

Pankreastumore

Dr. Abidin Geles

Copyright - All Rights Reserved: This document and all other data on the homepage are not to publish or reproduce without the permission of the author Dr. Abidin Geles.

www.medwissen.ch

abidin.geles@gmail.com

Pankreastumore

Definition: Pankreastumore sind Raumforderungen der Bauchspeicheldrüse.

Einteilung nach biologischem Verhalten:

- Benigne
- Maligne

Makroskopische Einteilung:

- Solide
- Zystische

Einteilung nach Häufigkeit:

- Häufige
- Seltene

Genetische Einteilung:

- KRAS-mutierte
- Nicht-KRAS-mutierte

Histologische Einteilung:

— 1. **Exokrine Tumore** (98%): aus Gangepithel und den Azinuszellen, auch Tumore des Binde- und Lymphgewebes im exokrinen Pankreasgewebe dazu gezählt

— Benigne:

Duktaler Phänotyp

— Duktales Adenom

— Zystadenom - Seröses Zystadenom

- Mit serösem Zysteninhalt
- Häufig Frauen betroffen
- Größere Zystadenome bestehen aus multiplen kleinen Zysten mit einer zentralen Narbe - treten beim von-Hippel-Lindau-Syndrom
- Malignität extrem selten
- Gelegentlich mit neuroendokrinen Tumoren auftretend

— Muzinöse Zystome

Azinärer Phänotyp

— c. Azinäres Adenom

Unklarer Phänotyp

— Solid pseudopapilläre Neoplasie

- Niedrig maligne

— Maligne:

Duktaler Phänotyp

— **Differentiierte duktales Karzinome**

— **Pleomorphe duktales Karzinome**

— **Gemischt endokrine - nicht endokrine Karzinome**

— **Periampulläre Karzinome**

— Mesenchymale Tumore

— Seröses Zystadenom - normal benigne, aber auch extrem selten maligne

Azinärer Phänotyp

- **Azinuszellkarzinom**
- **Pankreatoblastom**

Unklarer Phänotyp

- Nichtepitheliale Neoplasie
- Solid pseudopapilläre Neoplasie
 - Niedrig maligne
- **2. Endokrine Tumore (2%)**: zählen zu den neuroendokrinen Tumoren des GI-Traktes, außer bei erblichen Syndromen selten, wachsen sehr langsam
 - Haben einen endokrinen Phänotyp
 - Solide Tumore

Benigne Pankreastumore

Definition: Gutartige Tumore der Bauchspeicheldrüse.

Einteilung Benigne Pankreastumore

- **1. Exokrine Tumore (98%)**: aus Gangepithel und den Azinuszellen, auch Tumore des Binde- und Lymphgewebes im exokrinen Pankreasgewebe dazu gezählt
- Benigne:
 - Duktales Adenom
 - Zystadenom
 - Azinäres Adenom

- Muzinöse Zystome
- 2. **Endokrine Tumore** (2%): zählen zu den neuroendokrinen Tumoren des GI-Traktes, außer bei erblichen Syndromen selten , wachsen sehr langsam

Die gutartigen Pankreastumoren sind entweder pankreatische neuroendokrine Tumoren:

- Insulinom
- Glukagon
- VIPom
- Gastrinom
- Nesidioblastom

Oder sie sind Pseudozysten

- Sind die am häufigsten Pankreaszysten

Oder sie sind zystische Pankreastumore:

- solid pseudopapilläre Neoplasie (SPN)
 - o Gutartig
 - o OP nur bei Beschwerden
- serös-zystische Neoplasie (SCN)
 - o Maligne Entartung selten
- muzinös-zystische Neoplasien (MCN)
 - o Maligne Entartung häufig
 - o Operation indiziert

- intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN)
 - Maligne Entartung sehr hoch
 - Operation indiziert

OP-Indikation wird bei Fukuoka-Kriterien gestellt:

- Ikterus durch zystischen Prozess im Pankreaskopf
- KM-Aufnahme der Raumforderung
- Erweiterung des Pankreashauptganges

Weitere Indikationen für eine Operation sind:

- Läsion über 3 cm
- Lymphadenopathie
- Erhöhte Tumorkarker
 - CA 19-9
- Größenzunahme
- Pankreatitis
- Noduli über 5mm
- Zytologie positiv

Wenn keine Operation, dann sollte eine Verlaufskontrolle mittels CT oder MRI in 6 Monaten durchgeführt und danach alle 2 Jahre wiederholt werden.

Maligne Pankreastumore - **Pankreaskarzinom**

Definition: Bösartiger Tumor der Bauchspeicheldrüse. Es sind meist Adenokarzinome, die am häufigsten zu 90% aus dem Epithel der Pankreasgänge hervorgehen (ductales Pankreaskarzinom) und 10% aus dem Azinusepithel (Azinäres Pankreaskarzinom).

- **Inzidenz / Häufigkeit:** 15/100 000, (Nach Colon und Magen-Ca) dritthäufigster Tumor des Verdauungstraktes_
- **m:w** = 2:1
- **Lokalisation:** 60-80 % im Papillen- und Kopfbereich, 20% im Corpus, 5% im Pankreasschwanz
- **Durchschnittsalter:** 60-70 Jahre

Prognose: Overall 5yr survival of 5 % [4], 74% sterben im ersten diagn. Jahr, 4. häufigste neoplasiebedingte Todsursache in den USA [21, 27], annähernd 50% der Patienten überleben 5 Jahre (42)

Ätiologie

- **unklar**

Risikofaktoren

- Alkohol, Rauchen
- Eiweiß- und fettreiche Ernährung
 - Übergewicht
- Diabetes mellitus (v.a. neu diagnostizierte)
- Exogene Belastung
- Genetische Disposition
 - Peutz-Jeghers syndrome
 - RCA2B
 - BRCA1
 - Germline mutations in CDKN2A
 - Lynch syndrome
- Chronic pancreatitis

- Alter

“Etwa 20 Prozent der Pankreastumoren werden durch Rauchen verursacht, und bei etwa 7 bis 10 Prozent der Betroffenen ist die Erkrankung zuvor bereits bei einem Familienmitglied ersten Grades aufgetreten.”

(https://www.rosenfluh.ch/media/arsmedici/2011/20/11_Pankreas_20.11.pdf)

Pathogenese: Wahrscheinlich entsteht das Pankreaskarzinom durch folgende Mechanismen:

- 1-) Aktivierung des Onkogens K-ras (100%) und Inaktivierung von Tumorsuppressorgen (p53, p16, DPC4)
- 2-) Mucinöse Gangzellhypertrophie » ductale papilläre Hyperplasie » mit mäßiger intraepithelialer Neoplasie » schwere ductale intraepitheliale Neoplasie » ductales Adenokarzinom
- Fatty Pankreas
- Mit nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) assoziiert

Symptomatik

- abhängig von der Lokalisation (Kopf: **Verschlusssikterus** (25%) und **vergrößerte Gallenblase** durch den Verschluss des Ductus hepaticus communis (Courvoisier-Zeichen)
- Papillenkarcinom: **Ikterus** intermittierend
- Korpus und Schwanz: **Schmerzen**, die in den Rücken ausstrahlen (gürtelförmig).
- **Thrombosen** (auch bei Magen-, Prostata-Ca.)
- **Diabetes mellitus**, unklare Blutzuckerwerte,
- Im **Spätstadium Ikterus zu 90%** vorhanden, Begleitpankreatitis (Lipaseerhöhung)

- **Fettstühle** (Abfluss der Pankreasenzyme in den Duodenum behindert)
- **Oberbauchbeschwerden, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen** (Tumor auf den Magen, Leber, Darm ausgebreitet)

Differentialdiagnose

- **Pankreatitis**
- **Ikterus anderer Genese**

Die Auftreibungen der Bauchspeicheldrüse sind meistens **einfache Zysten** oder **Pseudozysten** nach Entzündungen. Diese verursachen selten Symptome (Milzvenenkompression,..) und bedürfen meist keiner Behandlung. **30% sind echte Tumoren**

Diagnostik

- -) körperliche Untersuchung
- -) Laboruntersuchungen (Routineanalysen,
 - Tumormarker(Tumorart?)
 - CA 19-9 Gangsystem; CA 50; CA 195; CA 242; CEA; CA 72-4
 - Endokrine
Tu: Insulin, Chromogranin A, Glukagon, Gastrin, VIP , PP)
- Verlauf
- -) Sonographie (Wo, Tumorstaging (Tumorgröße, Leber, LK))
- -) CT (genauer wie Ultraschall, Tumordinfiltration (Nachbarorgane wie Dünndarm, Magen, Milz oder auf Lymphknoten), Metastasen (Leber, ...))

