

Diplomarbeit

**Neue interdisziplinäre Konzepte in der Therapie des
Pankreaskarzinoms**

eingereicht von

Anna Bürger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Peter Kornprat

Ass. Valerie Wienerroither

Graz, 17.06.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.06.2022

Anna Bürger eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während meines Studiums auf unterschiedlichste Art und Weise immer unterstützt und bestärkt haben.

Allem voran gilt mein Dank meinen beiden Betreuer*innen Univ.-Prof. Dr. med. univ. Peter Kornprat und Ass. Valerie Wienerroither, die mir während des Verfassens dieser Arbeit immer zur Seite standen, für Fragen immer ein offenes Ohr hatten und somit das Schreiben erleichtert haben. Ohne die hilfreichen, aber auch kritischen Anregungen sowie ihr Engagement wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Von Herzen bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, die immer an mich glaubt und mir Rückhalt gibt. Vor allem meinen Eltern Wilma und Norbert gebührt ein großes Dankeschön, da sie mir mein Studium nicht nur finanziell ermöglicht haben, sondern mir auch in allen Lebenslagen immer den Rücken gestärkt haben. Danke auch an meine Geschwister Michael und Luise, sowie meinen Cousin Florian. Ohne Euch wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

Auch meinen Studienkollegen möchte ich danken. Ihr habt das Studentenleben zu einer unvergesslichen Zeit gemacht. Namentlich erwähnen möchte ich Katrin, Katharina, Vanessa und Viktoria, auf die in allen Höhen und Tiefen zu zählen ist und immer gute Ratschläge hatten, wenn ich nicht mehr weiterwusste.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Freund Christoph bedanken, der in schwierigen Phasen immer ermutigende Worte fand, mir mit viel Geduld entgegenkam und mir vor allem viel Kraft und Energie gab. Danke, dass du immer für mich da bist!

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	11
2	Das Pankreaskarzinom.....	12
2.1	Epidemiologie.....	12
2.2	Pathogenese.....	13
2.3	Ätiologie und Risikofaktoren	14
2.3.1	Nicht-modifizierbare Faktoren	15
2.3.2	Modifizierbare Faktoren	15
2.4	Pathologie und Metastasierung.....	16
2.5	Klinik	18
2.6	Diagnostik und Screening.....	18
2.6.1	Tumormarker.....	19
3	Chirurgische Therapie	20
3.1	Anatomische Grundlagen	20
3.1.1	Arterielle Blutversorgung des Pankreas.....	21
3.1.2	Venöse Blutversorgung des Pankreas	23
3.1.3	Lymphgefäße des Pankreas	23
3.1.4	Ausführungsgänge des Pankreas.....	23
3.2	Resektionsarten.....	24
3.2.1	Klassifikation der Resektabilität.....	24
3.2.2	Partielle Pankreatoduodenektomie	26
3.2.2.1	Kontraindikationen.....	28
3.2.2.2	Komplikationen.....	28
3.2.3	Pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie	29
3.2.3.1	Kontraindikationen.....	30
3.2.3.2	Komplikationen.....	31
3.2.4	Totale Pankreatektomie.....	31
3.2.4.1	Komplikationen.....	32
3.2.5	Pankreaslinksresektion.....	32
3.2.5.1	Komplikationen.....	33

3.2.6	<i>Zentrale Pankreasresektion</i>	33
3.2.6.1	<i>Vorteile</i>	34
3.2.6.2	<i>Komplikationen</i>	34
4	<i>Onkologische Therapie</i>	35
4.1	<i>Therapiemodalitäten</i>	35
4.1.1	<i>Gemcitabin-Monotherapie</i>	36
4.1.2	<i>5-Fluorouracil/Folinsäure (5FU/FA)</i>	36
4.1.3	<i>FOLFIRINOX</i>	37
4.1.4	<i>Gemcitabin + Nab-Paclitaxel</i>	38
4.1.5	<i>Erlotinib + Gemcitabin</i>	38
4.1.6	<i>Immuntherapie</i>	39
4.1.6.1	<i>Checkpoint-Inhibitoren</i>	39
4.1.6.2	<i>Monoklonale Antikörper</i>	40
4.2	<i>Zeitpunkt der Therapie</i>	41
4.2.1	<i>Neoadjuvante Chemotherapie</i>	41
4.2.2	<i>Adjuvante Chemotherapie</i>	42
4.2.2.1	<i>Adjuvante Radiochemotherapie</i>	43
4.2.3	<i>Palliative Therapie</i>	43
4.2.3.1	<i>Chemotherapie in der Palliativtherapie</i>	44
5	<i>Interdisziplinäre Tumorkonferenz</i>	45
6	<i>Kasuistik</i>	46
7	<i>Schlussfolgerung</i>	54
	<i>Literaturverzeichnis</i>	56

Glossar

<i>A.</i>	<i>Arteria</i>
<i>Abb.</i>	<i>Abbildung</i>
<i>AJCC</i>	<i>American Joint Commission on Cancer</i>
<i>BR</i>	<i>borderline resektabel</i>
<i>bzw.</i>	<i>beziehungsweise</i>
<i>CA</i>	<i>Kohlenhydratantigen</i>
<i>CEA</i>	<i>karzinoembryonale-Antigen</i>
<i>CT</i>	<i>Computertomographie</i>
<i>CTX</i>	<i>Chemotherapie</i>
<i>DHC</i>	<i>Ductus hepatocholedochus</i>
<i>DM</i>	<i>Diabetes Mellitus</i>
<i>DNA</i>	<i>Desoxyribinukleinsäure</i>
<i>ECOG</i>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<i>ERCP</i>	<i>endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie</i>
<i>FU</i>	<i>Fluoruracil</i>
<i>inf.</i>	<i>inferior</i>
<i>i.v.</i>	<i>intravenös</i>
<i>KOF</i>	<i>Körperoberfläche</i>
<i>M.</i>	<i>Musculus</i>
<i>MRCP</i>	<i>Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie</i>
<i>MRT</i>	<i>Magnetresonanztomographie</i>
<i>Lig.</i>	<i>Ligamentum</i>
<i>PanIN</i>	<i>pankreatische intraepitheliale Neoplasie</i>
<i>PD</i>	<i>Pankreatoduodenektomie</i>
<i>PDAC</i>	<i>duktales Adenokarzinom des Pankreas</i>
<i>PE</i>	<i>Probenexzision</i>
<i>PET</i>	<i>Positronenemissionstomographie</i>
<i>PNP</i>	<i>Polyneuropathie</i>
<i>PPPD</i>	<i>pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie</i>
<i>OP</i>	<i>Operation</i>
<i>R</i>	<i>resektabel</i>
<i>TP</i>	<i>totale Pankreatektomie</i>

<i>UR</i>	<i>nicht-resektabel</i>
<i>US</i>	<i>Ultraschall</i>
<i>sup.</i>	<i>superior</i>
<i>V.</i>	<i>Vena</i>
<i>z.B.</i>	<i>zum Beispiel</i>
<i>5FU/FA</i>	<i>5-Fluoruracil/Folinsäure</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht.....</i>	<i>12</i>
<i>Abbildung 2: Die arterielle Blutversorgung des Pankreas</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 3: Gallen- und Pankreasgangsystem</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 4: Sechs Schritte der PD.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 5: OP-Prinzip der PD nach Kausch-Whipple.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 6: OP-Prinzip der pyloruserhaltenden partiellen PD</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 7: Therapiealgorithmus</i>	<i>35</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: TNM-Klassifikation.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 2: Kriterien für die Resektabilität.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 3: FOLFIRINOX Verabreichungsprotokoll</i>	<i>37</i>

Zusammenfassung

In Österreich erkranken jährlich ca. 1.800 Menschen an einem Pankreaskarzinom. Es stellt somit mit 4 % einen relativ kleinen Anteil an Krebserkrankungen dar. Trotzdem ist es die dritthäufigste Krebstodesursache in Österreich und zeigt im Vergleich zu anderen Krebsarten die geringste Überlebenschance. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass das Pankreaskarzinom zumeist in einem bereits fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird, da größtenteils keine Frühsymptome zu erkennen sind.

Mit der interdisziplinären Therapie kann eine Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patienten*innen erzielt werden. Dadurch kann es auch in vielen Fällen zu einer gesteigerten Lebensqualität kommen. Durch ständige Forschung und Weiterentwicklung in Bezug auf das Wissen dieser Erkrankung, konnten neben den bereits etablierten Therapieansätzen, neue entwickelt werden. Diese Fortschritte wurden in Bezug auf die Epidemiologie und Ätiologie des Krebses erworben, sowohl in der Chirurgie als auch beim Einsatz neuer Chemotherapeutika sowie Kombinationsschemata.

Diese Arbeit stellt eine Übersichtsarbeit dar und beschäftigt sich mit den allgemeinen Grundlagen des Pankreaskarzinoms und der chirurgischen wie auch der onkologischen Therapie desselben. Zusätzlich ist der Arbeit eine Kasuistik beigefügt. Diese soll die Wichtigkeit eines interdisziplinären Therapieansatzes bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms hervorheben.

Abstract

In Austria, approximately 1.800 people are diagnosed with pancreatic cancer each year. It thus represents a relatively small proportion of cancers, yet it is the third most common cause of cancer death in Austria and shows the lowest probability of survival compared to other types of cancer. This is due to the fact that pancreatic carcinoma is usually discovered at an already advanced stage, as there are commonly no early symptoms.

With interdisciplinary therapy, an improvement in the overall survival of patients can be achieved. This can also lead to an improved quality of life in many cases. Through constant research and advancement in knowledge of this disease, new therapeutic approaches have been developed in addition to those already established. These advances have been acquired in relation to the epidemiology and etiology of the cancer, as well as in surgery, in the use of new chemotherapeutic agents and also combination regimens.

This work is a review and deals with the general principles, as well as the surgical and oncological therapy of pancreatic cancer. In addition, a case report is included. The aim of this scientific work is to emphasize the importance of an interdisciplinary therapeutic approach to pancreatic cancer.

1 Einleitung

Angesichts der Tatsache, dass es bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts kaum Fortschritte in Bezug auf das Wissen über den Bauchspeicheldrüsenkrebs gab (1), kam es seither zu rasanten Fortschritten in der Medizin. Diese Entwicklungsschritte ermöglichen es heutzutage, das Pankreaskarzinom zu behandeln und Operationen in größerer Anzahl und erfolgreicher durchzuführen (1).

Pankreaskarzinome sind zwar selten, haben aber eine schlechte Prognose (2, 3). Sie stellen trotz der medizinischen Verbesserung in der Diagnose heute eine noch größere Herausforderung als in der Vergangenheit dar. Die Inzidenz ist weltweit zunehmend und es wird prognostiziert, dass der Bauchspeicheldrüsenkrebs innerhalb weniger Jahre zur zweithäufigsten Todesursache werden wird (3).

Da die meisten Patienten*innen lange symptomlos bleiben, hat die Krankheit bei der Diagnosestellung meist bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht (3-5). Die aggressive Tumorbilogie und seine schwer zugängliche Lokalisation sowie das Durchschnittsalter von 65 Jahren (6) der Patienten*innen bei der Diagnose tragen ebenfalls dazu bei, dass nur ein geringer Anteil der Pankreaskarzinom-Fälle für eine operative Therapie geeignet ist. Das Zusammenspiel all dieser Faktoren macht die Entwicklung der Behandlungsstrategien des Pankreaskarzinoms zu einer Herausforderung sowohl in der chirurgischen, als auch in der onkologischen Forschung (3).

Mit der interdisziplinären Anwendung von Chemotherapie und Operation können auch grenzwertig operable und lokal fortgeschrittene Bauchspeicheldrüsenkrebskrankungen einer Resektion zugänglicher gemacht werden (1). Um das bestmögliche Resultat für den*die Patient*in erzielen zu können und den Erfolg sowohl chirurgischer, als auch nicht-chirurgischer Behandlungsoptionen zu gewährleisten, ist in jedem Krankheitsstadium ein multidisziplinäres Management erforderlich (3, 7-9).

2 Das Pankreaskarzinom

Neoplasien des Pankreas kommen in einem breiten Spektrum vor. Sie können als endokrine oder exokrine sowie epitheliale und nicht-epitheliale Neoplasien auftreten und werden anhand ihrer histopathologischen Entität weiter unterteilt. Das vielfach schlicht als Pankreaskarzinom bezeichnete duktaale Adenokarzinom (PDAC) stellt die häufigste maligne Raumforderung der exokrinen Bauchspeicheldrüse dar (10, 11). Definitionsgemäß handelt es sich beim PDAC um eine vom Gangepithel ausgehende drüsenbildende Neoplasie (6).

2.1 Epidemiologie

Im Jahr 2017 wurden in Österreich 41.389 Krebsneuerkrankungen dokumentiert. Abbildung 1 zeigt die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht. Bei 4 % dieser neu aufgetretenen Malignome handelt es sich um ein Pankreaskarzinom, in absoluten Zahlen sind das 1.806 Pankreaskarzinome im Jahr 2017 (2, 12).

