der vollständigen Mobilisation des Pankreaskopfes, eine Gefäßinfiltration entsprechend einem möglichen T4-Pankreaskarzinom, so beginnt die Resektion mit der Cholezystektomie. Der Gallengang wird proximal der Mündungsstelle des Ductus cysticus durchtrennt und zusammen mit dem gesamten lymphatischen Gewebe des Lig. hepatoduodenale entfernt. Danach erfolgt die Absetzung des Omentum majus und des Omentum minus zusammen mit einer distalen Gastrektomie. Das Pankreas wird nun links der V. mesenterica superior durchtrennt und durch Dissektion der retropankreatischen Venen und der posterioren pankreatoduodenalen Arkade mobilisiert. An dieser Stelle zeigt sich nun, ob für eine potentiell kurative Resektion ein Segment der V. mesenterica superior oder der V. portae mitreseziert werden muß.

Zur Rekonstruktion wird das proximale Jejunum retrokolisch hochgezogen und als zweireihige Pankreatojejunostomie end-zu-seit oder end-zu-end anastomosiert. Durch 6 innere Nähte erfolgt eine Mukosa-zu-Mukosa-Anastomose des Ductus pancreaticus an die Schleimhaut des Jejunums. Die Rekonstruktion wird komplettiert durch eine Hepatikojejunostomie (end-zu-seit), eine Gastrojejunostomie (end-zu-seit) und eine *Braun*sche Fußpunktanastomose.

Die **pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion** stellt ein alternatives Verfahren zur klassischen *Whipple-Operation* dar (62). Um die neurovaskuläre Versorgung des Pylorus zu erhalten, müssen die pylorischen Äste der linken A. gastrica, die A. gastropiploica sowie die Vagusäste zum Pylorus geschont werden. Obwohl diese Operation theoretisch weniger radikal ist als die Operation nach *Whipple*, zeigen sich in der bisherigen Literatur bei vergleichbaren Tumorstadien keine Unterschiede (5, 16, 29, 30, 62). Diese Resultate entsprechen auch unseren Erfahrungen beim Pankreaskarzinom, das nicht in unmittelbarer Nähe zum Pylorus liegt und keine Lymphknotenmetastasen entlang der großen und kleinen Magenkurvatur aufweist.

Karzinome im Bereich des Pankreaskorpus und der Pankreasschwanzregion manifestieren sich meist in einem fortgeschrittenen Stadium und sind nur selten einer **Pankreaslinksresektion** zugänglich (26, 63). Die tumoröse Infiltration der Milzgefäße allein entspricht bei diesen Pankreaskarzinomen nicht einem T4-Stadium (71). Bei isoliert im Pankreasschwanzbereich lokalisierten Karzinomen genügt die Linksresektion, da der gleichzeitige Befall des Pankreaskopfes oder des Pankreaskorpus die Ausnahme darstellt (11). Bei Befall des Pankreaskorpus oder bei

Vorliegen eines multizentrisch wachsenden Tumors, was in der Regel erst intraoperativ durch ein histologisches Schnellschnittverfahren bestimmt werden kann, erfolgt eine **totale Pankreatektomie** (32, 43). Die Rekonstruktion gestaltet sich durch das Wegfallen der Pankreasanastomose bedeutend einfacher und umfaßt eine End-zu-Seit-Choledochojejunostomie und eine Gastrojejunostomie bzw. eine Duodenojejunostomie bei pylorus-erhaltender totaler Pankreatektomie.