- -) MRT mit MRCP und MR-Agiographie (3D-MRA)
(Entz.? Neoplast.? Metast?)
- -) Endosonographie, Endoskopie (Materialgewinnung für die Histo)
- -) ERCP (Papillenkarcinom) - Tu bedingte Veränderungen im Gangsystem dargestellt
 - Double duct sign
- -) Gewebepunktion Ultraschall- oder CT-gezielt und Biopsie
 - -) Röntgen-Thorax (Metastasen?, Op-Planung)
- -) Laparoskopie (Gewebsinfiltration? Anschließend Op?)
- -) Skelettszintigraphie (Knochenmetas? wenig versprechend)
- -) PET, PET-CT (tomographisches Bild vom Tu, Metastasen?)
- -) Oktreotid-Szintigraphie (bei endokrinen Tumoren)
(Antennenmoleküle (Rezeptoren) mit schwach radioaktiv markierte Antikörper dargestellt)

Einteilung Pankreaskarzinome

- **Exokrine Tumore** (98%): aus Gangepithel und den Azinuszellen, auch Tumore des Binde- und Lymphgewebes im exokrinen Pankreasgewebe dazu gezählt
 - Maligne:
 - **a. differenzierte duktile Karzinome**
 - **b. pleomorphe duktile Karzinome**
 - **c. azinäre Karzinome**
 - **d. gemischt endokrine - nicht endokrine Karzinome**

— **e. periampulläre Karzinome**

- Tumore der Papille, der Ampulle, des Pankreaskopfes, des ampullären Teils des Duct. choledochus und des angrenzenden Duodenums =>> extrahepatischer Gallengangverschluss, der umso früher auftritt, je näher der Tumor der Papille liegt. Das Papillenkarzinom ist eine seltene Erkrankung und zeichnet sich durch frühzeitigen Ikterus aus.
- Therapie:
 - Operation: Pyloruserhaltende Duodenocephalopankreatektomie
- Bessere Prognose durch Frühe Symptome und Diagnose

— **f. mesenchymale Tumore**

Klassifikation und Tumorstadium

TNM

- T:
 - Tx: Primärtumor nicht beurteilbar
 - T0: Primärtumor unbekannt
 - Tis: Carcinoma in situ
 - T1: Tumor im Pankreasgewebe, max. 2 cm groß
 - T2: Tumor im Pankreasgewebe, mehr als 2 cm groß
 - T3: Tumor über Pankreas hinausgewachsen ohne Infiltration der benachbarten Organe oder Strukturen
 - T4: Tumor mit Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior

- N
 - Nx: Regionäre LK nicht beurteilbar
 - N0: keine regionären LK-Metastasen
 - N1: Regionäre LK-Metastasen vorhanden
- M
 - Mx: Fernmetastasen nicht beurteilbar
 - M0: Keine Fernmetastasen
 - M1: Fernmetastasen vorhanden

Stadium nach UICC

- Stadium 0: Tis, N0, M0
- Stadium IA: T1, N0, M0
- Stadium IB: T2, N0, M0
- Stadium IIA: T3, N0, M0
- Stadium IIB: T1-3, N1, M0
- Stadium III: T4, jede N, M0
- Stadium IV: jede T, jede N, M1

Residualtumor nach Operation (Resttumor)

- Rx: Resttumor nicht bestimmbar
- R0: kein Resttumor
- R1: Mikroskopisch Resttumor vorhanden

- R2: Makroskopisch Resttumor vorhanden

Metastasierung

- frühe **lymphogene** und **hämatogene** Metastasierung
 - Lymphknoten
 - Leber und andere Bauchorgane
 - Knochenmetastasen
 - Lungenmetastasen
 - Ausbreitung des Tumors auf Nachbarorgane wie Dünndarm, Magen, Duodenum, Milz, Lymphknoten, WS

Therapie

„Decisions about diagnostic management and resectability should involve multidisciplinary consultation at a high-volume center with reference to appropriate imaging studies.“ (NCCN guidelines 2014) including surgery, diagnostic imaging, interventional endoscopy, medical oncology, radiation oncology, pathology .

1. Chirurgische Therapie

- a. Bei nicht Metastasierten
- b. Im Einzelfall im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten evtl. bei Oligometastasierten

2. Chemotherapie

- a. Adjuvant
- b. Induktionschemotherapie

- c. Chemotherapie bei metastasierten
- 3. Radiotherapie (in Kombi. mit Chemotherapie)
- 4. Erlotinip (Tyrosinkinasehemmer in Kombi. mit Chemotherapie)
- 5. Oder eine Kombi der Therapie-Möglichkeiten
- 6. Palliative Chemotherapie

Therapiewahl hängt ab vom:

- Tumortyp
- Stadium des Tumors
- Alter
- Gesundheitszustand

Chirurgische Therapie

- Bei Malignen Resektion je nach Tumorlokalisation
 - a. Benigne Tumore durch lokale Exzision und je nach Gegebenheit operiert
 - b. Bei Malignen Resektion je nach Tumorlokalisation
- 1. Rechtsseitige Resektion (Whipple
- Bild
- 2. Magen- und Pylorus-erhaltende partielle Duodenopankreatektomie
- Bild
- Ergebnisse 1. Und 2. vergleichbar, daher eher 2.

- 3. Linksresektion: subtotale 4/5- Resektion mit Splenektomie
- 4. Lokale Papillenexzision: bei Carcinoma in situ der Papille

15-20 % der Pankreaskarzinom-Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose in einem resektablen Stadium, mehr als 80 % der Patienten sind in einem hohen Stadium, wo eine chirurgische Resektion nicht mehr möglich ist [2,21,25]

Resektabilitätskriterien

Criteria defining resectability status

- No distant metastases
- No radiographic evidence of superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) distortion
- Clear fat planes around the celiac axis, hepatic artery, and SMA
- Resektabilität durch präoperative Bildgebung zu beurteilen (42)
 - Kein Tumorkontakt zu A. mesenterica superior, zum Truncus coeliacus, oder der A. hepatica sowie der V. mesenterica superior oder Pfortader
 - Serum-Ca 19-9 <500 IU/ml
 - Keine Lymphknotenmetastasen
 - ECOG-Performance-Status von <2 (43)

Borderline resectable tumors

- No distant metastases
- Tumor abutment of the SMA or Truncus coeliacus or A. hepatica involving $<180^\circ$ of the circumference of the artery (Borderline resectable - arteriell (BR-A)
 - Tumor abutment of the SMA not to exceed greater than 180 degrees of the circumference of the vessel wall
- Venous involvement of the SMV or PV involving $<180^\circ$ with suitable vessel proximal and distal, allowing for safe resection and replacement (Borderline resectable - Pfortader (BR-PV)
- GDA encasement up to the hepatic artery (or) with either short segment encasement or direct abutment of the hepatic artery without extension to the celiac axis
- Primäre operation technisch möglich, vor allem bei BR-PV

Unresectable tumors

- Head: Distant metastases, greater than 180 degrees SMA encasement, any celiac abutment, unreconstructible SMV/portal occlusion, Aortic or inferior vena cava (VCI) invasion
- Body: Distant metastases, SMA or celiac encasement greater than 180 degrees, unreconstructible SMV/portal occlusion, Aortic invasion
- Tail: Distant metastases, SMA or celiac encasement greater than 180 degrees

- Nodal status: **Metastases** to lymph nodes **beyond the field of resection**

Operationsverfahren des Pankreaskarzinoms

Vor der chirurgischen Resektion erfolgt eine chirurgische Exploration zur Bestätigung der präoperativen Resektabilität. Wenn umliegende Organe wie Magen, Kolon, Dünndarm oder Milz infiltriert sind, sind sie als T3 zu klassifizieren, die dann durch eine erweiterte Resektion langzeit-Überleben erreichen können (42)

Sterblichkeitsrate nach Pankreas-Eingriffen:

- 1-3% bei High Volume-Zentrum
- Bis 20% an Kliniken mit sehr wenigen Pankreaseingriffen
- Durchschnitt bei 10%

Die Pankreasoperation wird folgendermaßen eingeleitet:

- - Op in Allgemeiner Intubationsnarkose
- - Linksumschneidung des Nabels
- - Eröffnung des Peritoneums
- - Abstrichentnahme

Der weitere Verlauf der Operation ist abhängig von der Lokalisation des Tumors wie folgt:

Pankreaskopfresektion (Chirurgische Therapie nach Kausch/Whipple)

- Bei Pankreaskopfkarzinomen und periampullären Karzinomen wird es durchgeführt
- Es werden reseziert: Gallenblase, der Ductus choledochus (unterer Teil des Gallengangs), das Duodenum, das Antrum des Magens (2/3 des Magens), Pankreaskopf mit proc. uncinatus, regionäre LK bei Pylorusinfiltration, ansonsten wird heutzutage pyloruserhaltend operiert. Nur so gelingt es die Abflusswege des Tumors zu entfernen.
- **Rekonstruktion:** Antekolisch, 3 Anastomosen:
 - **Pankreaticojejunostomie** (oder Pankreasgang direkt verschlossen)
 - **Hepaticojejunostomie**/ Anschluss des Gallengangs an Jejunumschlinge (Bilio-digestive Anastomose)
 - **Gastrojejunostomie** mit Braunscher Anastomose.
- Wenn möglich magen- und Pylorus-erhaltende partielle Duodenopankreatektomie (nach Taverso/Longmire).
- **KpK:** - Alle Anschlüsse mit Pankreas sind problematisch, da die Pankreasenzyme die Nahtverbindung angreifen und Pankreasfistel als Folge vorkommt.
 - Grad 1: Amylase in der Drainage am 3. postoperativen Tag um das 3-fache des Serumwertes erhöht ist. Therapie: Konservativ.
 - Grad 2: Wenn Patient klinisch unauffällig trotz erhöhter Infektparameter konservative Therapie weiter.
 - Grad 3: Wenn Patient septisch wird, dann sollte eine operative Sanierung erfolgen.
- Mögliche Folgen: Pankreasenzymmangel, dadurch gestörte Nährstoffaufnahme aus dem Darm; bei Magenerhalt: verzögerte Magenentleerung; bei Antrumresektion: Fehlbesiedlung des Darms mit Bakterien, gestörte Nahrungsmittelpassage.
- 5. Prognose: 5-Jahresüberlebensrate zw. 5 und 10% abhängig von der Op., Frühkarzinom: 30%, Periampulläres Karzinom: 30-50 %

— Bohrende rückenschmerzen sind ein Zeichen der Inoperabilität.