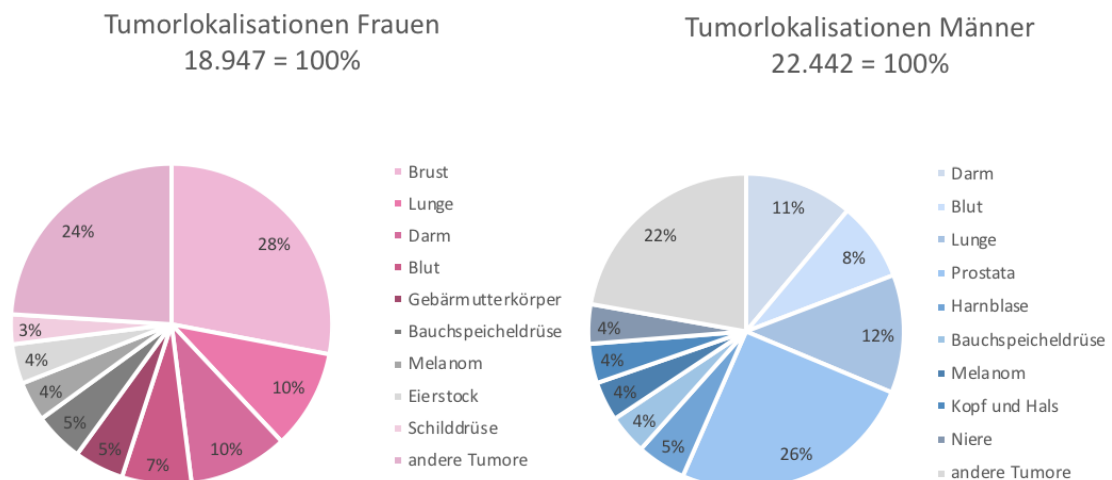


Abbildung 1: Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht

Das Hauptmanifestationsalter des Pankreaskarzinoms liegt zwischen 65 und 85 Jahren und präsentiert sich somit eher als eine Erkrankung des höheren Alters (6). PDACs vor dem 40. Lebensjahr sowie familiäres Auftreten von Pankreaskarzinomen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % bei Frauen und mit 4 % bei Männern äußerst selten (6).

Trotz der Fortschritte in der Forschung des PDAC und der geringen Inzidenz stellt es aufgrund seiner hohen Letalität sowohl bei Männern als auch bei Frauen die dritthäufigste

Krebstodesursache in Österreich dar. Mit 1.734 Todesfällen im Jahr 2017 macht das 9 % aller Sterbefälle aus (12). Es wird außerdem angenommen, dass sowohl bei der Inzidenz, als auch bei den von PDAC bedingten Todesfällen die Fallzahlen in den kommenden Jahren ansteigen werden (10).

Da das Pankreaskarzinom selten Frühsymptome aufweist, wurden im Jahresdurchschnitt 2005 bis 2017 etwa die Hälfte aller Bauchspeicheldrüsenkrebse bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Die 1-Jahres-Überlebensrate stieg in den Jahren 2015 bis 2017 im Vergleich zum Zeitraum 2000 bis 2004 von 24 % auf 38 % an. Ebenso zeigte das 5-Jahres-Überleben einen leichten Anstieg und betrug 10 %. Dennoch ist das Pankreaskarzinom jene Art der in Abbildung 1 dargestellten Tumore mit der niedrigsten Überlebenswahrscheinlichkeit (12).

2.2 Pathogenese

Analog zum Adenom-Karzinom-Modell des Kolonkarzinoms vor etwa 30 Jahren wurde ein ähnliches Modell zur molekularen Pathogenese des PDAC beschrieben (10). Dies bewirkte eine enorme Verbesserung des Wissensstandes über den Bauchspeicheldrüsenkrebs in den letzten zehn Jahren, wodurch ein Progressionsmodell entstehen konnte. Des Weiteren ist das PDAC heute eines der auf genetischer Ebene besser charakterisierten Neoplasmen. (13).

Zu den charakteristischen Merkmalen des Adenokarzinoms der Bauchspeicheldrüse gehören zu über 90 % aktivierende KRAS-Mutationen (14). Ebenso kann hier eine Progression aus verschiedenen Arten von Vorläuferläsionen vorgefunden werden. Ebenso kann eine Neigung sowohl zur lokalen Invasion als auch zur Fernmetastasierung festgestellt werden, außerdem eine ausgedehnte Stromareaktion (Desmoplasie), die zu einer hypovaskulären und hypoxischen Mikroumgebung führt sowie eine Umprogrammierung des Zellstoffwechsels und eine Umgehung der Tumormunität (10, 14). Die Signaturmutationen wurden in mikroskopischen prämaligen Pankreasläsionen identifiziert, die mit den Pankreasgängen assoziiert sind und werden als pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN) bezeichnet. Diese PanIN sind Vorläuferläsionen des PDAC und erlauben eine schrittweise Progression der pankreatischen intraepithelialen Neoplasie von niedriggradig zu hochgradig bei den Typen I, II und III (10, 14).

Azinuszellen im adulten Pankreas zeigen eine hohe Plastizität. Sie sind dazu in der Lage, eine Transdifferenzierung zu einem progenitorähnlichen Zelltyp mit duktalem Eigenschaften zu durchlaufen (15). Bestimmte Reize aus der Mikro- und Makroumgebung, beispielsweise Gewebeschädigung und Entzündungs- oder Stressfaktoren, bewirken eine Transdifferenzierung der Azinuszellen im Prozess der azinär-duktalem-Desmoplasie zu epithelial-duktalem-ähnlichen Phänotypen. Folge des ADM-Prozesses ist die Anfälligkeit für Protoonkogene, zum Beispiel KRAS. Diese Transformation bildet den Ausgangspunkt der PDAC-Genese und führt zu den Vorläuferläsionen PanIN 1-3 (7).

Das Gen für die protoonkogene GTPase KRAS sowie für Tumorsuppressorgene, TP53 (tumor suppressor protein 53), CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) und SMAD4 (mother against decapentaplegic homologue 4) weisen beim PDAC die häufigsten Veränderungen und Mutationen auf (7, 14, 16). Das Überleben der Tumorzellen wird zusätzlich durch die übermäßige Expressierung der AKT2 (RAC-beta serine/threonine-protein kinase) und die Aktivität ihres vorgelagerten Regulators PI3K (phosphoinositide 3-kinase) erhöht (7).

Bei einzelnen Patient*innen wurden zusätzlich Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen gefunden, wie beispielsweise BRCA 1/2 (breast cancer early onset genes 1/2), PALB2 (partner and localizer of BRCA 2) oder ATM (ataxia telangiectasia mutated protein serine/threonine kinase). Des Weiteren konnten auch somatische Mutationen in den regulierenden DNA-Mismatch-Reparaturgenen, die zu einer erhöhten Mikrosatelliteninstabilität führten, nachgewiesen werden (7).

2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Ein Routine-Screening hat sich nicht als Vorteil erwiesen (4), daher kommt der Identifizierung der Risikofaktoren eine große Bedeutung zu (17). Die Risikofaktoren werden in zwei Gruppen eingeteilt: In nicht-modifizierbare bzw. Wirtsfaktoren und in modifizierbare bzw. Umweltfaktoren (17, 18). Zudem wurde festgestellt, dass die meisten Wirtsfaktoren nicht-modifizierbar sind, wohingegen die Umweltfaktoren sehr wohl beeinflussbar sind und gewisse Lebensstilfaktoren das Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs senken oder erhöhen können (17, 18).

2.3.1 Nicht-modifizierbare Faktoren

Zu den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinoms zählen Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Blutgruppe sowie die Genetik (17, 18). Bauchspeicheldrüsenkrebs ist, wie auch andere Krebsarten, zumeist eine Erkrankung des höheren Alters (18). Weniger als 10 % der Fälle treten bei Personen unter 55 Jahren auf (19). Im Gegensatz zu Frauen sind Männer zu rund 30 % häufiger betroffen (18). Studien liefern Hinweise darauf, dass Östrogen einen schützenden Effekt bei der Entwicklung des Pankreaskarzinoms bei Frauen hat (20). Des Weiteren konnte man feststellen, dass es signifikante Unterschiede bei der ethnischen Zugehörigkeit gibt (18, 21). Bei Männern ist die höchste Inzidenz in osteuropäischen Ländern sowie in Uruguay und Japan, die niedrigste hingegen in Afrika nachzuweisen (21). Bei Frauen konnte gezeigt werden, dass sie in Westeuropa sowie Nordamerika, gefolgt von Nordeuropa und Australien häufiger als in Ostafrika und Südostasien betroffen sind (21).

Personen mit der Blutgruppe 0 haben ebenfalls ein geringeres Erkrankungsrisiko als jene Personen mit den Blutgruppen A, B oder AB (17, 18, 22).

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist wie alle anderen Krebsarten eine grundsätzlich genetische Erkrankung, die in über 80 % durch sporadisch auftretenden Mutationen entsteht (18).

Ebenso spielen die chronische Pankreatitis sowie Diabetes Mellitus (DM) eine wichtige Rolle in der Entstehung von Bauchspeicheldrüsenkrebs (18). Sowohl DM Typ I als auch Typ II beeinflussen das Risiko an Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken negativ, jedoch wirkt sich die Einnahme von oralen Antidiabetika und Insulin positiv auf die Erkrankungsrate aus (21). Die chronische Pankreatitis ist eine progressiv entzündliche Erkrankung, zerstört die Azinuszellen des Pankreas und führt zu einer Fibrose. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis gehören Alkoholmissbrauch und genetische Faktoren, die daher auch bei der Entstehung des Pankreaskarzinoms eine wichtige Rolle spielen (18).

2.3.2 Modifizierbare Faktoren

Zu den modifizierbaren Risikofaktoren gehören Rauchen, Alkohol, Übergewicht, Ernährungsgewohnheiten, Helicobacter pylori und die Exposition gegenüber toxischen Substanzen (10, 21), wobei das Tabakrauchen als stärkster Risikofaktor gilt (23). Es wurde

außerdem geschätzt, dass durch eine Lebensstiländerung hinsichtlich des Alkohol- und Nikotinkonsums, der Ernährungsweise und regelmäßiger körperlicher Aktivitäten ein Viertel der Pankreaskarzinome verhindert werden hätte können (23).

2.4 Pathologie und Metastasierung

Am häufigsten ist das PDAC im Pankreaskopf lokalisiert, wohingegen das Vorkommen im Pankreaskörper bzw. im Pankreasschwanz wesentlich geringer ist (6, 11). Makroskopisch betrachtet ist das duktales Adenokarzinom eine feste, jedoch schlecht definierte weißliche Masse mit unregelmäßigen Grenzen (8). Bei der Diagnosestellung ist der Tumor meist 1-3 cm groß (6). Durch die Lage des Pankreas im Bauchraum infiltrieren PDACs umliegende Strukturen, wie das peripankreatische Fettgewebe, die Duodenalwand, den distalen Choledochus und die Ampulla Vateri (8) und brechen oft in die V. und A. mesentericae superiores ein (6). Außerdem führt die Lage des Tumors innerhalb des Pankreas zur Stenosierung des intrapancreatisch verlaufenden Teils des Gallenganges sowie des distalen Pankreasgangs (6).

Die meisten PDACs bestehen aus gut bis mäßig differenzierten duktilen und drüsigen Strukturen, die in das Pankreasparenchym eindringen. Charakterisiert sind sie durch ein unregelmäßiges Wachstumsmuster. Unter Berücksichtigung des dreistufigen Systems aus gut, mäßig und schlecht differenzierten PDACs werden auch die Mucinproduktion, die mitotische Aktivität und nukleäre Merkmale berücksichtigt und kombiniert bewertet (8).

Das TNM-Staging beruht hauptsächlich auf der Tumorgröße (8), jedoch hat die American Joint Commission on Cancer (AJCC) ein international anwendbares TNM-Staging-System entwickelt, das neben der Größe auch noch zwei weitere Faktoren, die benachbarten Lymphknoten und die Metastasierung des Tumors, berücksichtigt (24). In Tabelle 1 wird auf die TNM-Klassifikation bezuggenommen (8, 24, 25):

Primärtumor	pT
kein Nachweis eines Pankreastumors	T0
Carcinoma in Situ	Tis
auf das Pankreas begrenzter Tumor, ≤ 2 cm in der größten Ausdehnung	T1
auf das Pankreas begrenzter Tumor, > 2 cm ≤ 4 cm in der größten Ausdehnung	T2
maximaler Tumordurchmesser > 4 cm	T3
Tumor betrifft den Truncus coeliacus oder die A. mesenterica superior (nicht resektabler Primärtumor)	T4
Regionäre Lymphknoten	PN
regionale Lymphknoten nicht beurteilbar	NX
keine regionale Lymphknotenmetastasierung	N0
Metastasen in 1 – 3 regionäre Lymphknoten	N1
Metastasen in ≥ 4 regionäre Lymphknoten	N2
keine Fernmetastasierung	M0
Fernmetastasen	M1

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

Im Metastasierungsprozess versucht man nach traditioneller Sichtweise nach dem „Boden und Saat-Prinzip“ Faktoren zu identifizieren, die diesen Prozess verursachen bzw. fördern. Beim PDAC ist es daher sinnvoll, die charakteristischen Mutationen KRAS, TP53, CDKN2A und SMAD4 beim Metastasierungsprozess zu berücksichtigen (16). Diese Faktoren stellen die „Saat“-Faktoren dar (16). Im Gegensatz dazu wurden als „Boden“-Faktoren aktivierte Pankreas-Stellat-Zellen identifiziert, die die Metastasierung fördern (26). Auch die hypovaskuläre Natur des PDAC könnte möglicherweise Hypoxie und damit das metastatische Verhalten fördern (27).