Erweiterte Resektionsverfahren

Zur Verbesserung der Resektabilität wurde durch *Forman* die Technik der **regionalen Pankreatektomie** eingeführt (10). Diese Operation basiert auf ähnlichen onkologischen Prinzipien wie die aktuellen Resektionsverfahren für kolorektale Karzinome. Die Operation beinhaltet eine En-bloc-Resektion des Tumors zusammen mit einem 4 cm messenden Resektionsrand, welcher die regionalen Lymphknotenstationen und das intra-/retropankreatische Segment der V. portae einschließt (11). Der Wert dieser Methode blieb vor allem wegen der hohen Mortalität der initialen Serie (10) umstritten und die regionale Pankreatektomie wurde nur von wenigen Chirurgen aufgegriffen. Neuere Studien zeigen nun eine deutliche Senkung der Mortalität (13), und eine kürzlich publizierte Studie der Johns-Hopkins-Gruppe zeigte bei Patienten mit gleichzeitiger Portalvenenresektion im Vergleich zur Standardresektion nach *Whipple* keine unterschiedliche 2-Jahres-Überlebensrate (37% vs. 35%) mehr (72).

Erweiterte Lymphknotendissektion

Voraussetzung für eine systematische Lymphknotendissektion ist eine genaue Kenntnis der pankreatischen Lymphabflußwege und des Verteilungsmusters der lymphogenen Pankreaskarzinommetastasen (13, 28, 46). Die systematische Lymphknotendissektion muß deshalb zusätzlich zu den regionalen Lymphknoten, diejenigen im Bereich des hepatoduodenalen Ligaments, der A. mesenterica superior und paraaortal beidseits zwischen dem Abgang des Truncus coeliacus und der A. mesenterica inferior berücksichtigen. Diese Technik, zusammen mit einer erweiterten Pankreaskopfresektion, wurde von der Japanese Pancreatic Society standardisiert, und *Hanyu et al.* berichteten beispielsweise über eine deutlich erhöhte Resektionsrate von 60% (18). Dies betrifft vor allem auch Patienten mit T4-Pankreaskopfkarcinom und Infiltration der großen Gefäße. Vor allem bei kleinen Tumoren und Frühstadien scheint eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate mit dieser Technik möglich zu sein (28 bis 46%) (24, 40, 51, 61). Allerdings war in einer kürzlich publizierten Studie von *Hirata et al.* die kumulative 3-Jahres-Überlebensrate in der Gesamtgruppe der Patienten nach Resektion nur 10,3% (20). Inwieweit gewisse Patienten mit T4-Pankreaskarzinomen von dieser Technik profitieren können, ist aktuell nicht bekannt (48). Dazu müßten kontrollierte klinische Studien mit genügenden Patientenzahlen in allen resezierbaren Tumorstadien vorgenommen werden. Außerdem ist die erweiterte Lymphknotendissektion beim Pankreaskarzinom durch eine beträchtliche Morbidität mit Einschränkung der postoperativen Lebensqualität, vor allem durch therapierefraktäre Durchfälle, gekennzeichnet (41, 46, 53).

Palliative Operationsverfahren

Bei einem Großteil der Patienten mit Pankreaskarzinom liegt zum Zeitpunkt der Diagnose und der operativen Exploration ein lokal fortgeschrittenes Karzinom vor, welches aufgrund des Ausmaßes der Tumordinfiltration in umgebende Strukturen und Organe nicht mehr reseziert werden kann. Diese Patienten benötigen meist ein palliatives Operationsverfahren, welches den Verschußbakterus und/oder die Magenausgangsstenose beheben. Die Wahl der palliativen Therapiemethode ist entscheidend beeinflusst durch folgende Faktoren: 1. die Prognose des Pankreaskarzinoms zum Zeitpunkt des palliativen Eingriffs, 2. die Morbidität und Mortalität des palliativen Eingriffs, 3. die Palliation sollte für die erwartete Lebensdauer definitiv sein, d. h. nicht

wiederholt werden müssen. Das Ziel der Palliation ist eine Verbesserung der Lebensqualität (34). Die chirurgische Palliation hat den großen Vorteil, daß die im folgenden beschriebenen Verfahren alle zum gleichen Zeitpunkt vorgenommen werden können.