OP-Bericht:

- Rippenbogenrandschnitt rechts □
- Eröffnen und Inspektion des Abdomens (Karzinose?) □
- Eröffnen der Bursa omentalis □
- Darstellen der Pankreasvorderfläche □
- Mobilisierung der rechten Flexur □
- Darstellen der Vena mesenterica superior □
- Cholezystektomie □
- Durchtrennung des Ductus choledochus □
- Galle-Abstrichentnahme □
- Durchtrennung der Arteria geastroduodenalis □
- Durchtrennen der ersten Jejunumschlinge □
- Durchtrennen des Antrums □
- Durchtrennen des Mesoduodenum und des Mesopankreas □
- Durchtrennen des Pankreaskopfes □
- Blutstillung □
- Durchtrennen der Äste der A. mesenterica superior □
- Abtragen des Präparates □
- Blutstillung und Lavage □

- Hochziehen der ersten Jejunalschlinge □
- Anlegen einer End-Seit-Pancreaticojejunostomie (5.0 PDS) mit Einzelknopfnähten □
- Anlegen der Hepaticojejunostomie (5.0 PDS) fortlaufend □
- Hochziehen einer weiteren Jejunum-Schlinge antecolisch und Anlegen einer Gastrojejunostomie (4.0 PDS) fortlaufend □
- Verschluss des Mesenteriumschlitzes und Fixation der hochgezogenen Schlinge. □
- Drainage der Pankreasanastomose und der Gallengangsanastomose □
- Schichtweiser Bauchdeckenverschluss □
- Adaptierung der Haut □
- Hautverschluss durch Rückstichnähte □
- Verband □
- Operationsverlauf problemlos oder wie auch immer es verlaufen ist.

Linksseitige Pankreasresektion

Der linke Pankreasanteil wird **als subtotale 4/5-Resektion durchgeführt**. Der Restpankreas wird entweder direkt verschlossen oder an einer Darmschlinge drainiert. Die Pankreasfunktion ist bei diesem Operationsverfahren selten beeinträchtigt. Bohrende Rückenschmerzen sind ein Zeichen der Inoperabilität.

Desweiteren wird eine lokoregionäre und zentrale Lymphadenektomie sowie eine Splenektomie durchgeführt.

Wegen der späten Symptomatik des Karzinoms in diesem Bereich wird es häufig spät in einem fortgeschrittenem und nicht operablem Stadium diagnostiziert, die im Sinne einer multiviszeralen Resektion behandelt wird. (42)

Haben höhere Fisbildungsrate als Pankreaskopfresektionen (DISPACT-Studie)

Signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch „radical enterograde modular pancreatosplenectomy procedure (RAMPS)“ mit Präparation von medial nach lateral.

- Anteriores RAMPS-Verfahren
 - o Resektion inklussive Gerota-Faszie und perirenales Fett links
- Posteriores RAMPS-Verfahren
 - o Resektion inklssive Gerota-Faszie, perirenales Fett links sowie zusätzlich linke Nebenniere (44)

Totale Pankreasektomie

- Indikation: fortgeschrittenes Pankreaskarzinom, Undichte Nahtverbindungen
- Folgen: entgleister Zuckerstoffwechsel mit Hypoglycämiegefahr

Pankreassegmentresektion

- Bei Pankreaskarzinom selten möglich
- Alle Anschlüsse mit Pankreas sind problematisch, da die Pankreasenzyme die Nahtverbindungangreifen und Pankreasfistel als Folge.

Lokale Papillenexzision

Die lokale Papillenexzision wird beim Carcinoma in situ der Papille durchgeführt.

Periampulläres Karzinom

Periampulläres Karzinom wird ähnlich wie das distale Choledochuskarzinom sowie Duodenumkarzinom oder Papillenkarzinom durch eine pyloruserhaltende Duodenocephalopankreatektomie behandelt.

Carcinoma in situ - 2 Fallbeispiele

Hier handelt sich um 2 Patienten, die mit 68a bzw. , 52a Jahren wegen einer chronischen Pankreatitis operiert worden sind (Whipple -Operation). Im Operationspräparat konnte bei beiden eine atypische, ductale hyperplasie bzw. carcinoma in situ diagnostiziert werden. 29 Jahre bzw. 9 Jahre nach der Operation entwickelten beide zusätzlich ein invasiv ductales Adenokarzinom des Pankreas. (14) Das bedeutet, dass eine Carcinoma in situ über einen längen Zeitraum von 9 bis 29 Jahren invasiv werden könnte.

Postoperativer Verlauf

- 3-4 wöchiger Krankenhausaufenthalt
- Mehrere Wochen Erholungsphase
- Wenn Tumor vollständig entfernt, keine weitere Maßnahme erforderlich
- Adjuv. Chemotherapie mit Gemcitabine of FU nach R0-Resektion verlängert das Überleben (siehe Chemotherapie)
- Manche nahezu beschwerdefrei bei gelegentliche Insulintherapie

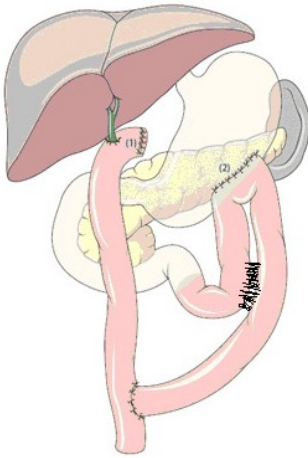
- Gewichtsverlust bei allen Patienten
- Fieberschübe bei Gallenwegsentzündung
- Dumping Syndrom bei Magenteilresektion (bei Mahlzeiten mit Herzklopfen, Schwindel, Schweißausbrüche, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Durchfall, Bauchschmerzen, Blähungen, fettiger Stuhlgang) –
 - Beschwerden durch Diät, häufige kleine Mahlzeiten, Medikamente behandelbar

Bei Inoperabilität - Palliativ

- palliativ mit Cholecystojejunostomie (biliodigestive Anastomose) oder intraluminales Stenting des Gallenganges bzw. die Gastrojejunostomie bei Duodenalkompression
- Adjuv. Chemotherapie mit Gemcitabine nach R0-Resektion verlängert das Überleben
- Präop Radiochemotherapie Rückfall Krankenhaus?

Tumoren mit ausgedehnter Infiltration der Mesenterialwurzel werden übereinstimmend als Kontraindikationen zur Resektion angesehen [15]

Wie oben erwähnt sind die palliativen Eingriffe, die die aktuellen Beschwerden der Patienten lindern und zukünftige Probleme durch das Tumorwachstum vermeiden. Wenn Gallenrückstau, Gelbsucht bzw. Verengungen im Bereich des Duodenum oder des Pylorus können zB wie in der Abbildung unten gezeigt, folgende Eingriffe durchgeführt werden: CHE, Choledochojejunostomie Y-ROUX, Gastroenteroanastomose mit Omegaschlinge und Braun'scher Fußpunktanastomose, Tumor PE



Doppelbypass-Operation [16]

Palliative Therapie

- Kleine Operationen oder endoskopische Eingriffe
- Dehnungen des Magenausgangs
- Stent in den Gallengang oder Drainage von außen durch die Haut - perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD)
- Bei starker Einengung des Magenausganges enterale Ernährung über die Nase oder durch die Bauchhaut in den Dünndarm
- Parenterale Ernährung oder Infusionstherapie über Port-a-cath
- Schmerztherapie (Schmerztabl, Morphin)
- Bei Knochenmetastasen Biphosphonate, Bestrahlung oder Radionuklidbehandlung zur Schmerzlinderung
- Verabreichung von Verdauungsenzymen und Hormonen (Insulin)

Schwierigkeiten bei Pankreaskarzinom

- 1 schwierige Diagnose

- keine Frühsymptome
- Symptome wie bei chron. Pankreatitis (Appetitverlust, unspezifische Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Gewichtsverlust)
- 2 schwierige Therapie
- 3 schlechte Prognose

Chemotherapy and Radiotherapy in pancreatic cancer

Adjuvant Chemotherapy

- Ca. 25 % resectable at the time of the diagnosis [42]
 - Mehr resektabel durch bessere und radikalerer Operationstechniken in Zentren (42)
 - Therapy:
 - Primary resection including lokoregionare Lymphadenectomy (am Lig. Hepatoduodenale, Entfernung der peripankreatischen und periduodenalen LK sowie LK rechts der Mesenterialachse entlang der rechten Zirkumferenz der A. mesenterica superior und rechtsseitig des

Truncus coeliacus inklusive der Lymphknoten entlang der A. hepatica – vor allem radikale Lymphadenektomie präaortal zwischen dem Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior

- Einzige kurative Therapie-Möglichkeit
- Keine neoadjuvante Chemotherapie, da 25% der Patienten, die primär als resektabel galten, nach der neoadjuvanten Chemotherapie nicht mehr reseziert.(42)
- Adjuvant Chemotherapy
- 15% cured of their disease long-term [4]
- 85% develop locoregional recurrence and or distant metastases [4,8,11]
- **Indications:** to reduce the risk of distant metastases and locoregional failure
- **Drugs:** Modifiziert FOLFIRINOX, Gemcitabine, fluorouracil
- **Results:** 6 months chemotherapy with gemcitabine or fluorouracil improves overall survival

Studies

- Phase III Conko-001-Studie: 368 Patients without prior chemotherapy or RT: adj. gemcitabine versus observation following macroscopically complete resection: absolute 5 years survival= 20,7% vs. 10,4 %; p Value 0.01 [33]

				P	
STUDY	YEAR	n	TREATMENT	VALUE	SURVIVAL
GITSG	1985	43	Observation /5-FU + RT	0,007	10% at 2 yr / 20% at 2 yr
EORTC	1999	218	Observation / 5-FU + RT	0,1	26% at 2 yr / 34% at 2 yr
ESPAC-1	2004	289	Observation / CRT		16,9 mo / 13,9 mo
CONKO-01	2008	368	Observation / Gem	0,01	10,4% at 5 yr / 20,7% at 5 yr
ESPAC 3	2010	1088	5-FU / Gem	0,39	23,0 mo / 23,6 mo
RTOG 9704	2011	451	5-FU+RT / Gem+RT	0,12	22% at 5 yr / 18% at 5 yr
JASPAC-01	2013	378	S-1 (oral fluoropyrimidine) / Gem	<0,001	70% at 2 yr / 53% at 2 yr

David P. Ryan, M.D., Theodore S. Hong, M.D., and Nabeel Bardeesy, Ph.D. Pancreatic Adenocarcinoma; N Engl J Med 2014;371:1039-49.