Es wird angenommen, dass die schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms mit seiner Neigung zur frühen lymphatischen und hämatogenen Ausbreitung zusammenhängt (6, 26). Dadurch, dass eine Vielzahl der Pankreaskarzinome erst relativ spät diagnostiziert wird, weisen die meisten Patient*innen bei der Diagnose bereits eine extrapankreatische Dissemination auf (26). Die ersten Metastasen sind in den regionären Lymphknoten zu finden, später erfolgt die Metastasierung in Leber, Lunge, Niere und Skelett (6, 28).

2.5 Klinik

Die Symptome des Adenokarzinoms des Pankreas sind in der Regel nicht spezifisch und werden daher von Patienten*innen nicht als ernst wahrgenommen (29). Aufgrund dessen ist die klinische prädiagnostische Phase des Bauchspeicheldrüsenkrebses kurz. Ein großer Teil der Patient*innen präsentiert sich mit fortgeschrittenem Tumor, außerdem mit einem sich rasch verschlechterndem Gesundheitszustand (30). Die meisten Symptome treten jedoch bereits innerhalb von drei Jahren vor der Diagnose von Bauchspeicheldrüsenkrebs auf (5).

Die drei häufigsten Symptome sind Appetitlosigkeit, Gelbsucht und Bauchschmerzen (5, 31). Die Bauchschmerzen strahlen aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas häufig in den Rücken aus (32). Weitere klinische Zeichen sind Schmerzen, die außerhalb des Abdomens lokalisiert sind, Müdigkeit, abnormer Stuhlgang, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, neurologische Symptome, Geschmacksveränderungen, Hautauffälligkeiten sowie psychologische Probleme. Zu den psychologischen Symptomen gehören Beeinträchtigung des Wohlbefindens, Depressionen und Ängste (31). Studien konnten zeigen, dass Patienten*innen mit einem PDAC eine höhere Rate an psychischen Beschwerden aufweisen als jene mit anderen Krebsarten (33). Ebenso kann es zu einem Verschlussikterus mit dunkelgelbem bis braunem Urin, Gelbfärbung von Haut und Skleren, tastbar vergrößerter Gallenblase (Courvoisier-Zeichen) und Pruritus kommen (32). Einige Symptome sind mit der pankreatischen Lokalisation des Tumors verbunden. Cholestatische Symptome und Steatorrhoe sind bei Tumoren des Pankreaskopfes signifikant häufiger (30).

2.6 Diagnostik und Screening

Durch die Entwicklung der chirurgischen und onkologischen Behandlungen des Pankreaskarzinoms hat die Rolle der Bildgebung massiv an Bedeutung gewonnen. Sie wird nicht mehr nur für die Erstdiagnose und das Staging eingesetzt, sondern auch für die Bestimmung der Resektabilität sowie für eine optimale Behandlungsüberwachung (34).

Die Diagnose wird zumeist durch Ultraschall (US), Endosonographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanztomographie (MRCP), endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder Positronenemissionstomographie (PET) gestellt (6, 32, 34). Jede dieser bildgebenden Verfahren hat dabei ihre Vor- und Nachteile entsprechend der

vier Aspekte für die Beurteilung von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Zu diesen vier unterschiedlichen Aspekte gehört die Identifizierung des Primärtumors, die lokale Tumorsektabilität sowie die Bestimmung der Fernmetastasierung und die Behandlungsüberwachung (34). Das diagnostische Mittel der Wahl bei Patient*innen, die sich mit unklaren Abdominalschmerzen oder Ikterus vorstellen, ist der US, da es sich dabei um eine nicht-invasive und kostengünstige Methode handelt (34). Ist die US-Untersuchung diagnostisch nicht aussagekräftig oder das PDAC durch die Befunde der klinischen Untersuchung sehr wahrscheinlich, dann kann ein CT für die Diagnose zur Anwendung kommen (4). Wird im CT eine Pankreasexpansion identifiziert, kann anschließend eine Feinnadelbiopsie, z.B. CT-gezielt, zur Klärung beitragen und ist angezeigt, wenn das Karzinom inoperabel ist und chemotherapeutisch behandelt werden soll (6).

Die U.S. Preventive Services Task Force spricht sich bei asymptomatischen Erwachsenen mit durchschnittlichem Risiko, anders als bei anderen Krebserkrankungen üblich, gegen ein Routine-Screening auf Bauchspeicheldrüsenkrebs aus, da der Nutzen in Bezug auf die Sterblichkeit nicht gegeben ist (4).

2.6.1 Tumormarker

Biomarker können als diagnostische, prognostische und prädiktive Werkzeuge dienen, da sie physiologische und pathophysiologische Prozesse widerspiegeln. Daher können genaue Marker eine bessere Stratifizierung von Patient*innen ermöglichen und die Therapie leiten (35).

Verschiedene Tumormarker wurden im Zusammenhang mit Bauchspeicheldrüsenkrebs untersucht, darunter das Kohlenhydrat-Antigen 19-9 (CA19-9), Kohlenhydrat-Antigen 242 (CA242) und das karzinoembryonale Antigen (CEA) (36, 37). Allerdings hat sich kein Biomarker, allein oder in Kombination, dem CA19-9 hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen gezeigt (6, 38). CA19-9 hat eine variable Sensitivität und eine Spezifität von ungefähr 85 % für den Nachweis eines Pankreaskarzinoms (38).

Obwohl die Zahl der neuartigen Biomarker für die Frühdiagnose von PDAC in den letzten Jahren zugenommen hat, hat sich noch keiner dieser Tumormarker in der klinischen Diagnose etabliert. Die niedrige Prävalenz der Erkrankung macht diese Biomarker nicht für das Screening anwendbar (38).

3 Chirurgische Therapie

Seit Mitte des letzten Jahrhunderts hat es bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms enorme Veränderungen gegeben (39). Hohe Mortalitäts- und Morbiditätsraten führten sowohl in Europa als auch in den USA dazu, dass die Bauchspeicheldrüsenchirurgie auf Kritik und Skepsis stieß (39). Zurzeit ist die chirurgische Resektion jedoch die einzige kurative Option für Patienten*innen mit Bauchspeicheldrüsenkrebs (40).

Trotz der jüngeren Entwicklungen wird die Pankreaschirurgie weiterhin als die anspruchsvollste aller Operationen angesehen (41). Die Schwierigkeit der Operation liegt unter anderem in der anatomischen Nähe der Bauchspeicheldrüse zu lebenswichtigen Organen und Strukturen (42). Sie erfordert Erfahrung und Kenntnis der Anatomie und adäquate Informationen zu Resektionsrändern sowie Ursprung und Größe des Tumors. Ebenso wird die Anzahl der befallenen Lymphknoten erfasst (8). Die spezielle Lage, die unzähligen Variationen, welche eher die Norm als die Ausnahme darstellen, sind ebenfalls Gründe für die Komplexität der Chirurgie der Bauchspeicheldrüse (41). Die Expertise und Erfahrung des behandelnden Chirurgen hat in der präoperativen Einschätzung der Resektabilität wie auch bei der Wahl des Operationsverfahren eine zentrale Bedeutung (43).

3.1 Anatomische Grundlagen

Das Pankreas ist eine graurötliche Drüse mit einer Länge von 13-18 cm und liegt transversal im Retroperitonealsack auf Höhe des 1. und 2. Lendenwirbels (41, 44, 45). Das Pankreas verläuft an der hinteren Bauchwand sekundär retroperitoneal und erstreckt sich rechts vom Duodenum bis nach links zur Milz. Die ventrale Fläche des Organs wird vom Peritoneum der Bursa omentalis überlagert (41).

Das S-förmig gekrümmte Organ teilt sich in drei Abschnitte (44, 45). Der Pankreaskopf ist der dickste Anteil und liegt in der C-förmigen Schlinge des Duodenums. Dorsocaudal besitzt der Caput pancreatis einen Fortsatz, den sogenannten Processus uncinatus, der die Vasa mesenterica umfasst. Die A. mesenterica superior zieht von ihrem aortalen Abgang kommend durch die Incisura pancreaticus, die die Grenze zum Pankreaskörper darstellt, auf den Processus uncinatus abwärts in die Radix mesenterii (45).

Der Corpus pancreaticus kreuzt als schlanke, horizontal verlaufende Struktur die Wirbelsäule und überquert dabei die Aorta abdominalis (45). An der Stelle, an der er die Wirbelsäule überkreuzt, sieht man eine Vorbuckelung, die Tuber omentale, die in die Bursa omentalis vorragt. (44, 45) Übergangslos geht der Corpus in die Cauda pancreaticus über und erreicht im Ligamentum (Lig.) splenicophrenicum (splenicolienale) den Milzstiel (44). Aus chirurgisch-praktischen Gründen kann man zusätzlich einen Collum pancreaticus (= Isthmus pancreaticus, ein 2cm breiter Parenchymstreifen ventral der Vasa mesenterica superior) begründen, der an der dorsalen Seite des Pankreas eine Furche hinterlässt (44).

Die Bauchspeicheldrüse hat aufgrund ihrer Lage enge topographische Beziehungen zu den großen Gefäßen im Oberbauch (45). Direkt hinter dem Caput pancreatis befindet sich in einer Rinne liegend der Ductus choledochus. Hier fließen auch die V. mesenterica sup. mit der V. splenica, welche zuvor die V. mesenterica inf. aufgenommen hat, zusammen zur V. portae. Die V. splenica verläuft gemeinsam, jedoch etwas tiefer, mit der A. splenica parallel entlang des Oberrandes des Pankreas, dem Margo superior (44, 45) an der Hinterseite von rechts nach links und wird kurz vor der Mündung in die V. portae dorsal von der A. mesenterica sup. gekreuzt (44). Weiter dorsal folgt die V. cava inf. mit der Einmündung der Vv. Renales (44). Somit liegen dorsal des Pankreas von rechts nach links gesehen der Ductus choledochus, die V. cava inf., die Aorta sowie die linke Niere mit Nebenniere bzw. die linken Vasa renalia (45). Unmittelbar am Oberrand entspringt der Truncus coeliacus aus der Aorta abdominalis und teilt sich in drei Äste, wobei nur zwei der drei Äste mit dem Pankreas in Beziehung treten (44). Die aus ihm stammende A. splenica zieht entlang des Pankreasoberrandes bis zur Milz. Die ebenfalls aus ihm stammende A. hepatica communis verläuft am Margo superior nach rechts und teilt sich im Lig. hepatoduodenale in die A. hepatica propria und die A. gastroduodenalis (44).

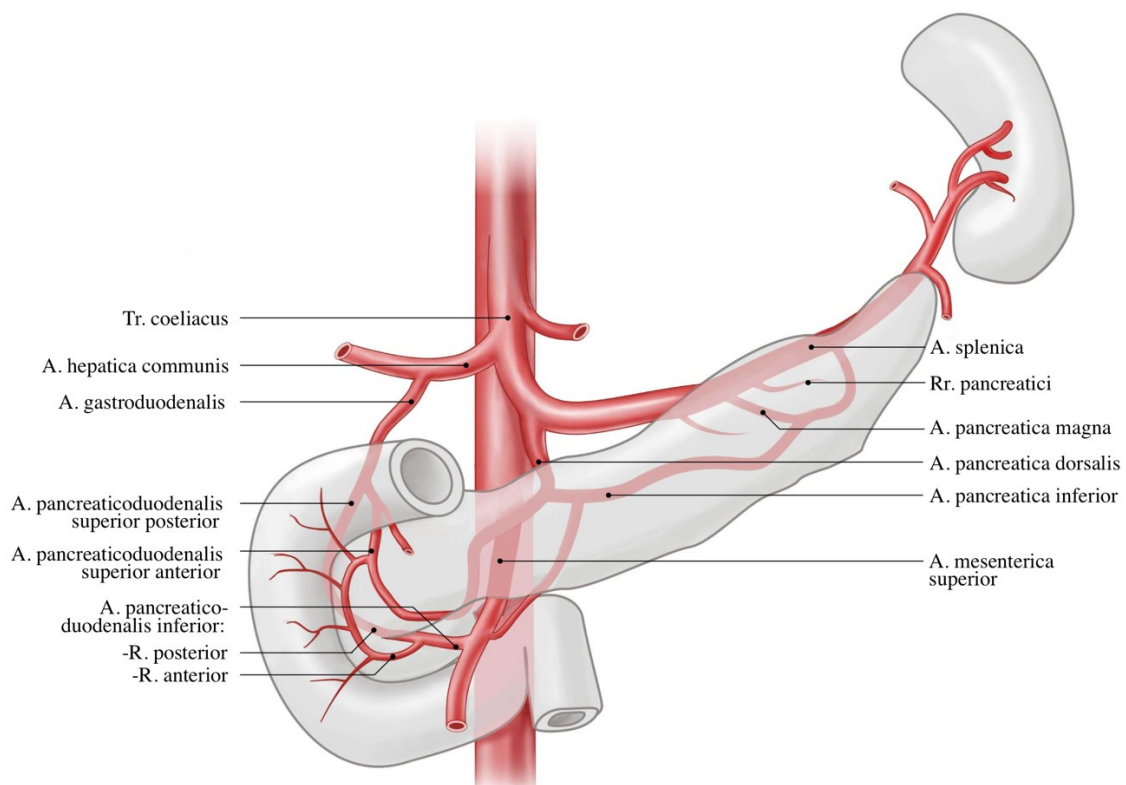
3.1.1 Arterielle Blutversorgung des Pankreas

Die Blutversorgung des Pankreas ist sehr komplex, besonders jene des Kopfes (46). Die arterielle Versorgung der Bauchspeicheldrüse erfolgt aus dem Truncus coeliacus sowie aus der A. mesenterica superior (41, 44). Die Blutversorgung wird in Abbildung 3 dargestellt.