Ein Verschußbakterus ist in 90% der Patienten mit Pankreaskopfkarcinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhanden. Direkte Kompression oder Infiltration verursachen den Verschußbakterus initial, bei fortgeschrittenem Tumor kann zusätzlich eine Lymphknotenmetastasierung in den Bereich der Porta hepatis oder eine ausgedehnte Lebermetastasierung für den Ikterus mitverantwortlich sein (50). Die Rationale für ein biliäres Bypassverfahren zum Zeitpunkt der explorativen Laparotomie bei Patienten mit irresektablem Pankreaskopfkarcinom ist:

- die Entlastung des Verschußbakterus führt zu einer Verminderung von Koagulopathie und metabolischen Störungen;
- der bestehende Verschußbakterus kann zu einem progredienten Leberversagen führen und beinhaltet die Gefahr einer Cholangitis;
- Entlastung des stark störenden Pruritus.
- Im Gegensatz zur endoskopischen Dekompression des Gallenganges mit Stenteinlage ist das chirurgische Verfahren meist definitiv. Insbesondere bei Patienten mit T4-Pankreaskarzinom und fehlenden Fernmetastasen (entsprechend einem UICC Stadium IVa) ziehen wir den chirurgischen Bypass einer endoskopischen Therapie vor. Die von uns in dieser Situation bevorzugte Operation ist eine End-zu-Seit-Roux-Y-Hepaticojejunostomie. Die Gastroenterostomie wird als Seit-zu-Seit-Anastomose in zweireihiger fortlaufender Technik vorgenommen. Die routinemäßige Anlage einer Gastroenterostomie zum Zeitpunkt der explorativen Laparotomie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ist umstritten. Obwohl Nausea und Erbrechen häufige Symptome sind, ist eine Duodenalobstruktion nur in 5% der Fälle vorhanden. Bei 17 bis 23% der Patienten ohne initiale Gastroenterostomie wird allerdings im weiteren Verlauf, nach durchschnittlich 8 Monaten, eine mechanische Duodenalobstruktion auftreten, die einen chirurgischen Magenbypass benötigt (56, 67). Der korrekten Auswahl des palliativ-chirurgischen Eingriffs zum Zeitpunkt der explorativen Laparotomie kommt deshalb eine spezielle Bedeutung zu.

Palliation der tumorinduzierten Schmerzen

Abdominal- und Rückenschmerzen treten bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom häufig im Verlaufe der Erkrankung auf. Die Ursache dieser Schmerzen ist meist eine retroperitoneale Tumordinfiltration mit Einbezug des Plexus coeliacus (4, 27). Chirurgische Verfahren werden heute kaum mehr verwendet, da höchstens eine kurzfristige Verbesserung der Schmerzsymptomatik erreicht werden kann. Heute werden vor allem die chemische Ganglionblockade mit 50% Alkohol oder 5% Phenol, entweder intraoperativ oder computertomographisch gesteuert, angewendet. Damit kann eine permanente Reduktion der karzinombedingten Schmerzen in bis zu 80% der Fälle erreicht werden (54). Eine prospektiv randomisierte Studie, welche eine intraoperative 50%-Alkoholinjektion gegenüber Placebo verglich, zeigte über 6 Monate und bis zum Zeitpunkt der Studie eine deutliche Verminderung der Schmerzen. Der positive Effekt konnte sowohl bei Patienten mit bereits präoperativ bestehenden Schmerzen als auch bei Patienten, welche präoperativ schmerzfrei waren, im weiteren Verlauf nachgewiesen werden (35). Eine weitere Möglichkeit besteht heute in der thorakoskopischen Splanchniektomie (7, 31, 60). Die ersten Resultate sind vielversprechend, und eine kürzlich publizierte Studie berichtet bei 16/20 Patienten über Schmerzfremheit nach diesem Eingriff (33).