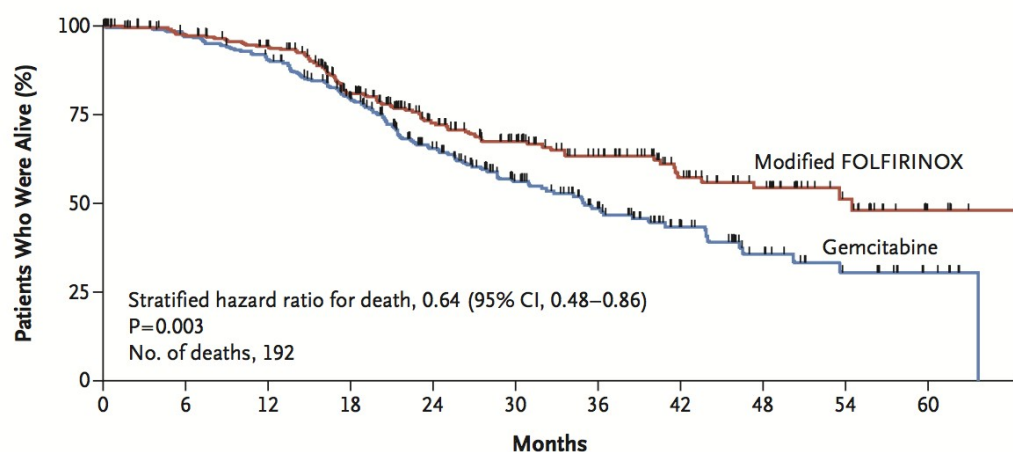
CONKO-01 denotes Charité Onkologie 01, EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer, ESPAC European Study Group for Pancreatic Cancer, GITSG Gastrointestinal Tumor Study Group, JASPAC-01 Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer, and RTOG 9704 Radiation Therapy Oncology Group 9704.

[17]

Oben sehen wir die wichtigsten Studien bezüglich adjuvanter Chemotherapie, rezente Arbeiten mit großen Zahl zeigen eindeutig, dass es ein Überlebensvorteil hat, z.B. die Conco-01-Studie oben zeigt ein 5 Jahresüberlebensvorteil 10,4 nur für die Operation und 20,7% Operation mit Chemotherapie..

Modified FOLFIRINOX vs Gemcitabine

B Overall Survival



No. at Risk
Modified FOLFIRINOX
Gemcitabine

247	223	210	165	119	91	68	46	32	16	4
246	233	215	171	120	81	55	33	18	9	4

The median overall survival: 54.4 vs 35.0 months

T. Conroy, P. Hammel, M. Hebbar, M. Ben Abdelghani, et al.
FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic
Cancer. The New England Journal of Medicine Dec. 2018.

Adjuvant radiotherapy

- Indications: to reduce the risk of locoregional failure
- Results: role of radiotherapy is controversial, no benefit [40,41]
- Subject of an ongoing randomized trial in the US (NCT01013649) [17]
- No proof of advantage of chemoradiation over chemotherapy alone (ESMO 2014)

Adj. RT + 5FU vs. Observation

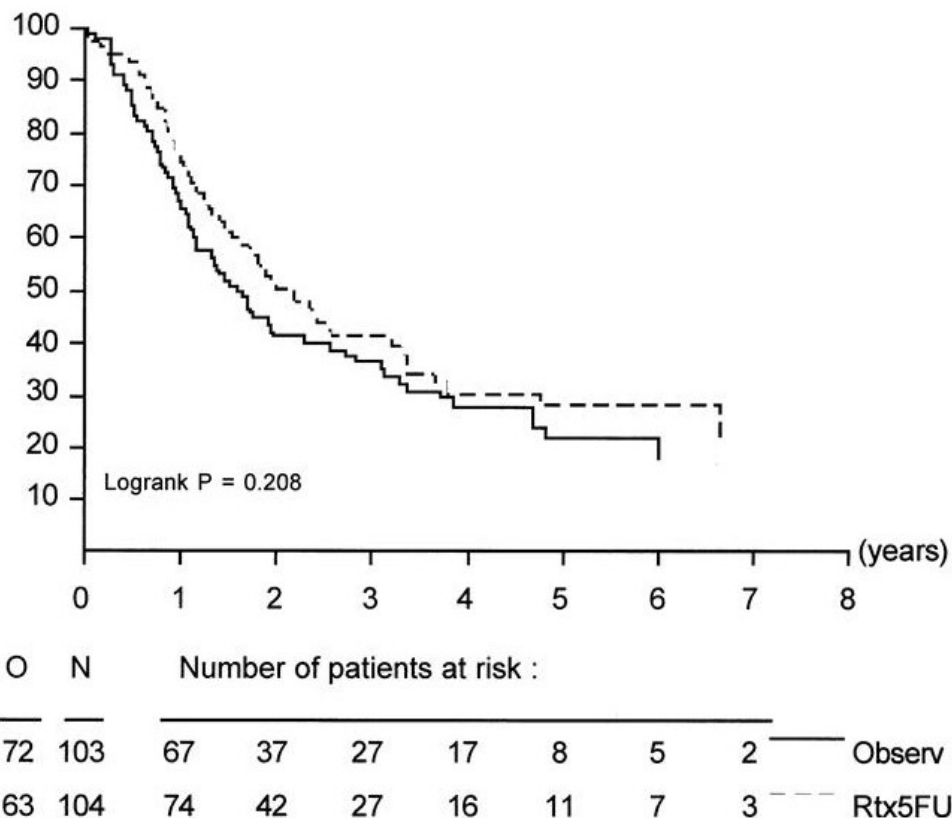


Figure 1. Duration of survival in all eligible patients.

Median survival: 19.0 vs. 24,5

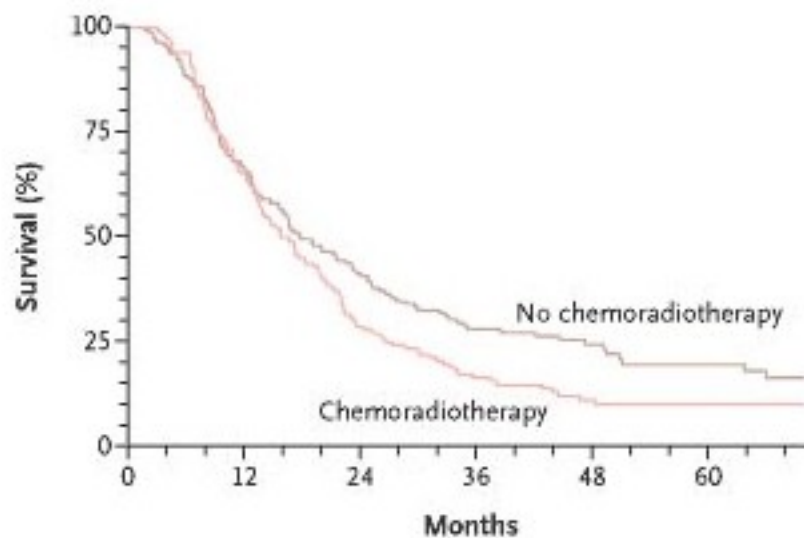
2yr survival: 41% vs. 51%

No reduction of locoregional recurrence rates

Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluoro- uracil 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.

Adj. CRT vs. No adj. CRT

A

**No. at Risk**

No chemoradiotherapy	144	94	57	36	22	13
Chemoradiotherapy	145	94	40	20	11	5

5yr survival rate: 10% vs. 20%

P=0.05

5yr survival rate: 21% with chemotherapy and 8 without chemotherapy (P=0.009)

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-10. [Erratum, N Engl J Med 2004;351:726.]

Neoadjuvant Chemotherapy in pancreatic cancer

Indications

- borderline resectable tumors => Increasing resectability
- Improving outcomes following pancreaticoduodenectomy
- susp. pos. LN and surgical margins
- clinical trials (42)
- Drugs: FOLFIRONOX, gemcitabine plus albumin-bound paclitaxel particles (nab-paclitaxel)
- Current studies: Clinical trials are currently under way (NCT01591733, NCT01688336, NCT01560949) [17]

Neoadjuvante Chemotherapie

- Initial studies: Radiation therapy with or without 5-FU, as well as increased dose with mitomycin, 5-FU and cisplatin, and paclitaxel: No improvement in either resectability or overall survival (1-5)
- New studies: neoadjuvant therapy is associated with a lower rate of lymph node positivity and improved overall survival (6)
- Drugs: FOLFIRONOX, gemcitabine plus albumin-bound paclitaxel particles (nab-paclitaxel)
- Current studies: Clinical trials are currently under way (NCT01591733, NCT01688336, NCT01560949) (17)
- (David P. Ryan, M.D., Theodore S. Hong, M.D., and Nabeel Bardeesy, Ph.D. Pancreatic Adenocarcinoma; N Engl J Med 2014;371:1039-49.)