Das Caput des Pankreas wird von zwei Aa. pancreaticoduodenales versorgt (44, 47). Die Aa. pancreaticoduodenales teilen sich wiederum in eine A. pancreaticoduodenalis superior, die aus der A. gastroduodenalis, die ihrerseits ein Ast der A. hepatica communis ist, hervorgeht und eine A. pancreaticoduodenalis inferior, die einen Ast der A. mesenterica superior

darstellt. Beide pankreatisch-duodenalen Arterien bilden mit ihren Rami (Rr.) anteriores et posteriores Gefäßarkaden vor und hinter dem Kopf (41, 44, 47). Durch die Gefäßarkaden der Aa. pancreaticoduodenales kommt es zu Anastomosen zwischen der A. coelica und der A. mesenterica superior (47). Zusätzlich zum Pankreas, versorgen die Pankreatiko-duodenalarkaden auch die Duodenalschlinge (44, 47).

Körper und Schwanz des Pankreas werden zum größten Teil durch Äste der A. splenica versorgt (41). Die A. splenica ist ein wichtiger Endast des Truncus coeliacus. Sie verläuft gewunden und links entlang des Oberrandes des Pankreas, bis sie das Milzhilum erreicht (41, 44, 45). Die Milzarterie gibt mehrere Äste ab, die in die dorsale Oberfläche des Pankreas eintreten (47). Die A. pancreatica dorsalis entspringt aus dem Anfangsteil der Milzarterie. Sie betritt das Parenchym am Hals des Pankreas und verbindet sich in der Nähe des Drüsenunterrandes mit der A. pancreatica inferior. Diese zieht bis zum Schwanz des Pankreas (44). In der Mitte des Drüsenkörpers betritt die variable A. pancreatica als Ast der A. splenica den Drüsenkörper und versorgt ebenfalls die Cauda. Zusätzlich wird der Pankreasschwanz noch von der A. caudae pancreatis versorgt (44).



AMBOSS GmbH; Arterielle Versorgung von Duodenum, Pankreas und Milz, Kapitel: Leitungsbahnen des Bauchraums [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 06.01.2021; Kapitel zitiert am: 16.03.2021; <https://next.amboss.com/de/article/Ap0RHS#Z87676118233>]

Abbildung 2: Die arterielle Blutversorgung des Pankreas

3.1.2 Venöse Blutversorgung des Pankreas

Die gleichnamigen Venen des Pankreas verlaufen ähnlich wie die Arterien. Diese führen ihr Blut über die V. splenica und V. mesenterica sup. in die V. portae ab (41, 44).

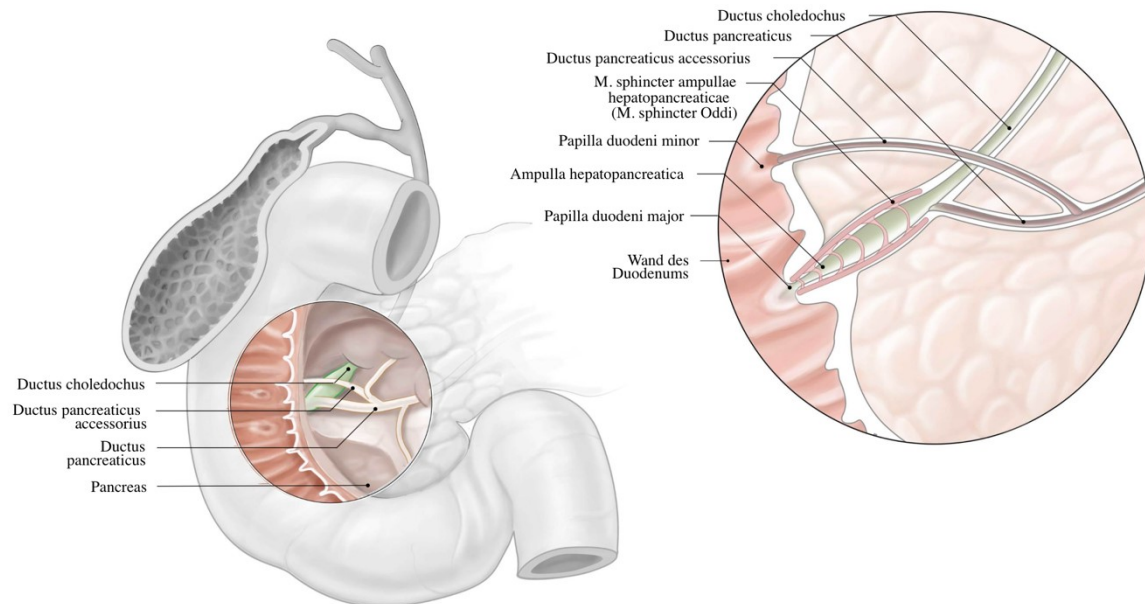
3.1.3 Lymphgefäße des Pankreas

Nll. pancreatici superiores am Drüsenoberrand führen die Lymphe aus Corpus und Caudus zu den Nll. coeliaci ab. Am Drüsenunterrand sind weinge Nll. pancreatici inferiores für den Abtransport zuständig, die die Lymphe weiter zu den Nll. mesenterici sup. abführen. Aus dem Kopf gelangt die Lymphe über Nll. pancreaticoduodenales sup. et inf. entlang des Ductus choledochus zu den Nll. hepatici, Nll. coeliaci und den Nll. mesenterici superiores (44, 45).

3.1.4 Ausführungsgänge des Pankreas

Der Hauptausführungsgang, Ductus pancreaticus (major) Wirsungi, entspringt im Schwanz des Pankreas und durchläuft der Länge nach das Pankreasparenchym nahe der Hinterfläche (41, 44, 47). In seinem Verlauf nimmt der 2 mm dicke Gang kleine Seitenäste auf, bis er schließlich an der Papilla Vateri (Papilla duodeni major) gemeinsam mit dem Ductus choledochus in die Pars descendens duodeni mündet (44, 45). Der Ductus Wirsungi wird kurz vor seiner Mündung vom M. sphincter ductus pancreatici (M. sphincter Oddi) verschlossen. Er verhindert den Rückfluss der Galle in die Bauchspeicheldrüse (44). Abbildung 3 zeigt die Normvariante der Ausführungsgänge des Pankreas.

Der Ductus pancreaticus accessorius Santorini bzw. Nebenausführungsgang ist sehr variabel. Er ist normalerweise kleiner als der Hauptausführungsgang und mündet mit oder ohne Verbindung zu diesem ca. 2 cm proximal der Papilla Vateri auf der Papilla duodeni minor in das Duodenum (41, 44).¹Aufgrund des entwicklungsbedingten Ursprungs der beiden Pankreasgänge gibt es mehrere Variationen des Verlaufes des akzessorischen Ganges (41). Bei der Normvariante kommunizieren beide Gänge miteinander und münden zusammen in das Duodenum (41, 44). Es kann aber auch der Fall sein, dass der Ductus Santorini den Hauptausführungsgang ersetzt (44).



AMBOSS GmbH; Gallen- und Pankreasgangsystem, Kapitel: Pankreas [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 15.10.2020; Kapitel zitiert am: 17.03.2021; <https://next.amboss.com/de/article/2K0TfS?q=pankreas#Z52cf41749c3cad7ebfa71af9ae214967>]

Abbildung 3: Gallen- und Pankreasgangsystem

3.2 Resektionsarten

Aufgrund der kontinuierlichen Verbesserung der chirurgischen Technik und der perioperativen Versorgung haben sich Pankreasresektionen zu relativ sicheren chirurgischen Eingriffen mit niedriger Mortalität entwickelt (48). In den vergangenen Jahrzehnten ist die Mortalität auf unter 5 % gesunken (49).

In Abhängigkeit von der anatomischen Lage des Tumors stehen der Pankreaschirurgie mehrere Möglichkeiten einer Resektion zur Verfügung (50). Chirurgische Standardverfahren sind hier die klassische Pankreatoduodenektomie (PD) nach dem Kausch-Whipple-Verfahren, die pyloruserhaltende partielle PD (PPPD) nach der Traverso-Longmire-Methode, die linksseitige Pankreasresektion bzw. distale Pankreatektomie und totale Pankreatektomie (TP) (42, 50, 51). Zusätzlich zu den oben genannten Verfahren haben sich in letzter Zeit aggressivere Ansätze, wie z.B. die erweiterte Lymphadenektomie, vaskuläre Resektionen und die Chirurgie bei metastasierter oder rezidivierender Erkrankung entwickelt. Dies soll mit multimodaler Therapie das langfristige Ergebnis verbessern (48).

3.2.1 Klassifikation der Resektabilität

Die Resektabilität des Pankreaskarzinoms wird primär durch den Grad des Tumor-Gefäß-Kontakts bestimmt (52). Dies wird in erster Linie mit CT- oder MR-Bildern beurteilt (41,

52, 53). Die Resektabilität wird anhand der Befunde in drei Kategorien eingeteilt: Resektabel (R), grenzwertig bzw. borderline resektabel (BR) und nicht resektabel (UR) (41). In Tabelle 2 werden die Kriterien für die Resektabilität von Pankreaskarzinomen nach den Kriterien der NCCN (National Comprehensive Cancer Network) dargestellt (54):

Kriterien für die Resektabilität von Pankreaskarzinomen

R	kein Kontakt mit dem Truncus coeliacus, A. mesenterica sup oder der A. hepatis communis Kein Kontakt mit der V. portae oder der V. mesenterica sup.
BR	<i>Pankreaskopf:</i> Anlagerung oder Ummantelung der A. hepatis communis ohne Ausdehnung auf den Truncus coeliacus oder der Bifurkation der Leberarterie oder Anlagerung an die A. mesenterica sup. <i>Pankreaskörper und -schwanz:</i> Anlagerung an den Truncus coeliacus oder Ummantelung des Truncus coeliacus ohne Beteiligung der Aorta, A. gastroduodenalis oder A. mesenterica sup. Ummantelung der V. mesenterica sup. oder V. portae, Anlagerung an die V. cava inf.
UR	Ummantelung der A. mesenterica sup. oder des Truncus coeliacus, Anlagerung oder Ummantelung der Aa. jejunales der A. mesenterica sup. oder Anlage des Truncus coeliacus und Beteiligung der Aorta Verschluss oder Tumor-Thrombose der V. mesenterica sup. oder der V. portae oder Anlagerung oder Umhüllung der Vv. jejunales der V. mesenterica sup. Fernmetastasierung inklusive nicht-regionaler Lymphknoten-metastasierung

Tabelle 2: Kriterien für die Resektabilität

Nach Resektion des Tumors wird der Zustand des makroskopischen und pathologischen Tumorrestes erfasst und in vier Kategorien eingeteilt (41). Diese Einteilung wird vorgenommen in RX: Unbekannt, R0: Kein Resttumor, R1: Mikroskopischer Resttumor und R2: Makroskopischer Resttumor (41). Die Beurteilung des Status des Pankreasresektats erfolgt routinemäßig mit Hilfe eines intraoperativen Schnellschnitts (55).

Das Ziel der Operation ist eine R0 Resektion. Erwünscht sind Resektionsgrenzen von jeweils 1 mm am Pankreasgewebe, an den Gallengängen und an Magen bzw. Pylorus (56). Nachweislich hat eine R0-Tumorresektion, das heißt eine Resektion, bei der kein mikroskopischer Tumor am Operationsrand verbleibt, eine verbesserte Überlebensrate. Patient*innen, bei denen noch eine Resterkkrankung festgestellt wird, also eine R1- oder R2-

Resektion, haben im Vergleich zu Patient*innen mit einer R0-Resektion eine schlechtere Überlebensrate. Sie haben jedoch im Vergleich zu Patient*innen, die sich keiner Operation unterziehen, keinen Unterschied in der Überlebensrate gezeigt (57).