Eigene Patienten

Zwischen November 1993 und Mai 1998 wurden an der Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, Inselspital, Universität Bern, 195 Patienten (82 Frauen, 113 Männer) wegen eines

Pankreaskarzinoms operiert. Die Resektabilität betrug 56% (110/195), wobei in 2 Drittel der Patienten entweder ein Stadium III (41%) oder ein Stadium IV (26%) nach UICC vorlag. Frühe Tumorstadien konnten nur bei 10% (UICC I) bzw. 23% (UICC II) histologisch bestätigt werden. Bei 20% (38/195) erfolgte lediglich eine explorative Laparotomie (35/195) oder eine diagnostische Laparoskopie (3/195) (12) und bei 24% (47/195) der Patienten ein palliativ-chirurgisches Verfahren. Die Anlage eines chirurgischen Bypasses erfolgt häufig als biliodigestive Anastomose zusammen mit einer Gastrojejunostomie, allerdings erübrigt sich bei ungefähr einem Viertel dieser Patienten (11/47) und entsprechender Tumorlokalisation und Tumorgroße die Anlage einer Gastroenterostomie. Die Mortalität in unserem Krankengut betrug 1,9% nach Pankreasresektion (2/110), die Morbidität 40%, wobei die postoperative Magenentleerungsstörung die weitaus häufigste Komplikation darstellte.

Adjuvante Therapie

Da beim Pankreaskarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose fast immer eine bereits disseminierte Tumorerkrankung vorliegt, ist die alleinige chirurgische Behandlung des Pankreaskarzinoms nur bei einer Minderheit der Patienten mit Frühstadien als adäquat zu betrachten. Die multimodale Behandlung des Pankreaskarzinoms, welche die kombinierte Radiochemotherapie prä- oder postoperativ, die intraoperative Radiotherapie (IORT), und die regionale Chemoperfusionstherapie beinhaltet, hat zum Ziel, die Behandlung dieser Patienten zu verbessern, so daß die Lokalrezidivrate und die systemische Tumorzell dissemination vermindert werden und sich die Prognose dieser Patienten verbessert. Die aktuell verfügbaren Studien sind häufig nicht randomisiert oder weisen zu geringe Patientenzahlen auf. Eine spezifische, das T4-Pankreaskarzinom betreffende Empfehlung ist deshalb nicht möglich. 2 laufende prospektiv randomisierte Studien, die ESPAC-1 und EORTC-Studie, sollten über den Stellenwert der postoperativen adjuvanten Chemo-/Radiotherapie Aufschlüsse geben, und deren Resultate werden mit Spannung erwartet.

Die präoperative Chemoradiotherapie (neoadjuvante Therapie) bei Patienten mit einem potentiell resezierbaren Pankreaskarzinom ist bisher nur in wenigen Studien mit kleinen Patientenzahlen untersucht worden (8, 21, 25). Die bisherigen Resultate lassen vermuten, daß mit dieser Behandlung die R0-Resektionsrate und damit möglicherweise die Inzidenz der Lokalrezidive vermindert werden kann (21, 59). Obwohl die verbesserte lokale Kontrolle wünschenswert ist, läßt eine kürzlich durch Staley et al. veröffentlichte Studie vermuten, daß dadurch die Überlebenszeit und die systemische Metastasierung nicht vermindert werden (59). In dieser Studie wurde zudem die präoperative Chemoradiotherapie in Kombination mit einer IORT untersucht, was die lokoregionäre Kontrolle möglicherweise zusätzlich verbesserte. Der Vergleich einer präoperativen mit einer postoperativen adjuvanten Chemoradiotherapie wurde in einer kürzlich erschienenen Studie bei Spitz et al. untersucht (57). Diese Autoren konnten zeigen, daß beide Behandlungsansätze bezüglich Komplikationen, Tumorrezidivrate, Lokalisation des Karzinomrezidivs (Lokalrezidiv versus Fernmetastasen) und Überleben gleichwertige Ergebnisse aufweisen (57).