Neoadjuvante Radiotherapy

Improve survival in patients with resectable pancreatic cancer

(Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL. Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 1128-1133)

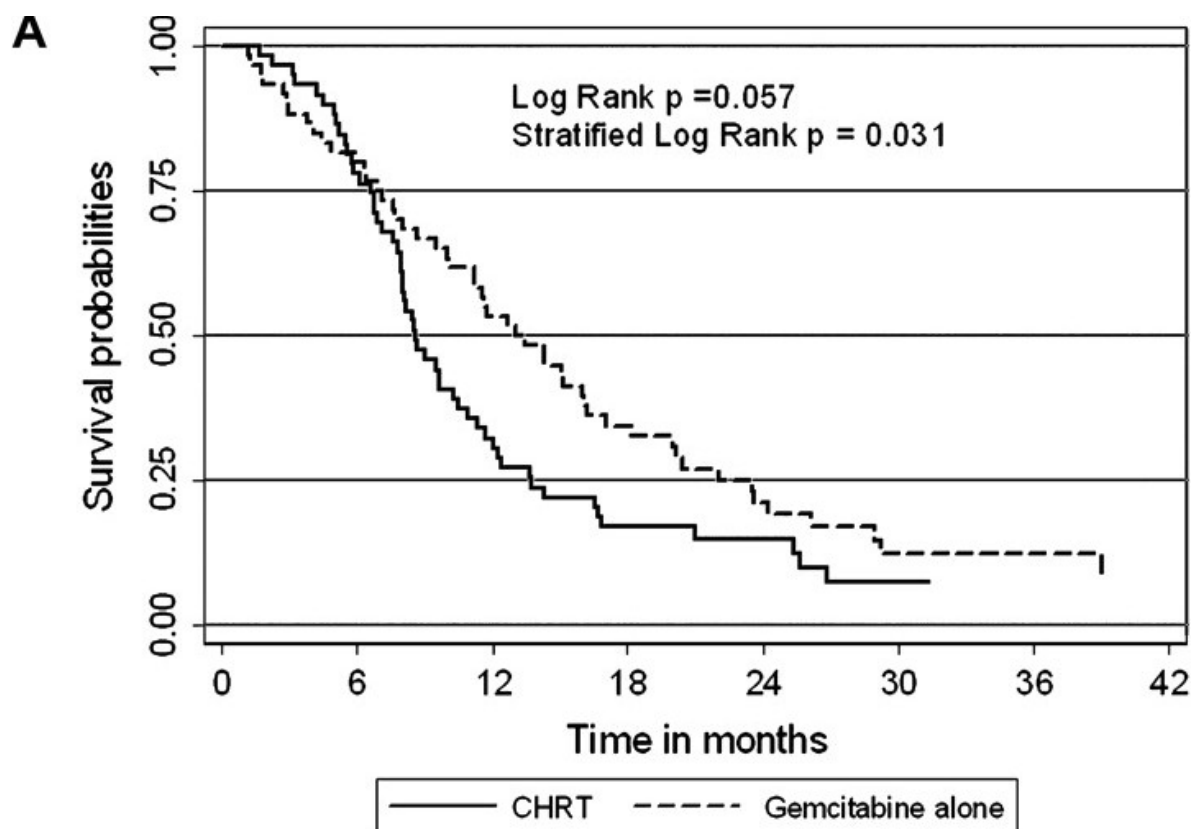
Gemäss neuerer Studien, diese Studie von 2008 publiziert, ergaben eine Verbesserung des Überlebens bei resektablen Pankreaskarzinom-Patienten.

Locally advanced, unresectable pancreatic cancer (Stage III)

- 20-25% [42]
- 30% die because of locally destructive tumor progression, 70% die of widespread metastatic disease [20]
- Median overall survival: 9-12 mo [20]
- Therapy:

- Primary more extensive resection (42)
 - Bessere locale Tumorkontrolle
 - Bessere Patientenselektion
- Neoadjuvant chemotherapy and following resection
 - Siehe Abb.1 in (42)
- Drugs: Gemcitabine, Folfirinox, nab-paclitaxel
- Radiotherapy: Conflicting results [34,35]

Gemcitabine +/- CHRT



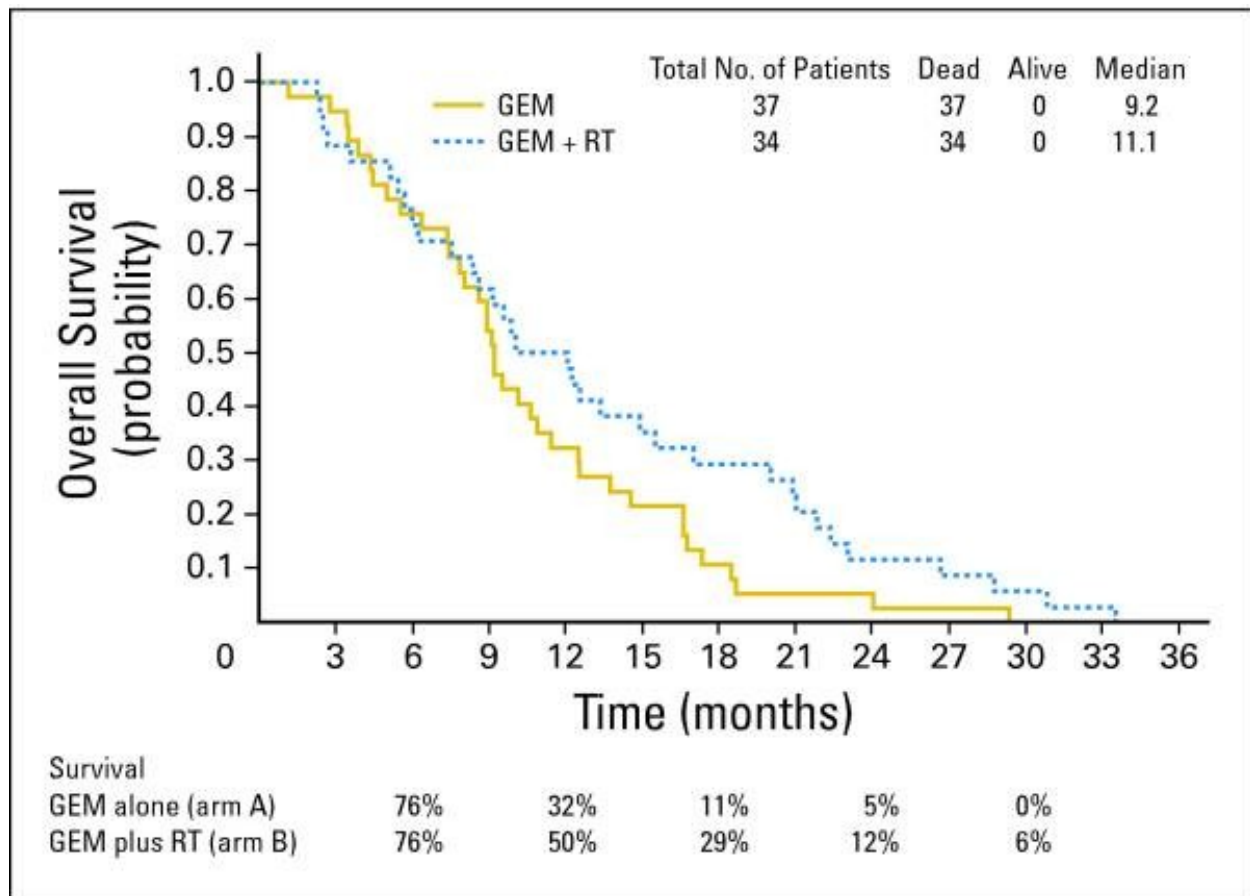
Patients at Risk:	0	6	12	18	24	30	36
CHRT Arm	59	47	20	11	8	4	3
Gemcitabine Alone Arm	60	49	33	21	12	6	4

median survival: 8.6 vs. 13 months

1yr survival: 32% vs. 53%

Chauffert B1 et al., Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study., Ann Oncol. 2008 Sep;19(9):1592-9. doi: 10.1093/annonc/mdn281. Epub 2008 May 7.