3.2.2 Partielle Pankreatoduodenektomie

Die besser als Kausch-Whipple-Operation bekannte partielle Pankreatoduodenektomie ist die chirurgische Methode der Wahl bei den resektablen und den grenzwertig resektablen duktalem Adenokarzinomen des Pankreas (58). Das Whipple-Verfahren wird bei malignen Tumoren des Pankreaskopfes, der Ampulla oder des distalen Gallenganges durchgeführt (41, 58-60).

Die Pankreatoduodenektomie kann sowohl laparoskopisch als auch offen durchgeführt werden (61). Obwohl postoperative Daten und Ergebnisse darauf hinweisen, dass die laparoskopische Variante mit einer kürzeren Aufenthaltsdauer, weniger Blutverlust und einer besseren Lymphknotendissektion verbunden ist, wird dennoch zumeist die offene PD gewählt (61, 62). Aus mehreren Gründen, unter anderem der schwierige Zugang und die aufwendige Freilegung des Pankreas, die Blutungskontrolle aus den Hauptgefäßen sowie die technisch anspruchsvolle Rekonstruktion, stellt die laparoskopische PD eine anspruchsvolle Operation dar (61). Aufgrund der Tatsache, dass die minimal invasive Variante den Krankenhausaufenthalt nur um wenige Tage verkürzt hat, reicht es angesichts des komplexen Operationsverfahren nicht aus, um den Einsatz der laparoskopischen PD zu rechtfertigen, da dieses Verfahren eine signifikant längere OP-Dauer aufzeigt. (61). Dies ist höchstwahrscheinlich auf die sehr anspruchsvolle Freilegung des Pankreas und Anastomosen bei diesem Verfahren zurückzuführen (62). Klassisch ist die Operation der partiellen Pankreatoduodenektomie in sechs klar definierte Schritte unterteilt (41, 63). Diese sechs Schritte sind in Abbildung 4 näher erläutert (41, 63).

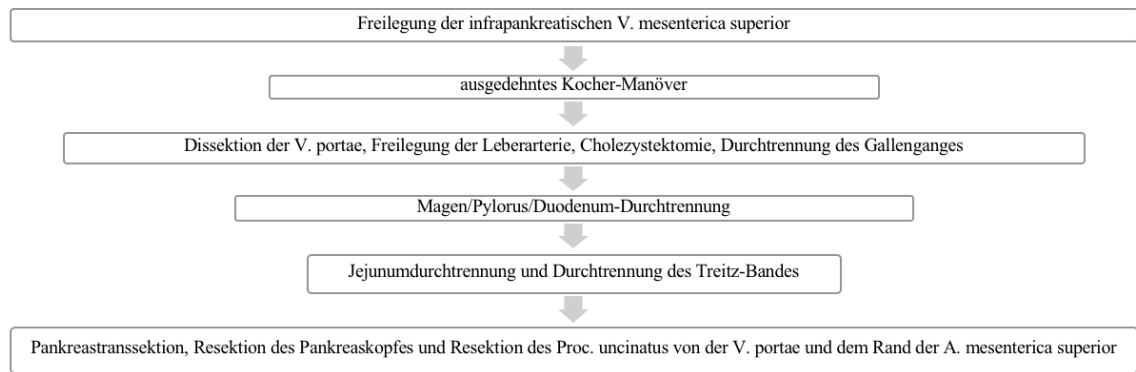
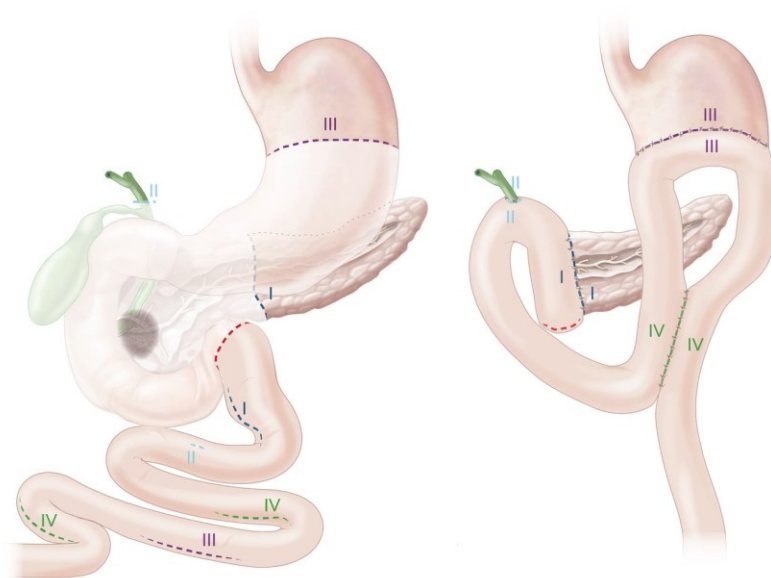


Abbildung 4: Sechs Schritte der PD

Diese Schritte ermöglichen eine sichere Entfernung des Pankreaskopfes, des Zwölffingerdarms, des Gallengangs und der Gallenblase mit dem distalen Magen (28, 41, 42). In Abbildung 5 ist der präoperative und der postoperative Vergleich im Zuge der Whipple-Operation dargestellt (63).



AMBOSS GmbH; OP-Prinzip der partiellen Duodenopankreatektomie (nach Whipple-Kausch), Kapitel: Pankreas- und Leberchirurgie [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 02.07.2020; Kapitel zitiert am: 18.03.2021; https://next.amboss.com/de/article/B10z_T?q=whipple-op#Z20fd8687c6e5d5c842de3fcc88940743]

Abbildung 5: OP-Prinzip der PD nach Kausch-Whipple

Bei der Pankreatikoduodenektomie (PD) wird entweder eine vertikale Mittellinieninzision vom Xiphoid bis etwas unterhalb des Nabels oder eine bilaterale subcostale Inzision angewendet (53, 64, 65). Danach wird intraoperativ eine gründliche Beurteilung durchgeführt, um die Resektabilität zu bestimmen. Die sogenannte Staging-Laparoskopie

kann entweder separat erfolgen oder zusammen mit der PD durchgeführt werden (64). Dabei werden die gesamte Leber, parietale und viszerale Peritonealfächen, das Treitz-Band, das Omentum und der gesamte Dünn- und Dickdarm auf das Vorhandensein von Metastasen untersucht. Außerdem wird der Truncus coeliacus auf Lymphknotenbefall untersucht (64). Die PD wird nicht durchgeführt, wenn die Biopsie positiv für metastasierenden Krebs ist (41, 64).

Zunächst wird eine Cholezystektomie durchgeführt, gefolgt von einer Antrumresektion, bei der der distale Magenabschnitt am Übergang in das Duodenum operativ entfernt wird. Es erfolgt außerdem eine Duodenektomie und Resektion des Pankreaskopfes und Pankreashalses anterior der Vena mesenterica superior (66). Die Trennung von der A. mesenterica sup. ist der technisch schwierigste und gleichzeitig der wichtigste Schritt aus Sicht der Onkologie (42).

Das Jejunum wird distal zum Ligamentum Treitz geteilt und mobilisiert. Dadurch wird eine End-zu-Seit-Pankreatikojejunostomie (I in Abb. 5) und eine End-zu-Seiten-Anastomose des gemeinsamen Lebergangs zum Jejunum (Hepaticojejunostomie) etwa 5 bis 10 cm von der Pankreasanastomose entfernt geschaffen. Eine End-zu-Seit-Gastrojejunostomie (III in Abb. 5) wird 15 bis 20 cm stromabwärts von der Hepaticojejunostomie (II in Abb. 5) angelegt (66).

3.2.2.1 Kontraindikationen

Die primäre Kontraindikation ist ein nicht resektabler Tumor (57, 66). Weitere Kontraindikationen stellen Fernmetastasen als Hinweis einer systemischen Tumorerkrankung dar, ebenfalls eine Peritonealkarzinose (67).

3.2.2.2 Komplikationen

Das Whipple-Verfahren ist mit einer signifikanten postoperativen Morbidität verbunden. Die Raten liegen zwischen 30 % und 60 % (59). Die häufigste intraoperative Komplikation ist die Blutung, welche von mehreren Stellen ausgehen kann (68). Prädestiniert sind die Choledochusvenen, der Truncus coeliacus, die Vv. pankreatoduodenales, Vv. jejunales, sowie die Schnittfläche des Pankreas (68).

Postoperative Blutungen können früh oder verzögert auftreten und intraluminal oder intraabdominal lokalisiert sein. Bei einer frühen intraabdominalen Blutung handelt es sich meist entweder um eine verrutschte Ligatur der gastroduodenalen Arterie oder um eine Blutung aus einer Vv. pankreatoduodenales. Ist diese Blutung schwerwiegend, sollte eine Reexploration durchgeführt werden (68). Eine frühe intraluminale Blutung stammt gewöhnlich von einer der Anastomosen. Eine verzögerte intraabdominale Blutung kann von einem Pseudoaneurysma einer Arterie, in der Regel der A. gastroduodenalis stammen (68).

Zu den anderen, weniger häufigen, postoperative Komplikationen gehört die Pankreasfistel (59, 68). Dabei werden mindestens um das dreifach erhöhte Amylasekonzentrationen im Vergleich zur Serumkonzentration im Drain gemessen (68). Das in die freie Bauchhöhle austretende Pankreassekret kann zu Arrosion benachbarter Gefäße und Anastomosen führen und weitere Komplikationen auslösen (68). Ebenso kann es zu einem intraabdominalen Abszess kommen, einer verzögerten Magenentleerung oder zu lokalen Komplikationen, wie Infektionen und Wundheilungsstörungen (59).

Zu den Langzeitkomplikationen zählen Strikturen der Anastomosen wie auch endokrine und exokrine Insuffizienz. Ebenso können die Unfähigkeit zur Gewichtszunahme und eine schlechte Lebensqualität als Langzeitfolgen auftreten (68).

3.2.3 Pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie

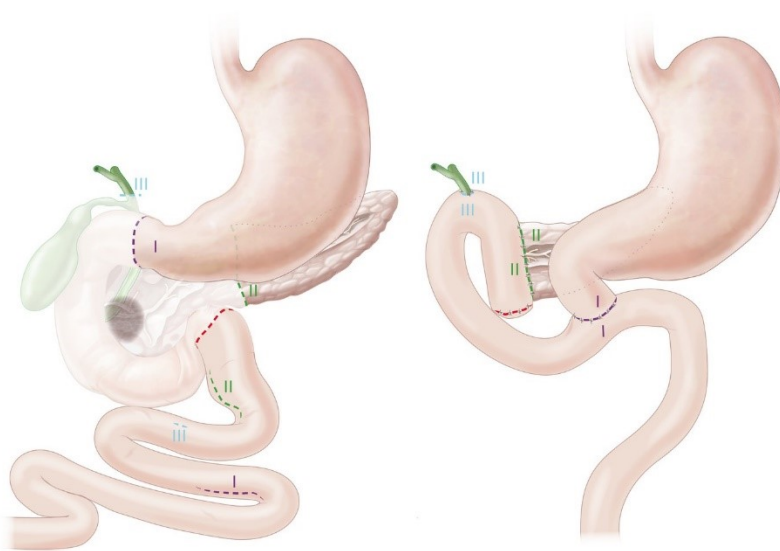
Obwohl die pyloruserhaltende PD ursprünglich für die Behandlung von periampullären Tumoren gedacht war, wird die PPPD heute von vielen Chirurgen bei einem Pankreaskarzinom des Caput pancreatis durchgeführt (48).

Im Gegensatz zur klassischen PD-Whipple-Methode, bei welcher der Magen in der Hälfte seiner Länge durchtrennt wird, wird bei der Traverso-Longmire-Modifikation der Zwölffingerdarm etwa 2 bis 3 cm nach dem Pylorus durchtrennt, um einen funktionierenden Pylorus zu erhalten (42, 48). Die Erhaltung des Magens soll zu einer Verbesserung der gastrointestinalen Funktion führen (48). Aktuelle Studien haben gezeigt, dass die pyloruserhaltende PD bei vergleichbarer perioperativer Morbidität und ähnlichem Langzeitergebnis ebenso effektiv für die Behandlung des PDAC ist (48).

Bei der klassischen PD als auch bei der pyloruserhaltenden PD werden der Caput pancreatis, das Duodenum und der distale Gallengang reseziert. Im Gegensatz zur klassischen PD, bei

der das Magenantrum samt Pylorus mit der Schaffung einer Gastro-Jejunostomie reseziert wird, bleiben Magenantrum und Pylorus bei der pyloruserhaltenden PD erhalten. Die Resektionslinie verläuft durch den ersten Teil des Duodenums und eine Duodeno-Jejunostomie (I in Abb. 6) wird durchgeführt (69).