Die intraoperative Radiotherapie (IORT) hat den großen Vorteil, daß eine große Strahlendosis im Bereich des Tumors appliziert werden kann, ohne daß die umliegenden Organe strahlenbelastet werden. Die Resultate der bisher erhältlichen Studien scheinen denen nach externer Bestrahlung vergleichbar (15, 68), d. h. eine Verbesserung der lokalen Rezidivrate ohne Einfluß auf die systemische Metastasierung kann erreicht werden (49, 73). Ein Vorteil der IORT und auch der externen Strahlentherapie ist die zuverlässige Verminderung der tumorbedingten Schmerzen in 50 bis 93% der Fälle (19, 55).

Die postoperative adjuvante Chemoradiotherapie verwendet meist 5-FU als Chemotherapeutikum in Kombination mit einer Radiotherapie. Die bisherigen Studien der GITSG und von Willet et al. demonstrieren einen Trend zu verbesserten Überle-

benszeiten nach Resektion und adjuvanter Chemoradiotherapie (14, 70), und eine kürzlich von Yeo et al. veröffentlichte Studie zeigte, daß nicht nur die R0-Resektion, sondern auch die postoperative Radiochemotherapie ein unabhängiger, prognostisch günstiger Faktor für das Überleben ist (72). Diese Studie beinhaltete 174 Patienten. Die fehlende Randomisierung ist der große Nachteil dieser Studie, und so werden erst die oben erwähnten ESPAC-1- und die EORTC-Studie konklusiv über den Stellenwert dieser Behandlung Aufschluß geben. Die ESPAC-1-Studie beinhaltet neben der Kontrollgruppe außerdem eine Behandlungsgruppe, welche postoperativ eine alleinige Radiotherapie erhält (47).

Die alleinige adjuvante postoperative Chemotherapie konnte bisher keine Verbesserung des Langzeitüberlebens erreichen (3, 58). In einer kleinen randomisierten Studie zeigten Bakkevoild et al. eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit in der mit 5-FU, Adriamycin und Mitomycin behandelten Gruppe; allerdings wurden nicht nur duktales Pankreaskarzinome, sondern auch ampulläre Tumoren in diese Studie eingeschlossen, was wiederum die Aussagekraft einschränkt (3).

Die regionale arterielle Chemoperfusion über den Truncus coeliacus basiert auf der Idee, daß durch höhere lokale Konzentrationen der Chemotherapeutika eine bessere lokale Tumorkontrolle bei geringerer systemischer Toxizität erreicht werden kann (23). Gesamthaft enttäuscht die Erfahrung dieser Technik bisher (17, 36). In einer eigenen, kürzlich veröffentlichten Studie mit einem Therapieschema, das Mitoxantrone, Calciumfolinat, 5-FU und Cisplatin bei Patienten mit nicht resezierbarem Pankreaskarzinom kombinierte, bestätigte sich, daß die regionale Chemotherapie den bisher verfügbaren Therapiemodalitäten nicht überlegen ist. Ein positiver Effekt war eine deutliche Schmerzreduktion bei 82% dieser Patienten mit lokal zum Teil weit fortgeschrittenen Karzinomstadien (42).