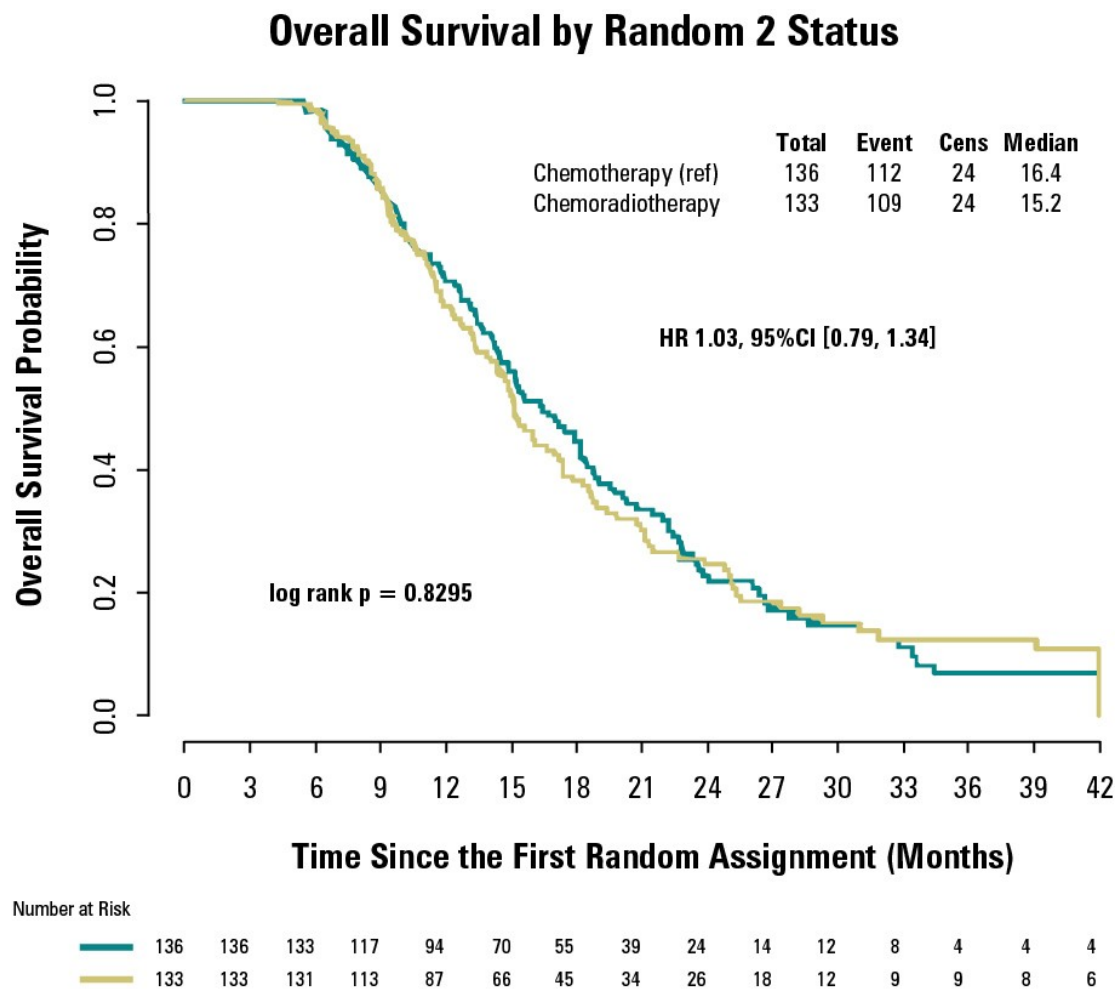
Gemcitabine +/- RT



Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:4105-4112. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

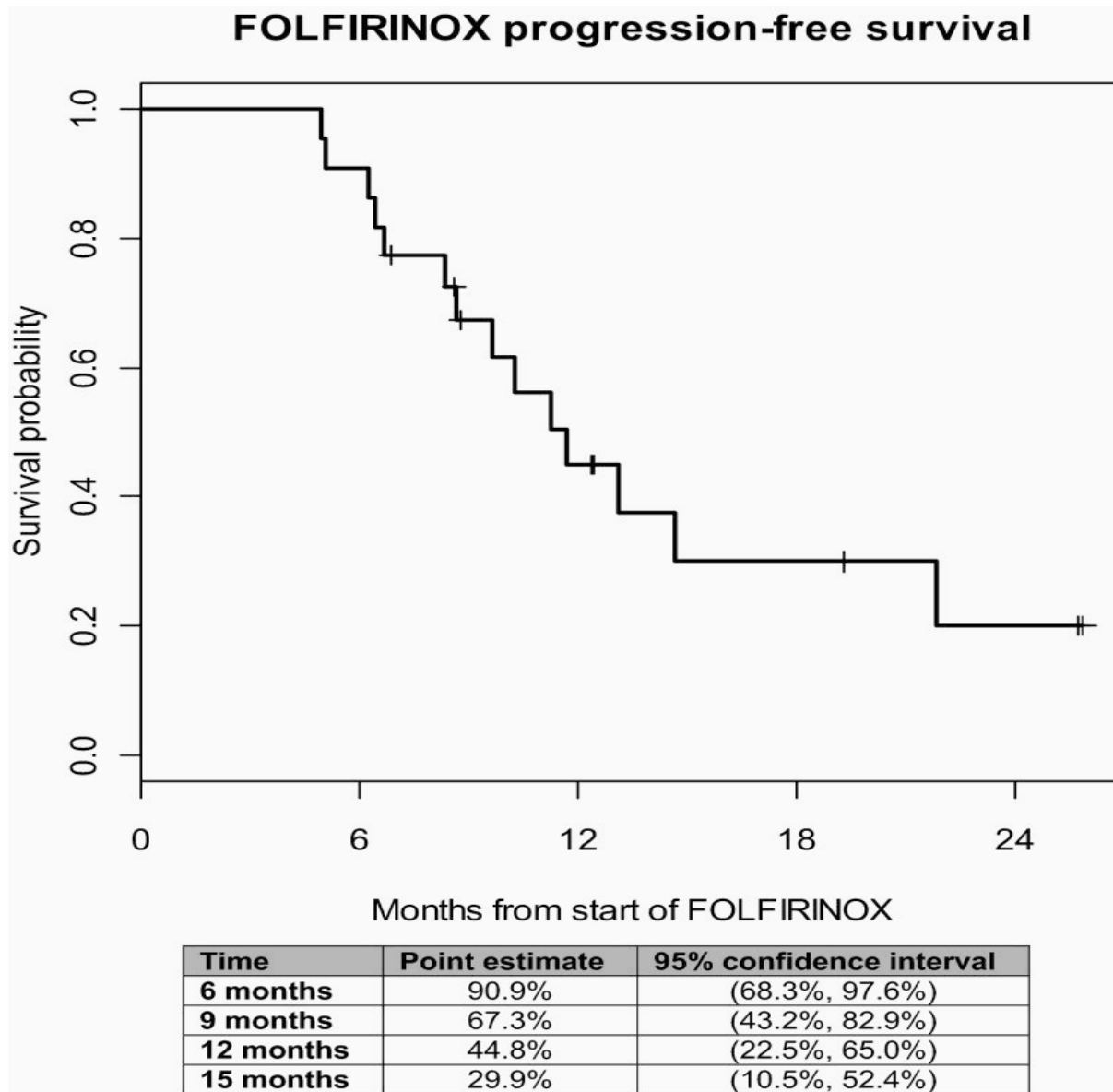
International LAP 07

There is no benefit with the addition of conventional chemoradiation following gemcitabine monotherapy (Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, et al: Comparison of chemoradiotherapy and chemotherapy in patients with a locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA4003.)



Chemotherapy vs. Chemoradiotherapy

International LAP-07: F. C. Bidard^{1,2*} et al. Circulating tumor cells in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: the ancillary CirCe 07 study to the LAP 07 trial ; Annals of Oncology 24: 2057-2061, 2013



n: 22

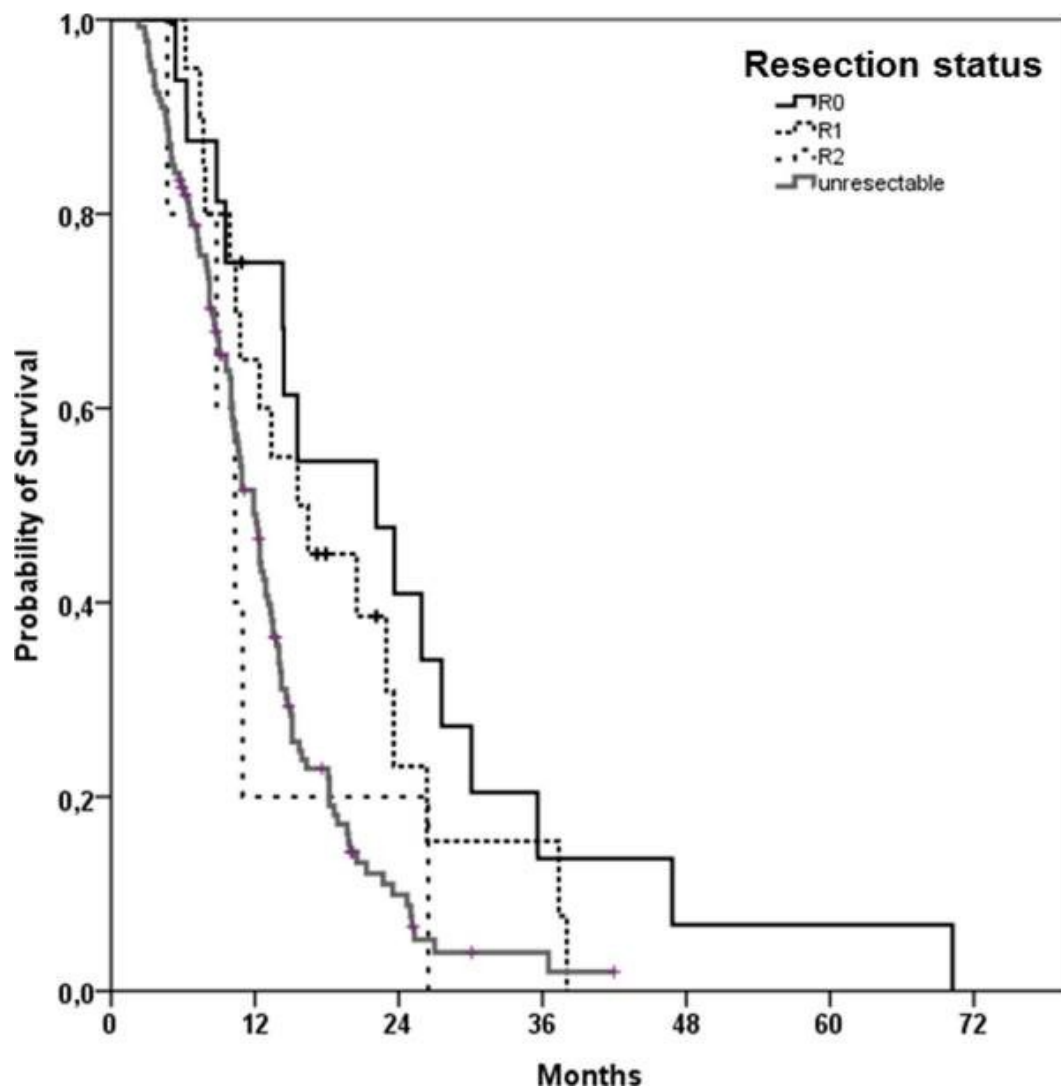
Overall response rate: 27%

Median PFS: 11.7 months

Five patients (23%) able to undergo R0 resections

Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. *Oncologist* 2013;18:543-548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657686>.

Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine



n: 215

26% undergo secondary resection

39,2% R0

41,2% R1

11,8% R2

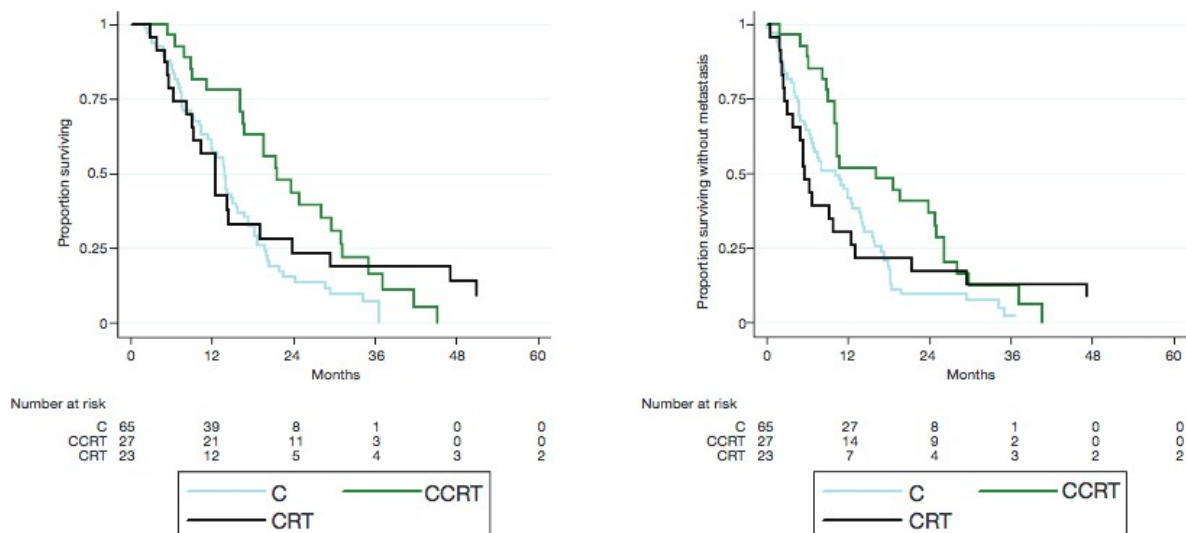
7,8% Rx

median overall survival R0 vs. unresect.: 22,1 vs. 11,9 months

DFS 12,3 vs. 8,1 months for all patients

Habermehl D, Kessel K, Welzel T, et al. Neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Rad Oncol. 2012;7:28. [PMC free article] [PubMed]

Chemotherapy vs. Chemoradiotherapy vs. Chemo+Chemoradiotherapy



Shane Lloyd, Bryan W. Chang; A comparison of three treatment strategies for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer; J Gastrointest Oncol 2013;4(2):123-130

Metastatic pancreatic cancer (Stage IV)

Aprox. 50-60% of patients [42]

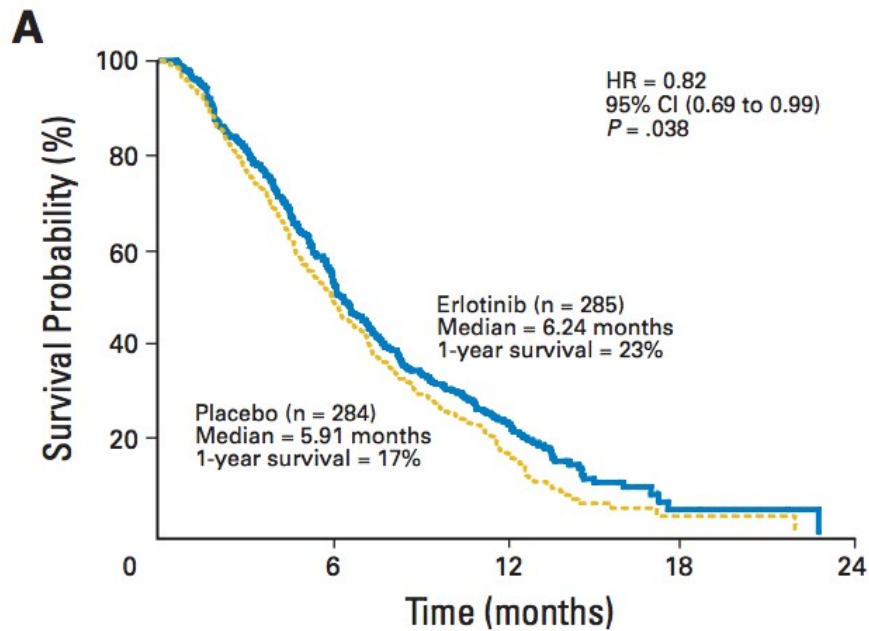
Survival without treatment: 2 to 4 mo [29]

Median overall survival: 6-8 mo [19]

Drugs: Fluoruracil, gemcitabine and nab-paclitaxel, FOLFIRINOX [17]

Fluoruracil improves survival aprox. 3 months [36]

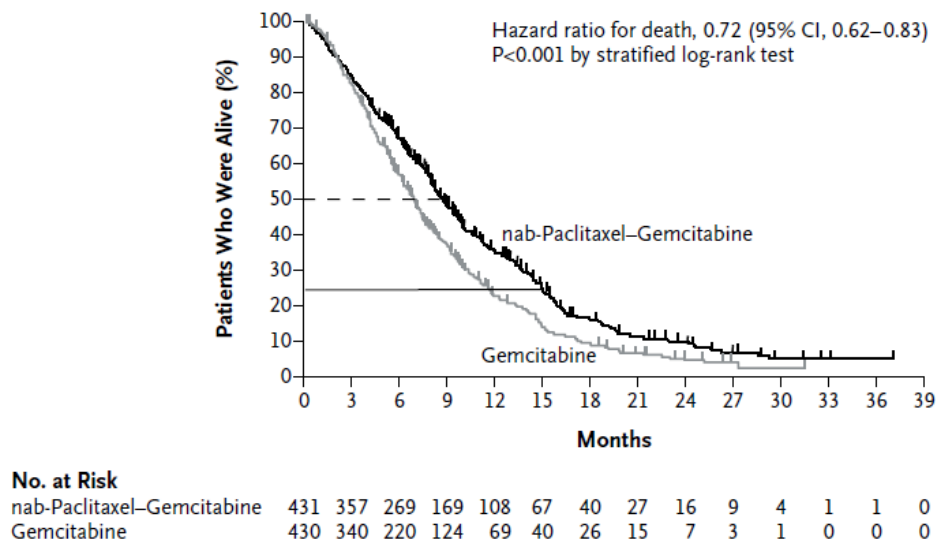
Gemcitabine +/- Erlotinib



Median survival: 6.24 vs. 5.91 months

Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, 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;25:1960-6.

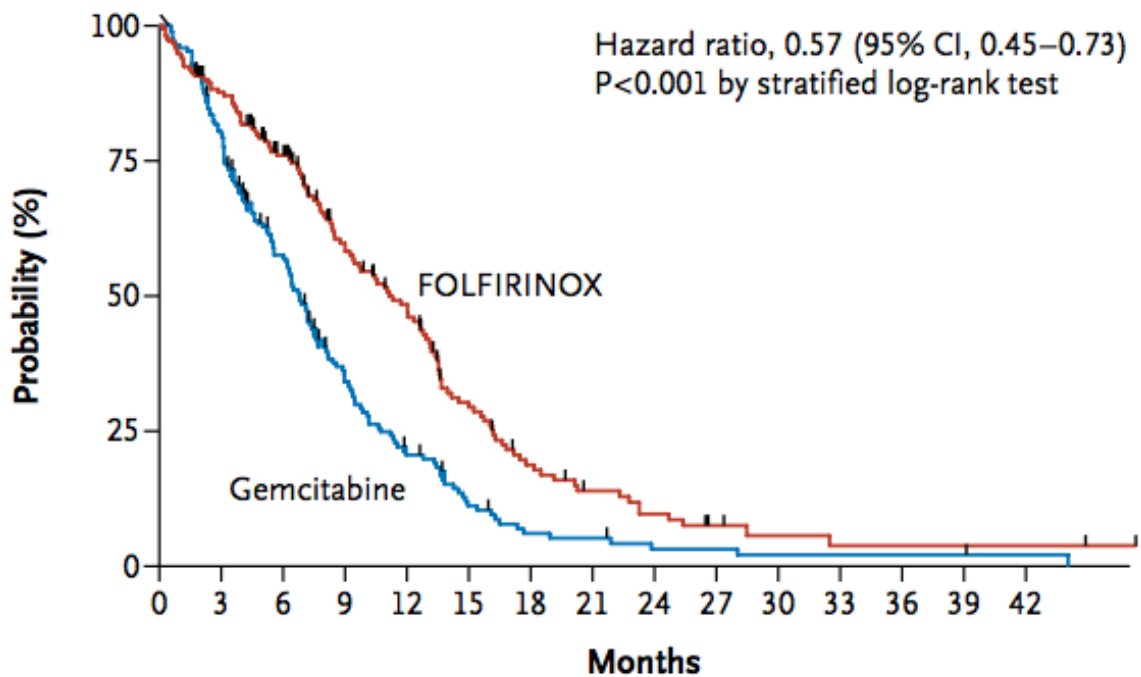
Gemcitabine +/- nab-Paclitaxel

A Overall Survival

Median survival: 9.4 vs. 6.8 months

Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131140>.