Abbildung 6 zeigt auf der linken Seite die präoperative Ausgangslage verglichen mit der postoperativen Situation auf der rechten Seite.



AMBOSS GmbH; OP-Prinzip der pyloruserhaltenden partiellen Duodenopancreatektomie (nach Traverso-Longmire), Kapitel: Pankreas- und Leberchirurgie [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 02.07.2020; Kapitel zitiert am: 18.03.2021; https://next.amboss.com/de/article/B10z_T?q=whipple-op#Z20fd8687c6e5d5c842de3fcc88940743

Abbildung 6: OP-Prinzip der pyloruserhaltenden partiellen PD

Bezüglich der Mortalität, der Operationszeit, dem geschätzten Blutverlust, der verzögerten Magenentleerung, der Aufenthaltsdauer oder dem langfristigen Krebsüberleben weisen beide Varianten der PD, also die Standard-Whipple-Operation und die pyloruserhaltende PD, keinen signifikanten Unterschied auf (70).

3.2.3.1 Kontraindikationen

Die Hauptkontraindikation für eine Pyloruserhaltung ist das Auftreten des Pankreaskarzinoms im vorderen-superioren Pankreaskopf. Der Bulbus duodeni sollte auf keinen Fall erhalten werden, falls eine lokale Ausdehnung des Karzinoms vorliegt (70).

3.2.3.2 Komplikationen

Die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie ist ebenso wie die klassische Whipple-Operation mit größeren Komplikationen verbunden (71). Zu diesen Komplikationen zählen neben Blutungen vor allem die Pankreasfistel, die sowohl bei der klassischen PD als auch bei der PPPD eine der am schwierigsten zu beseitigende Komplikation darstellt, und die verzögerte Magenentleerung (71). Die verzögerte Magenentleerung tritt nach einer PPPD häufiger auf als bei der klassischen PD nach Whipple (48, 70, 71).

Ebenso können bei der PPPD auch die bei der klassischen PD genannten Komplikationen auftreten (68).

3.2.4 Totale Pankreatektomie

Die erste erfolgreiche totale Pankreatektomie bei einem Karzinom des Pankreaskörpers wurde von Eugene Rockey 1943 in den USA durchgeführt (72). Zu Beginn der onkologischen Pankreaschirurgie wurde die totale Pankreatektomie als radikales Verfahren zur chirurgischen Behandlung des Pankreaskarzinoms eingesetzt. Aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen wurde das Verfahren zurückgedrängt und kann heutzutage nicht mehr als chirurgischer Standard für die Behandlung des Pankreaskarzinoms angesehen werden (73). Obwohl die Zahl der durchgeführten TP gesunken ist, gibt es dennoch einige Indikationen für diesen Eingriff (73).

Die totale Pankreatektomie kommt bei der Behandlung von hartnäckigen Schmerzen im Zusammenhang mit chronischer Pankreatitis oder Neoplasien des Pankreas zum Einsatz (74, 75). Vor allem bei lokal fortgeschrittenen oder zentral gelegenen Pankreasneoplasmen wird die TP angewendet und hat als Ziel, eine vollständige Tumorbeseitigung zu erreichen (75). Verglichen mit der Pankreatikoduodenektomie gilt die TP im perioperativen Bereich als sicherer, da eine Pankreatikojejunostomie nicht erforderlich ist. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache ist die TP eine Option für Patient*innen mit einem sehr hohen Risiko für ein Pankreasleck nach der Rekonstruktion. So können Komplikationen vermindert werden (73).

Wenn es aus onkologischer Sicht möglich ist, sollte die Erhaltung der Milz immer in Betracht gezogen werden. Ist die Durchführung der TP ohne einer Splenektomie nicht möglich, sollte der*die Patient*in zwei Wochen präoperativ gegen Pneumokokken,

Haemophilus influenza Gruppe B und Meningiokokken Gruppe C geimpft werden. Diese Maßnahme minimiert die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Post-Splenektomie-Sepsis (74).

3.2.4.1 Komplikationen

Eine totale Pankreasresektion kann zu einer Insuffizienz des endokrinen und exokrinen Systems mit schweren metabolischen Folgen wie Steatohepatitis, Malabsorption, schwerwiegende glykämische Kontrolle und Leberversagen führen (75).

3.2.5 Pankreaslinksresektion

Die distale Pankreatektomie oder Pankreaslinksresektion ist das chirurgische Verfahren der Wahl bei Tumoren, die im Körper oder Schwanz des Pankreas auftreten (48, 76). Die Pankreaslinksresektion wird seltener als Resektionen des Pankreaskopfes durchgeführt, da Karzinome im Pankreaskörper und -kopf eine noch niedrigere Inzidenz haben (76). Bei Pankreaskarzinomen mit Beteiligung des Kopfes und des proximalen Körpers, aber ohne Invasion des Pankreasschwanzes sowie des Milzhilus, kann alternativ zur TP eine partielle Pankreasschwanz-erhaltende subtotale Pankreatektomie durchgeführt werden (77). Außerdem führt diese Lokalisation des Karzinoms zu einem späteren Auftreten von klinischen Symptomen (76).

Bei der linksseitigen Pankreasresektion wird jener Teil der Bauchspeicheldrüse entfernt, der sich links der Mittellinie erstreckt und das Duodenum sowie den distalen Gallengang nicht einschließt. Das Pankreas wird links vom Stamm der V. mesenterica sup. und der V. portae getrennt. Die genaue Linie der Durchtrennung ist allerdings von der Lage der Läsion abhängig (76). Um ein Austreten von Pankreassaft an der Schnittfläche zu verhindern, wird eine Ligatur des Hauptpankreasganges und eine zusätzliche Naht des Stumpfes durchgeführt. Da bei dieser Operation ansonsten keine Anastomose erforderlich ist, wird die Pankreaslinksresektion im Vergleich zur PD oft als einfacheres Verfahren angesehen (48).

Die Resektion des Pankreaskörpers und -schwanzes kann mit oder ohne Splenektomie durchgeführt werden. Die Erhaltung der Milz bringt den Vorteil einer geringeren postoperativen Komplikationsrate. Komplikationen wie zum Beispiel Abszesse oder das langfristige Risiko, an einer Postsplenektomie-Sepsis zu erkranken, können vermieden werden. Ebenso kann eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer bewirkt werden. Die

Pankreaslinksresektion wird zumeist jedoch trotzdem gemeinsam mit einer Splenektomie durchgeführt, da die Milz von der Bauchspeicheldrüse über die A. splenica versorgt wird (78). Es ist daher einfacher, die Milz mit der distalen Bauchspeicheldrüse zu reseziieren, anstatt sie zu erhalten (78).

3.2.5.1 Komplikationen

Nach einer Pankreaslinksresektion kommt es bei 17 bis 85 % der Patient*innen zu endokrinen Beeinträchtigungen. In vielen Fällen entwickelt sich ein Diabetes Mellitus (79, 80). Es wird angenommen, dass das Ausmaß der Resektion in engem Zusammenhang mit der Inzidenz einer Langzeitstörung der endokrinen sowie exokrinen Funktion steht (79, 80).

3.2.6 Zentrale Pankreasresektion

Die zentrale Pankreasresektion bzw. Pankreassegmentresektion ist ein operatives Verfahren, bei dem lediglich der tumortragende Abschnitt reseziert wird. Im Gegensatz zu den Standardoperationen wie die PPPD oder die Whipple-Operation bleibt das gesunde Pankreasgewebe dabei erhalten, wodurch ein Verlust von großen Teilen des gesunden Pankreasparenchyms vermieden werden kann. Aktuelle Studien zeigen, dass aufgrund der Erhaltung des Pankreas das Risiko für eine endokrine als auch exokrine Pankreasinsuffizienz minimal ist; die Mortalität ist im Vergleich zu anderen Operationsverfahren sogar geringer (81).

Weil die Pankreassegmentresektion kein onkologisches Resektionsverfahren darstellt, muss die Indikation kritisch analysiert werden. Deshalb kommt dieses Verfahren nur bei benignen, eventuell bei niedrigmalignen Läsionen oder bei Pankreasmetastasen anderer Primärtumore zum Einsatz (81) oder bei Läsionen, die im mittleren Abschnitt des Pankreas lokalisiert sind (82). Hinsichtlich der Tatsache, dass es sich bei der Pankreassegmentresektion um eine anspruchsvolle Operation handelt, ist eine sorgfältige Patient*innenauswahl und die Durchführung der Operation in spezialisierten Zentren in diesem Setting von größter Bedeutung (79, 82).

3.2.6.1 Vorteile

Der größte Vorteil der zentralen Pankreasresektion ist das gute Langzeitergebnis bezüglich der endokrinen und der exokrinen Pankreasfunktion (79, 83). Iacono et al. untersuchten die Unterschiede der prä- und postoperative Glukosetoleranzspiegel und konnten keine Unterschiede feststellen (83). Ein weiterer Vorteil dieser Operationstechnik besteht in der Möglichkeit zur Erhaltung der Milz, wodurch das Risiko einer Postsplenektomie-Sepsis und hämatologischer Störungen vermindert werden kann (79).

3.2.6.2 Komplikationen

Die zentrale Pankreasresektion ist mit einer hohen postoperativen Morbidität verbunden, die vor allem aus Pankreasfisteln resultiert. Ebenfalls kann es zu Anastomoseninsuffizienzen an der geschlossenen Schnittkante des Kopfes und an der Pankreatikojejunostomie kommen (79).

4 Onkologische Therapie

Mehr als 80 % aller Patient*innen präsentieren sich bei der Diagnosestellung mit einem nicht-operablem bzw. metastasierten Pankreaskarzinom und daher primär in einem palliativen Setting (84). Die Wahl der Chemotherapie orientiert sich an mehreren Faktoren, wie beispielsweise dem Performance Status, Begleiterkrankungen, Organfunktionen als auch an der Compliance des*der Patient*in (84). Die zur Verfügung stehenden Substanzen sind teilweise seit mehr als 30 Jahren etabliert und erst in den letzten Jahren wurden durch neue Substanzen und Kombinationstherapien relevante Fortschritte erzielt (84-86). Obwohl die meisten Patient*innen von der Behandlung profitieren, insbesondere im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben, ist die Wahrscheinlichkeit einer definitiven Heilung durch eine Kombination der verfügbaren Modalitäten immer noch relativ gering. Durch die größere Anzahl möglicher Therapien ist die Auswahl der bestmöglichen Therapie des*der Patient*in komplexer geworden (85).

4.1 Therapiemodalitäten

Die Behandlungsmöglichkeiten für das duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse hängen stark vom Stadium der Erkrankung ab. Eine korrekte Diagnose sowie eine genaue Stadieneinteilung ermöglichen daher eine bessere Prognose und haben Einfluss auf die Wahl der Behandlung (40). In Abbildung 7 wird der Therapiealgorithmus zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs dargestellt (87). Die Identifizierung von wirksamen Kombinationen bestehender Chemotherapeutika hat das Überleben ausgewählter Patient*innen verbessert (87).

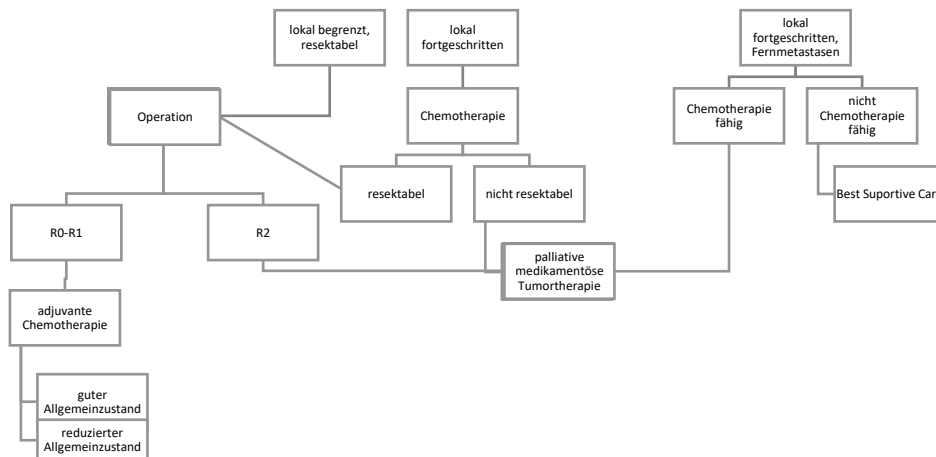


Abbildung 7: Therapiealgorithmus

4.1.1 Gemcitabin-Monotherapie

Seit den 1990er Jahren ist die Gemcitabin-Monotherapie die Standardtherapie beim lokalisierten, ungeachtet ob operabel oder inoperabel, und metastasierten Pankreaskarzinom, sofern sie indiziert ist (85, 88). Gemcitabin hat in einer randomisierten Studie verglichen mit 5-Fluorouracil (5-FU) hinsichtlich des klinischen Nutzens als auch des Gesamtüberlebens einen Vorteil gezeigt (89). Gemcitabin ist ein Nukleosidanalogen, das die DNA-Synthese hemmt und Apoptose induziert (3, 85).