Literatur

- (1) Baer HU, Wagner M, Büchler MW: Onkologische Standardchirurgie des Pankreaskarzinoms. Chir Gastroenterol 1998;14:42-48.
- (2) Baer HU, Wagner M, Büchler MW: Pancreatic cancer: Indications for surgery. Dig Surg 1994;11:372-377.
- (3) Bakkevoild 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;29:698-703.
- (4) Bockman DE, Büchler MW, Beger HG: Interaction of pancreatic duct carcinoma with nerves leads to nerve damage. Gastroenterology 1994;107:219-230.
- (5) Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, Coleman J: Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Am J Surg 1991;161:120-124.
- (6) Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman D: One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. Ann Surg 1993;217:430-435.
- (7) Cuschieri A, Shimi SM, Crosthwaite G, Joypaul V: Bilateral endoscopic splanchicectomy through a posterior thoracoscopic approach. J Roy Coll Surg Edinb 1994;39:44-47.
- (8) Evans DB, Rich TA, Byrd DR: Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg 1992;127:1335-1339.
- (9) Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL: Further experience with laparoscopy and peritoneal cytology in the staging of pancreatic cancer. Br J Surg 1995;82:1127-1129.
- (10) Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. Surgery 1973;73:307-320.
- (11) Fortner JG: Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla and other related sites. Tumour staging and results. Ann Surg 1984;199:418-425.
- (12) Friess H, Kleeff J, Silva JC, Sadowski C, Baer HU, Büchler HU: The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies. J Am Coll Surg 1998;186:675-682.
- (13) Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, El-Naggar AK, Fenoglio CJ, Lee JE, Evans DB: 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;223:154-162.
- (14) 66. Gastrointestinal tumour study group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Cancer 1987;59:2006-2010.
- (15) Glaser K, Bodner E, Klinger A: Adjuvant intraoperative radiation during pancreatectomy. In Büchler M, Maltzerheiner P (eds): Standards in pancreatic Surgery. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1993, pp 676-681.
- (16) Grace PA, Pitt HA, Longmire WP: Pancreatoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas. Br J Surg 1986;73:647-654.
- (17) Hafstrom L, Ihse I, Jonsson PE, Lunderquist A, Stridbeck H: Intraarterial 5-FU infusion with or without oral testolactone treatment in inresectable pancreatic cancer. Acta Chir Scand 1980;146:445-448.