FOLFIRINOX vs. Gemcitabine

A Overall Survival**No. at Risk**

Gemcitabine	171	134	89	48	28	14	7	6	3	3	2	2	2	2	1
FOLFIRINOX	171	146	116	81	62	34	20	13	9	5	3	2	2	2	2

Median overall survival: 11.1 vs. 6.8 months

Sign. improvement

- Survival
- Global health status
- Quality of life

In einer Studie, die 2011 in New England Journal of Medicine veröffentlicht worden ist mit FOLFIRINOX versus Gemcitabine bei metastasierenden Karzinomen mit je 171 Patienten war median overall survival 11.1 versus 6.8 Monate für FOLFIRINOX.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for met- astatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-25.

Chemotherapie-Nebenwirkungen

- **Schnell wachsende Zellen betroffen**
 - Schleimhäute
 - Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle
 - blutbildendes System im Knochenmark (Neutropenie, ...)
 - Erhöhte Infektanfälligkeit und Blutungsneigung
 - Haarwurzeln
 - Haarausfall
 - Appetitlosigkeit
 - Diarrhoe oder Obstipation
 - Neuropathie (v.a. FOLFIRINOX)
- **Erlotinib**
 - **akneähnlicher** Hautausschlag
- **Th:** Medikamentös bzw. durch Begleitmaßnahmen; normal nach Therapieende reversibel

Zusammenfassung Chemotherapie

— Gemcitabine

- Zweittherapie: 5FU / FA, Capecitabin, Docetaxel, Irinotecan und Platin - Derivate
- Therapie mit FOLFIRINOX (Kombination von Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin) - längere Überlebensdaten aber dafür schwere Nebenwirkungen
- Heilung **nicht möglich**
- **Sign. Lebensverlängerung** bei **palliativer** Therapie
 - o Tumorwachstum verlangsamen
 - o Beschwerden und Schmerzen zu lindern,
 - o Gewichtsverlust aufhalten

Prognose

5-year relative survival rates for pancreatic cancer

(Based on people diagnosed with pancreatic cancer between 2009 and 2015.)

SEER Stage	5-year Relative Survival Rate
Localized	37%
Regional	12%
Distant	3%
All SEER stages combined	9%

(American Cancer Society)

Ca. 15 - 20 % der Bauchspeicheldrüsenkarzinome sind **operativ resezierbar** [2,21,25]

5 Jahresüberlebensrate

- Overall 5yr survival of 5 % [4], 74% sterben im ersten diagn. Jahr [27]
- Stadienabhängig zwischen 5 und 10 % [26]
- 14% nach Resektion mit kurativer Intention bzw. bis 40% bei Stadium T1N0M0 (Tumor kleiner 2 cm, ...) [27,28]
- 20,7 % bzw. 10,4 % nach kompletter Resektion mit bzw. ohne adjuvante Gemcitabine-Chemotherapie [33]

- 30% beim Frühkarzinom [26]
- 30 % beim radikal operierten Papillenkarzinom [28]
- 30-50% beim periampullären Karzinom [26]

Prophylaxe

- **Verzicht auf Rauchen und Alkohol**
 - **Laut einer multizentrischer Studie treten Pankreaskarzinome um etwa 10 Jahre früher auf, wenn man viel raucht oder viel Alkohol trinkt.** (811 Pankreas-Ca-Patienten wurden angeschaut, Nichtraucher und Antialkoholiker bekamen Pankreaskrebs im Durchschnittsalter von 72, bei den Rauchern trat das Pankreaskarzinom im Durchschnittsalter von 62 und die Patienten, die täglich etwa 39 g Alkohol zu sich nahmen erkrankten bereits im Durchschnitt im 61. Lebensjahr.) [1]
- **Bei genetischer Disposition regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen**
- **Entfernung zystischer Neoplasien**
- **Übergewicht vermeiden**
- **Körperliche Bewegung**
- **ASS protectiv?**

Referenzen

- [1] Alcohol and Tobacco Lower the Age of Presentation in Sporadic Pancreatic Cancer in a Dose-Dependent Manner: A Multicenter Study, Michelle A Anderson and co., The American Journal of Gastroenterology , (28 August 2012) doi:10.1038/ajg.2012.228

- [2] Kian-Huat Lim et al., Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer: The Emerging Paradigm?, The Oncologist 2012;17:192-200 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286168/>
- [3] <http://www.pankreas-karzinom-zentrum.de/behandlung-pankreaskarzinom/operation-pankreaskarzinom.html>
- [4] Jeffrey M Sutton, Daniel E Abbott, Neoadjuvant therapy for pancreas cancer: Past lessons and future therapies, World J Gastroenterol. Nov 14, 2014; 20(42): 15564-15579. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229521/>
- [5] <http://www.krebsgesellschaft.de>
- [6] G. Adler et al.: S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“. Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz, in: Der Gastroenterologe 2007, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, Bd. 45, S. 487-523
- [7] H.-J. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger (Hrsg.): Kompendium Internistische Onkologie, Springer Verlag 2006
- [8] Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. Cancer. 1990;66:56-61. [PubMed]
- [9] www.medwissen.at
- [10] Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO et al.: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996; 7:593-600. [PMID: 8879373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8879373/)
- [11] Burris III HA, Moore MJ, Andersen J et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15:2403-2413. [PMID: 9196156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196156/)

- [11] Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:567-579. [PubMed]
- [12] Cunningham D, Chau I, Stocken DD et al.: Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5513-5518. DOI: [10.1200/JCO.2009.24.2446](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2446)
- [13] Heinemann V, Boeck S, Hinke A et al.: Meta-analysis of randomized trials: evaluation of gemcitabine - based combination chemotherapy applied in pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8:82-92. DOI: [10.1186/1471-2407-8-82](https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-82)
- [14]) DO [Elisabeth Brockie^{a, b}](#), MD [Aditi Anand^{a, b}](#), MD [Jorge Albores-Saavedra^{a, b}](#) *Progression of atypical ductal hyperplasia/carcinoma in situ of the pancreas to invasive adenocarcinoma, Department of Pathology, Dallas Veterans Affairs Medical Center, Dallas, TX, USA; Division of Anatomic Pathology, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA October 1998*
- [15] Baer et al., 1996; Bühler et al., 1998
- [16] <http://www.klinikumdo.de/>
- [17] David P. Ryan, M.D., Theodore S. Hong, M.D., and Nabeel Bardeesy, Ph.D. Pancreatic Adenocarcinoma; *N Engl J Med* 2014;371:1039-49.
- [18] Volker Kunzmann et al., Intensified Neoadjuvant Chemotherapy with Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine Followed by FOLFIRINOX in a Patient with Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer, *Case Rep Oncol* 2014;7:648-655
- [19] Howlader NNA, Krapcho M, Neyman N, et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2011. ?

[20] F. C. Bidard^{1,2*}, F. Huguet³, C. Louvet⁴, L. Mineur⁵, O. Bouché⁶, B. Chibaudel⁷, P. Artru⁸, F. Desseigne⁹, J. B. Bachet¹⁰, C. Mathiot¹¹, J. Y. Pierga^{1,2} & P. Hammel¹²; Circulating tumor cells in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: the ancillary CirCe 07 study to the LAP 07 trial ; *Annals of Oncology* 24: 2057-2061, 2013

[21] **Siegel R**, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; **63**: 11-30 PMID: 23335087 DOI: 10.3322/ caac.21166

[25] **Li D**, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; **363**: 1049-1057 PMID: 15051286 DOI: 10.1016/ S0140-6736(04)15841-8

[26] *Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie, 3. Auflage, KH. Tscheliessnigg; S. Uranüs; G. Pierer und Co., 2005*

[27] *American Cancer Society*

[28] *Gerd Herold und Mitarbeiter - Innere Medizin, 2013*

[29] .) Eric Van Cutsem, Walter L. Vervenne, Jaafar Bennouna, Yves Humblet, Sharlene Gill, Jean-Luc Van Laethem, Chris Verslype, Werner Scheithauer, Aijing Shang, Jan Cosaert, and Malcolm J. Moore; Phase III Trial of Bevacizumab in Combination With Gemcitabine and Erlotinib in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer; *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, May 30-June 3, 2008, Chicago, IL.

<http://jco.ascopubs.org/content/27/13/2231.full>

[30] Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2231-2237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307500>.

[31] Oliver GR, Sugar E, Laheru D, Diaz LA. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2010:180. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/2395-72>.

[32] Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-3275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149301>.

[33] Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-1481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104372>

[34] Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, in- fusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally ad- vanced unresectable pancreatic cancer: definitive results of the 2000-01 FFCD/ SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-9.

[35] Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4105-12.

[36] Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic can- cer. *J Clin Oncol* 2007;25:2607-15.

[37] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with ad- vanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Can- ada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.

[38] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for met- astatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.

[39] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131140>.

[40] Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluoro- uracil 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.

[41] Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-10. [Erratum, N Engl J Med 2004;351:726.]

(42) Jan G.D`Haese et co, Aktuelle Standards und Perspektiven in der Chirurgie des Pankreaskarzinoms, Onkologe 2019

(43) Isaji S et co (2017), International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma, Pankreatology 18

(44) Mitchen JB et all (2012), Long-term results of resection of the adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas using radical anterograde modular pancreateosplenectomy procedure, J Am Coll Sugery 214

Bei Fragen / Feedback bitte E-Mail an abidin.geles@gmail.com

DANKE

Abidin Geles

www.medwissen.ch