Gemcitabin als Monotherapie wird für Patient*innen empfohlen, die entweder einen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status von 2 oder ein Komorbiditätsprofil aufweisen, das eine aggressivere Therapie ausschließt (90). Gemcitabin soll in konventioneller Dosierung von 1000 mg/m² wöchentlich KOF über 30 Minuten verabreicht werden (91). In einer randomisierten Phase-III-Studie, bei der Gemcitabin in einer höheren Dosis und über einen längeren Zeitraum (1500 mg/m² KOF über 150 min. alle zwei Wochen) verabreicht wurde, konnte im Vergleich zur konventionellen Therapie keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf das Überleben festgestellt werden (91).

4.1.2 5-Fluorouracil/Folinsäure (5FU/FA)

Zu den am häufigsten verwendeten und zugelassenen Therapien beim Pankreaskarzinom gehören neben den im Folgenden noch näher beschriebenen Gemcitabin-Kombinationen auch 5-Fluorouracil (5-FU)-Kombinationen (92). Zu den Kombinationen mit 5-FU, die beim Pankreaskarzinom in Verwendung sind, gehören FOLFIRI (5-FU, Leucovorin und Irinotecan) sowie FOLFOX (5-FU, Leucovorin und Oxaliplatin). Beide werden als Second-Line-Chemotherapeutika eingesetzt (93).

Sowohl 5-FU als auch Gemcitabin werden als Monotherapie im adjuvanten Setting eingesetzt (91).

4.1.3 FOLFIRINOX

Oxaliplatin	85 mg/m²	Tag 1 über 2 h
Irinotecan	180 mg/m ²	Tag 1 über 2 h
Folinsäure	400 mg/m ²	Tag 1 über 2 h
Fluorouracil-Bolus	400 mg/m ²	Tag 1
Fluorouracil	2400 mg/m ²	Über 46 h

Tabelle 3: FOLFIRINOX Verabreichungsprotokoll

2011 und 2013 wurde ein entscheidender Durchbruch in der Behandlung des PDAC erzielt, als zwei große Phase-III-Studien einen deutlichen Vorteil einer Therapie mit 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie zeigten (89). In Tabelle 3 ist das Verabreichungsprotokoll des FOLFIRINOX-Regimes dargestellt (94). FOLFIRINOX verbesserte die mediane Überlebenszeit von zwei bis vier Monaten auf etwa elf Monate. Die höchsten medianen Überlebensraten lagen bei 22 bis 26 Monaten bei Patient*innen, die für eine chirurgische Resektion in Frage kommen, wobei eine zusätzliche neoadjuvante oder adjuvante Therapie das Überleben weiter verbesserte (9).

FOLFIRINOX wird für Patient*innen empfohlen, welche einen guten Performance Status (ECOG 0 bis 1) aufweisen und ein günstiges Komorbiditätsprofil haben (90, 95). Bei Patient*innen, die älter als 75 Jahre sind, wurde FOLFIRINOX nicht getestet und die Entscheidung über die Verabreichung sollte sorgfältig abgewogen werden (90).

Im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie ist das Regime allerdings deutlich toxischer. Fast die Hälfte der mit FOLFIRINOX behandelten Patient*innen entwickeln eine Neutropenie und bei 5 % kam es zu neutropenem Fieber. Durch die Irinotecan-Komponente ist die Rate an Diarrhö gestiegen. Das Risiko, eine sensorische Neuropathie zu entwickeln, ist aufgrund der Verabreichung der Oxaliplatin-Komponente ebenfalls deutlich erhöht (96). Obwohl die Anzahl der unerwünschten Wirkungen im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie erhöht sind, konnten Studien jedoch zeigen, dass die Karzinom-bedingte Lebensqualität deutlich verbessert werden konnte (95).

4.1.4 Gemcitabin + Nab-Paclitaxel

Die Kombination von Gemcitabin und Nab-Paclitaxel wurde in einer klinischen Phase-III Studie mit einem Umfang von 861 Patient*innen mit metastasiertem Pankreaskarzinom untersucht (85). Die Patient*innen erhielten entweder Gemcitabin plus Nab-Paclitaxel oder Gemcitabin allein. Eine Gruppe erhielt eine Nab-Paclitaxel i.v. in einer Dosis von 125 mg/m^2 , gefolgt von einer Infusion von Gemcitabin gemäß der Gemcitabin-Etikettierung in einer Dosis von 1000 mg/m^2 an den Tagen 1, 8, 15, 29, 36 und 43. Die andere Gruppe erhielt Gemcitabin allein in einer Dosis von 1000 mg/m^2 wöchentlich über sieben von acht Wochen (Zyklus 1). In den nachfolgenden Zyklen wurden alle Patient*innen alle vier Wochen an den Tagen 1, 8 und 15 behandelt (88).

In der Gruppe, welche Gemcitabin plus Nab-Paclitaxel erhalten hat, betrug das mediane Gesamtüberleben 8,5 Monate, wohingegen das mediane Gesamtüberleben bei der Gruppe mit Gemcitabin-Monotherapie 6,7 Monate betrug. Das progressionsfreie Überleben betrug 5,5 Monate in der Kombinationsgruppe gegenüber 3,7 Monaten in der Gemcitabin-Monotherapie-Gruppe (85, 88).

Auf der Grundlage dieser klinischen Studie wurde Nab-Paclitaxel plus Gemcitabin von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassen und als Standardtherapie neben FOLFIRINOX bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs eingeführt. Es gibt jedoch keinen direkten Vergleich zwischen den beiden Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung (85).

4.1.5 Erlotinib + Gemcitabin

Erlotinib, ein Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR), ist bisher die einzige zielgerichtete Therapie, die in Kombination mit Gemcitabin in einer Phase-III-Studie eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens um etwa zwei Wochen gezeigt hat (89, 91). Ebenfalls konnte das 1-Jahresüberleben von 19 % auf 24 % erhöht werden. Die Kombinationstherapie wies eine höhere Rate an Diarrhö auf, ansonsten war das Nebenwirkungsprofil mit jenem der Gemcitabin-Monotherapie vergleichbar. Eine typische Nebenwirkung bei einer Therapie mit Erlotinib ist ein Hautausschlag mit papulopustulösen, akneiformen Effloreszenzen sowie das Auftreten von Paronychien (91). Analysen zwei großer Studien haben gezeigt, dass Patient*innen ohne

diese erkennbare Hautreaktion innerhalb von acht Wochen nach Beginn der Therapie keinen positiven Nutzen von der zusätzlichen Gabe der Substanz haben (91).

4.1.6 Immuntherapie

Die Immuntherapie in der Therapie des Pankreaskarzinoms kann in mehrere Kategorien eingeteilt werden: Checkpoint-Inhibitoren, Impfstoffe, monoklonale Antikörper, adoptiver Zelltransfer, Viren und die Verwendung von Zytokinen (40). Um ein bestmögliches Ansprechen einer zielgerichteten Therapie zu erzielen, sollten die zellulären Targets in hoher Konzentration auf der Oberfläche von Tumorzellen exprimiert werden (97).

4.1.6.1 Checkpoint-Inhibitoren

Die Immuntherapie und ihre Implikationen für die Behandlung ist ein möglicher Weg, die Prognose des Bauchspeicheldrüsenkrebs zu verbessern (98). Checkpoint-Inhibitoren werden zur Modulation von T-Zell-Immunantworten eingesetzt und sind wichtige Kontrollpunkte des Immunsystems. Gemeinsam mit ihren Liganden verhindern diese Rezeptoren, dass das Immunsystem eigene Zellen angreift (98). Bei Krebspatient*innen hat der Tumor die Kontrolle über diesen Mechanismus übernommen und fördert damit sein Überleben (99). Der Mechanismus der Checkpoint-Inhibitoren bezieht sich folglich auf die Blockade der Immun-Checkpoints und triggert damit eine Abwehrreaktion des Immunsystems auf das Tumorgewebe. Die endogene Antitumor-Antwort des Immunsystems wird genutzt, um die Krankheit zu bekämpfen (98). Derzeit ermöglichen Checkpoint-Inhibitoren wie Anti-CTLA-4-, Anti-PD-L1- und Anti-PD-1-Antikörper die Enthemmung der Tumor-Überbrückungsmechanismen und die Wiederherstellung der antitumoralen T-Zell-Effektor-Funktionen (99).

Checkpoint-Inhibitoren haben bei einigen Krebsarten eine Wirksamkeit in der Immuntherapie gezeigt. Der gewünscht positive Effekt bleibt jedoch beim Pankreaskrebs weitgehend aus und hat kein signifikantes Ansprechen gezeigt (98, 99). Der ausbleibende Effekt ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass der Bauchspeicheldrüsenkrebs eine geringe Menge an tumorinfiltrierenden Lymphozyten aufweist (99).

Bei der Monotherapie mit einem Anti-PD-L1-Antikörper wurde eine Gesamtansprechrate von 0 % festgestellt. Die Unwirksamkeit der Monotherapie wurde damit weiter belegt (99).

Die neuen PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab haben die Zulassung für die Therapie des Melanoms erhalten, befinden sich aber noch in der klinischen Testphase für das Pankreaskarzinom. Hinsichtlich der Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren beim Pankreaskarzinom ist noch weitere Forschung notwendig; die hoffnungsvollsten Fortschritte beim Einsatz der Checkpoint-Inhibition scheinen in der Kombinationstherapie mit Chemotherapeutika zu liegen. In einer aktuellen Phase-I-Studie wurde das Sicherheitsprofil des Chemotherapeutikums Gemcitabin und des CTLA-4-Checkpoint-Inhibitors Tremelimumab untersucht (99).

4.1.6.2 Monoklonale Antikörper

Verschiedene monoklonale Antikörper (mAbs) wurden in klinischen Studien zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs getestet und kommen derzeit auch zur Anwendung (40, 97, 100).

Die Immuntherapie mit mAbs zur Behandlung des menschlichen Adenokarzinoms der Bauchspeicheldrüse hat sowohl in präklinischen Studien als auch in einigen klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt (97). Es wurde eine Vielzahl von Antikörpern entwickelt, die das Wachstum der Krebszellen blockieren oder die Apoptose fördern. Die zielgerichtete Therapie mit mAbs hat eine neue Strategie in der Krebsbehandlung etabliert und hat das Potenzial, die Tumorgewebespezifität der Chemotherapie sowie der Strahlentherapie zu erhöhen. Obwohl eine Monotherapie mit mAbs allein signifikante Effekte erzielen könnte, hat sich eine Kombinationstherapie zusammen mit klassischen Chemotherapeutika oder Bestrahlung als wirksamer erwiesen und wird dringend empfohlen. Allerdings ist die klinische Wirksamkeit der bisher verfügbaren mAb-Produkte in Studien zur Therapie des menschlichen Pankreaskarzinoms nicht zufriedenstellend. Trotz eingehender mechanistischer Studien *in vitro* und hervorragender Wirksamkeit der Behandlung in Xenograft-Modellen wurden in klinischen Studien gemischte Ergebnisse erzielt. Die präklinische Wirksamkeit in Studien zur Therapie von Bauchspeicheldrüsenkrebs konnte offenbar nicht wie erwartet perfekt in die klinische Anwendung übertragen werden. Die Mechanismen, die für die Diskrepanz zwischen klinischen Studien und präklinischen Studien verantwortlich sind, sind unbekannt (97).

4.2 Zeitpunkt der Therapie

4.2.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Ein Großteil der Patient*innen mit PDAC gilt als inoperabel. Der Tumor hat meistens bereits in entfernte Organe gestreut und infiltriert die A. mesenterica superior, sowie den Truncus coeliacus (48). Derzeit wird versucht, primär irresektable Pankreastumore durch eine neoadjuvante Therapie zu verkleinern und eine chirurgische Therapie mit einer Resektion im Gesunden zu ermöglichen (55). Das Gesamtüberleben könnte durch ein Down-Staging von lokal invasiven Tumoren mit anschließender Resektion, die auch Gefäßresektionen beinhalten kann, verbessert werden (48).

Werden bei der Diagnose und dem Staging beim inoperablen Karzinom keine Fernmetastasen festgestellt, ist die empfohlene Erstlinienbehandlung eine neoadjuvante Chemotherapie. Sie hat das Ziel, die Tumormasse zu minimieren, was zu einem Down-Staging und einer dadurch gegebenen Resektabilität führt. Die präoperative Behandlung vermeidet auch die Verzögerung zwischen der Diagnose und dem Auftreten von Mikrometastasen (40).

Die neoadjuvante Therapie bringt einen Vorteil für primär inoperable Patient*innen, bei denen durch die Reduktion der Tumormasse eine Operabilität erzielt werden kann. Das Überleben dieser Patient*innen ist vergleichbar mit jenen primär resektablen Patient*innen, denen nach einer Operation eine adjuvante Chemotherapie geboten wird. Bei BR PDAC erhöht sich die Rate von R0-Resektionen, was zu einer verbesserten Überlebenschance führt (3).