- (18) Hanyu F, Imaizumi T: Extended radical resection in pancreatic cancer -- the Japanese experience. In Dervenis CG (ed): *Advances in pancreatic disease*. Stuttgart, Thieme, 1996, pp 324-331.
- (19) Heijmans HJ, Hoekstra HJ, Mehta DM: Is adjuvant intra-operative radiotherapy (IORT) for resectable and unresectable pancreatic carcinoma worthwhile? *Hepatogastroenterology* 1989;36:474-477.
- (20) Hirata K, Sato T, Mukaiya M, Yamashiro K, Kimura M, Sasaki K, Denno R: Results of 1001 pancreatic resections for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1997;132:771-776.
- (21) Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, Engstrom P, Agarwal P, Barber LW, Guttman MC, Litwin S, Salazar H, Eisenberg B: A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1995;169:71-77.#
- (22) Hosch SB, Knoefel WT, Metz S, Stoecklein N, Niendorf A, Broelsch CE, Izbiicki JR: Early lymphatic tumor cell dissemination in pancreatic cancer: frequency and prognostic significance. *Pancreas* 1997;15:154-159.
- (23) Ihse I, Andersson R, Axelsson J, Hansson L: Kombinationstherapie in der Onkologie (multimodale Behandlung) bei Pankreastumoren. *Chirurg* 1998;69:366-370.
- (24) Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Fukuda I, Furukawa H, Imaoka S, Iwanaga T: Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 1988;208:215-220.
- (25) Jessup JM, Steele G Jr, Mayer RJ, Posner M, Busse P, Cady B, Stone M, Jenkins R, Osteon R: Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 1993;128:559-564.
- (26) Johnson CD, Schwall G, Flechtenmacher J, Trede M: Resection for adenocarcinoma of body and tail of the pancreas. *Br J Surg* 1993;80:1177-1180.
- (27) Kaneko T, Nakao A, Inoue S, Nomoto S, Nagasaka T, Nakashima N, Harada A, Nonami T, Takagi H: Extrapancratic nerve plexus invasion by carcinoma of the head of the pancreas. Diagnosis with intraportal endovascular ultrasonography. *Int J Pancreatol* 1996;19:1-7.
- (28) Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Tsukioka Y, Miyazaki I: Surgical strategy for carcinoma of the pancreas head area based on clinicopathologic analysis of nodal involvement and plexus invasion. *Surgery* 1995;117:616-623.
- (29) Klinkenbijnl JH, van der Schelling GP, Hop WC, van Pel R, Bruining HA, Jeekel J: The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1992;216:142-145.
- (30) Kozuszek W, Reith HB, Haarmann W: The role of pylorus-preserving duodeno-pancreatic head resection. In Beger HG, Büchler MW, Malfertheiner P (eds): *Standards in pancreatic surgery*. Berlin-Heidelberg, Springer, 1993, pp 414-420.
- (31) Kusano T, Miyazato H, Shiraiishi M, Yamada M, Matsumoto M, Muto Y: Thoracoscopic thoracic splanchnicectomy for chronic pancreatitis with intractable abdominal pain. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:213-218.
- (32) Launois B, Franci J, Bardakoglou E, Ramee MP, Paul JL, Malledant Y, Campion JP: Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer. *World J Surg* 1993;17:122-126.
- (33) Le Pimpec Barthes F, Chaptuis O, Riquet M, Cuttat JF, Peillon C, Mouroux J, Jancovici R: Thoracoscopic splanchnicectomy for control of intractable pain in pancreatic cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;65:810-813.
- (34) Lillemoe KD, Barnes SA: Surgical palliation of unresectable pancreatic carcinoma. *Surg Clin North Am* 1995;75:935-968.
- (35) Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter P: Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993;217:447-455.
- (36) Link KH, Gansauge F, Pillasch J, Rilling N, Büchler M, Beger HG: Regional treatment of advanced unresectable and of resected pancreatic cancer via celiac axis infusion. *Dig Surg* 1994;11:414-419.
- (37) Livingston EH, Welton ML, Reber HA: Surgical treatment of pancreatic cancer. The United States experience. *Int J Pancreatol* 1991;9:153-157.
- (38) Makary MA, Warshaw AL, Centeno BA, Willet CG, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C: Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management. *Arch Surg* 1998;133:361-365.
- (39) Manabe T, Ohshio G, Baba N, Miyashita T, Asano N, Tamura K, Yamaki K, Nonaka A, Tobe T: Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989;64:1132-1137.
- (40) Manabe T, Ohshio G, Baba N, Miyashita T, Asano N, Tamura K, Yamaki K, Nonaka A, Tobe T: Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989;64:1132-1137.
- (41) Masson B, Loze S, Bercevic D: Is extended lymphadenectomy justified in surgery for pancreatic adenocarcinoma? Apropos a series of 59 cases. *Chirurgie* 1994;120:216-218.
- (42) Maurer CA, Borner MM, Lauffer J, Friess H, Z'graggen K, Triller J, Buchler MW: Celiac axis infusion chemotherapy in advanced nonresectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1998;23:181-186.
- (43) Moossa AR, Scott MH, Lavelle-Jones M: The place of total and extended total pancreatectomy in pancreatic cancer. *World J Surg* 1984;8:895-899.
- (44) Mori T, Atomi Y: Palliative biliary and gastroenteric bypasses. In Howard J, Idezuki Y, Ihse I, Prinz R (eds): *Surgical diseases of the pancreas*. 2nd ed. Baltimore-Philadelphia-London-Paris-Bangkok-Buenos Aires-Hong Kong-Munich-Sydney-Tokyo-Wroclaw, Williams & Wilkins, 1997, pp 623-626.
- (45) Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K, Ohta T, Kayahara M, Miyazaki I: Clinical study of lymphatic flow to the paraaortic lymph nodes in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1994;73:1155-1162.
- (46) Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Murakami H, Inoue S, Takeuchi Y, Takagi H: Lymph node metastases in carcinoma of the head of the pancreas region. *Br J Surg* 1995;82:399-402.
- (47) Neoptolemos JP, Baker P, Beger H, Link K, Pederzoli P, Bassi C, Dervenis C, Friess H, Buchler MW: Progress report. A randomized multicenter European study comparing adjuvant radiotherapy, 6-mo chemotherapy, and combination therapy vs no-adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer (ESPAC-1). *Int J Pancreatol* 1997;21:97-104.
- (48) Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Pedrazzoli S: Does the extent of lymphatic resection affect the outcome in pancreatic cancer? *Digestion* 1997;58:536-541.
- (49) Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, Martin JK, Ilstrup DM, Holbrook MA, Kvols LK, Meltrath DC: External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988;61:1110-1116.
- (50) Sarr MG, Cameron JL: Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982;91:123-133.
- (51) Satake K, Nishiwaki H, Yokomatsu H, Kawazoe Y, Kim K, Haku A, Umeiyama K, Miyazaki I: Surgical curability and prognosis for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:259-265.
- (52) Schöbmerich J: Diagnosis of pancreatic cancer. In Beger HG, Büchler MW, Malfertheiner P (eds): *Standards in pancreatic surgery*. Berlin-Heidelberg, Springer, 1993, pp 578-590.
- (53) Schumpelick V, Kasperk R: Grundlagen und Wert der Lymphadenektomie bei den Tumoren des pankreatobiliären Systems. *Chirurg* 1996;67:900-906.
- (54) Sharp KW, Stevens EJ: Improving palliation in pancreatic cancer: intraoperative celiac plexus block for pain relief. *South Med J* 1991;84:469-471.
- (55) Shipley WJ, Wood WC, Tepper JE, Warshaw AL, Orloff EL, Kaufman SD, Baitt GE, Nardi GL: Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1984;200:289-296.
- (56) Singh SM, Reber HA: Surgical palliation for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989;69:599-611.
- (57) Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, Cleary KR, Janjan NA, Goswitz MS, Rich TA, Evans DB: Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15:928-937.
- (58) Splinter TA, Oberst H, Kok TC, Jeekel J: Adjuvant chemotherapy after resection of adenocarcinoma of the periampullary region and the head of the pancreas. A non-randomized pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989;115:200-202.
- (59) Stanley CA, Lee JE, Cleary KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, Rich TA, Evans DB: Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996;171:118-124.
- (60) Takahashi T, Kakita A, Izumika H, Iino Z, Furuta K, Yoshida M, Hiki Y: Thoracoscopic splanchnicectomy for the relief of intractable abdominal pain. *Surg Endosc* 1996;10:65-68.
- (61) Takahashi S, Ogata Y, Tsuzuki T: Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1994;81:1190-1193.
- (62) Traverso LW, Longmire WP: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. A follow up evaluation. *Ann Surg* 1980;192:306-310.
- (63) Trede M, Schwall G, Saeger HD: Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447-458.
- (64) Tsunoda T, Eto T: Staging of pancreatic cancer. In Howard J, Idezuki Y, Ihse I, Prinz R (eds): *Surgical diseases of the pancreas*. 2nd ed. Baltimore-Philadelphia-London-Paris-Bangkok-Buenos Aires-Hong Kong-Munich-Sydney-Tokyo-Wroclaw, Williams & Wilkins, 1997, pp 481-490.
- (65) Wagner M, Friess H, Büchler MW: Conservative versus radical resections of the pancreas. In Neoptolemos JP, Lemoine NR (eds): *Pancreatic cancer: Molecular and clinical advances*. Oxford, Blackwell Science, 1996, pp 248-270.
- (66) Warshaw AL: Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161:26-29.
- (67) Watanapa P, Williamson RC: Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992;79:8-20.
- (68) Whipple A: Present day surgery of the pancreas. *N Engl J Med* 1942;226:515-518.
- (69) Whittington R, Bryer MP, Haller DG, Solin LJ, Rosato EF: Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1137-1143.
- (70) Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efrid J, Compton CC: Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993;217:144-148.
- (71) Wittkeind CH, Wagner G: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Berlin-Heidelberg-New York-Barcelona-Budapest-Hong Kong-London-Mailand-Paris-Santa Clara-Singapur-Tokio, Springer, 1997.
- (72) Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, Zahurak ML, Dooley WC, Coleman J, Sauter PK, Pitt HA, Lillemoe KD, Cameron JL: Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997;225:621-633.
- (73) Zerbi A, Fossati V, Parolini D, Carlucci M, Balzano G, Bordogna G, Staudacher C, Di Carlo V: Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 1994;73:2930-2935.