Wenn der*die Patient*in einen guten Performance-Status aufweist, werden Kombinationsschemata wie FOLFIRINOX und Gemcitabin + Nab-Paclitaxel gegenüber Monotherapien bevorzugt (3, 96). Es wird eine chirurgische Exploration empfohlen, wenn die Patient*innen keine Krankheitsprogression aufweisen (3).

Auf Grund der sehr frühen Metastasierungskompetenz ist es tumorbiologisch sinnvoll, eine neoadjuvante systemische Chemotherapie auch beim resektablen Pankreaskarzinom einzusetzen. Dennoch kommt eine neoadjuvante Chemotherapie beim resektablen Pankreaskarzinom derzeit nur in klinischen Studien zum Einsatz und wird außerhalb von Studien nicht empfohlen (91). Vorteile dieses Behandlungsschemas äußern sich in der

Möglichkeit einer frühen systemischer Behandlung von Mikrometastasen und einer besseren Verträglichkeit der Chemotherapie. Außerdem zeigt sich eine Risikoreduktion für eine intraoperative Tumorverschleppung sowie eine potentiell erhöhte R0-Resektionsrate. Des weiteren gibt es Hinweise, dass ein pathologisch komplettes Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie signifikant mit der Prognose korreliert (91).

4.2.2 Adjuvante Chemotherapie

Nach erfolgreicher Operation, unabhängig vom Resektionsgrad (R0, R1 oder R2) wird anschließend eine adjuvante Therapie durchgeführt, um das Risiko eines Rezidivs zu reduzieren (40). Das Konzept der adjuvanten Therapie wurde entwickelt, um die Prognose des Pankreaskarzinoms zu verbessern. Strahlentherapie, Chemotherapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5FU/FA), S-1, Gemcitabin oder Gemcitabin plus Capecitabin sowie Kombinationstherapien wurden alle bereits im adjuvanten Setting genutzt. Es besteht kein Zweifel, dass eine genaue Patient*innenauswahl entscheidend ist, um den Nutzen der adjuvanten Chemotherapie zu maximieren (3).

Die ESPAC-3-Studie hat in einer Phase-III-Studie 5-FU und Gemcitabin als adjuvante Chemotherapie verglichen und dabei gezeigt, dass die beiden Wirkstoffe eine gleichwertige Wirksamkeit haben. Beide Substanzen verbessern signifikant das Gesamtüberleben. Sowohl bei 5-FU als auch bei Gemcitabin lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei ungefähr 20 % (91). Es ist daher sinnvoll, bei einem Therapieabbruch aufgrund von Toxizitäten einer der beiden Substanzen auf die jeweils andere zu wechseln und die adjuvante Chemotherapiedauer von sechs Monaten zu beenden, da eine Therapiedauer von sechs Monaten das Überleben verbesserte (91).

Eine Analyse der ESPAC-3-Studie wurde durchgeführt, um den optimalen Zeitpunkt zwischen der Operation und dem Beginn der Chemotherapie sowie die optimale Dauer der Chemotherapie zu untersuchen. Studienergebnisse zeigten, dass kein Unterschied im Überleben zwischen Patient*innen festgestellt werden konnte, die innerhalb von acht Wochen nach der Operation mit der Chemotherapie begannen, und solchen, die später als acht Wochen nach der Operation mit der Chemotherapie begannen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patient*innen, die alle sechs geplanten Behandlungszyklen erhielten, ein besseres Überleben aufwiesen, als jene, die nur einen bis fünf Zyklen der Therapie erhalten haben (101).

4.2.2.1 Adjuvante Radiochemotherapie

Im Gegensatz zum Einsatz von adjuvanter Chemotherapie, der sich als Standard für Patient*innen mit reziziertem Pankreaskarzinom etabliert hat, ist der Vorteil der adjuvanten Chemoradiation nicht ganz so eindeutig (3).

Neuere Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie bestätigen nach Resektion eines Pankreaskarzinoms die Sicherheit dieser Therapiemodalität unter gleichzeitiger 5-FU-Gabe als auch bei der Gabe von Gemcitabin (91).

Ein zu früher Einsatz der Radiochemotherapie birgt das Risiko, dass Fernmetastasen vor dem Lokalrezidiv klinisch führend werden. Der*Die Patient*in würde dann von der Strahlentherapiekomponente von dem lokalen Effekt nicht profitieren. Ebenso sollte ein zu später Beginn der Radiochemotherapie verhindert werden, da die Größe des Lokalrezidivs Einfluss auf die Nebenwirkungen hat. Daher sollte die Indikation individuell im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden (91).

4.2.3 Palliative Therapie

Eine Mehrzahl der Patient*innen entwickelt auch nach einer multimodalen Therapie einschließlich chirurgischer Resektion in Kombination mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie, ein Rezidiv. Damit erreichen Patient*innen mit Pankreaskarzinom einen gemeinsamen Endpunkt, an dem Entscheidungen über die Palliativversorgung in den Vordergrund rücken (9).

Bei Patient*innen mit einem fortgeschrittenen Stadium des Pankreaskarzinoms können verschiedene belastende Symptome und Sorgen auftreten. Daher sollte eine bestmögliche Behandlung der Schmerzen und Symptome des Krebses und/oder der krebsbedingten Therapie angeboten werden (90). Ziel der Palliativmedizin ist es, eine Betreuung anzubieten, die über die Behandlung körperlicher Symptome und des Überlebens hinausgeht. Sie bezieht also die psychosozialen und spirituellen Aspekte der Patient*innenversorgung mit ein. Ein frühzeitiges Eingreifen der Palliativmedizin führt nicht zu einem beschleunigten Tod, sondern zu einer verbesserten Lebensqualität sowie manchmal auch zu einer längeren Überlebenszeit im Vergleich zu einer Standardbehandlung allein (9).

4.2.3.1 Chemotherapie in der Palliativtherapie

Beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 – 2 eine palliative Chemotherapie durchgeführt werden, weil die Chemotherapie das Überleben beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom verlängert (102). Ebenfalls führte es in einzelnen Studien zu einer besseren Lebensqualität sowie zu einem klinischen Benefit, beispielsweise in Bezug auf den geringeren Schmerzmittelverbrauch (96).

Eine Chemotherapie sollte sofort bei Diagnosestellung von Metastasen begonnen werden und es sollte keine Größenprogredienz des Tumors, der Symptome oder andere Komplikationen abgewartet werden. Allerdings ist der Nutzen einer Chemotherapie bei Patient*innen in schlechtem Allgemeinzustand fraglich. Gewichtsverlauf, Serumalbumin, CA19–9, Hämoglobin oder der Tumordifferenzierungsgrad haben allerdings keinen Einfluss auf die Entscheidung, ob mit einer Chemotherapie behandelt werden soll oder nicht (103).

In Bezug auf das Gesamtüberleben und den klinischen Nutzen hat die Chemotherapie beim metastasierten PDAC ihre Wirksamkeit bewiesen. Die beiden Therapieschemata, die einen klinischen relevanten Vorteil erzielen konnten, sind FOLFIRINOX und die Kombination aus Gemcitabin und Nab-Paclitaxel (89).

5 Interdisziplinäre Tumorkonferenz

Krebserkrankungen sind trotz ihrer lokalen Entstehung in ihrer Diagnostik und Therapie in den meisten Fällen nicht auf ein einzelnes Fachgebiet begrenzt, sondern erfordern eine konstruktive Zusammenarbeit unterschiedlicher Disziplinen (104). Aufgrund der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten sowie der zunehmenden Therapieoptionen wird die Komplexität im Patient*innenmanagement erhöht. Dies führt dazu, dass das Therapiekonzept nicht von einer Fachdisziplin allein – beispielsweise der Chirurgie – entworfen wird, sondern auch Experten aus anderen Fachgebieten, in der Regel Radiologen*innen, Onkologen*innen, Strahlentherapeuten*innen und Pathologen*innen, konsultiert werden. Fallabhängig werden diese Fachgebiete je nach Tumor durch weitere, wie z. B. Gastroenterologie oder Gynäkologie, ergänzt. Deren gemeinsame Beratschlagung erfolgt in sogenannten multidisziplinären Tumorkonferenzen, kurz: Tumorboards (105).

Dieses multidisziplinäre Management bietet den Patient*innen den Vorteil, dass Ärzt*innen verschiedener Fachrichtungen an der Behandlungsplanung beteiligt sind (106). In einzelnen Studien konnte aufgrund des Tumorboards ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden (105).

Zu einem der wichtigsten Ergebnisse gehört die Einsicht, dass die Zukunft einer Krebserkrankung zunehmend im interdisziplinären Management stattfinden wird und dadurch individualisierte Behandlungskonzepte ermöglicht werden (104).

6 Kasuistik

Eine zum Behandlungszeitpunkt 58-jährige Patientin kommt aufgrund seit vier Wochen andauernder rezidivierender kolikartiger Oberbauchbeschwerden in die Notaufnahme des LKH Weiz. Die Oberbauchbeschwerden strahlen gürtelförmig nach hinten in den Rücken aus. Außerdem ist der Patientin ein sehr gelblich verfärbter Harn aufgefallen. Klinisch präsentiert sich die Patientin mit reduziertem Allgemeinzustand, jedoch in normalem Ernährungszustand. Bei der Untersuchung der Pupillen zeigen sich diese rund und isokor, sowohl die rechte als auch die linke Pupille reagieren prompt auf Lichtreiz. Die Herztöne sind bei der Auskultation rein, rhythmisch und normocard. Das EKG zeigt einen Sinusrhythmus mit einer Schlagfrequenz von 68/min und kann einen Linkstyp darstellen. Auch bei der Untersuchung der Lunge können keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Als Vorerkrankungen gibt die Patientin einen arteriellen Hypertonus und eine Hypothyreose an.

Die Patientin wird zur weiteren Abklärung auf der Abteilung für Innere Medizin im LKH Weiz stationär aufgenommen.

November 2018

Bei der klinischen Untersuchung des Abdomens zeigt sich die Bauchdecke weich, jedoch ist ein Druckschmerz im Bereich des Epigastriums lokalisierbar. Die Darmgeräusche sind unauffällig und es sind keine Resistenzen tastbar. An den Extremitäten zeigen sich Besenreiser beidseits, Ödeme sind nicht vorhanden.

Bei der Abnahme des Differentialblutbildes sowie Gerinnungsparameter, Leberparameter und Tumormarker zeigen sich erhöhte Bilirubinwerte (6,70 mg/dl), eine erhöhte Blutglukose (130 mg/dl) und eine Erhöhung des Entzündungsparameters CRP (C-reaktives Protein) auf 23 mg/L. Bei den Laborparameter, welche die Leber betreffen, wird eine Erhöhung der AP (alkalischen Phosphatase) mit einem Wert von 531 U/L, sowie des GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) mit einem erhöhten Wert von 1337 U/L und ein Anstieg der AST (Aspartat-Aminotransferase) auf 132 U/L und der ALT (Alanin-Aminotransferase) auf einen Wert von 378 U/L. In der Basisdiagnostik der Gerinnung zeigt sich der Quick-Wert leicht erniedrigt mit 76%.

Zusätzlich wurden die Tumormarker CEA, CA19-9 und CA72-4 abgenommen. Dabei kann man eine Erhöhung des CA19-9 sehen, mit einem Wert von 116,6 U/ml. Die Patientin präsentiert sich bei der Aufnahme außerdem mit einem erhöhten Blutdruck von 170/85.

Im weiteren Verlauf werden ein CT des Thorax sowie ein CT des Oberbauches und des Beckens durchgeführt, eine ERCP und eine Echokardiographie. Im Thorax-CT kann ein beginnendes Lungenemphysem sowie eine Struma nodosum festgestellt werden. Darüber hinaus können im CT keine Auffälligkeiten festgestellt werden

Im Abdomen- und Becken-CT zeigt sich eine steinfreie hydropische Gallenblase. Es kann eine Erweiterung des intra- und extrahepatischen Gallengangsystem mit Abbruch des Ductus hepatocholedochus im Caput pancreatis sowie eine massive Dilatation und Gangirregularität des Ductus pancreaticus mit Abbruch im Bereich des Corpus pancreatis festgestellt werden. Außerdem stellt sich eine hypodense Veränderung des Corpus und Caput pancreatis dar. Dies führt zu dem dringlichen Verdacht auf einen ausgedehnten expansiven Prozess des Pankreas.

Bei der Betrachtung der Gefäße kann eine Kompression sowie Unschärfe der V. portae bzw. dem venösen Zufluss mit beginnender Infiltration diagnostiziert werden. Die A. mesenterica sup. stellt sich ohne wesentliche Bedrängung dar. Die A. hepatica communis und A. hepatica propria sowie die A. lienalis reichen an den Tumor heran und es zeigt sich eine Umscheidung der A. pancreaticoduodenalis.

Aufgrund des dringenden Verdachts auf einen Pankreastumor mit fadenförmiger Stenose im Ductus hepatocholedochus wird im Anschluss eine ERCP durchgeführt. Im Zuge der ERCP wird eine Plastikstentimplantation im Bereich des Ductus hepatocholedochus durchgeführt sowie eine Zytologie des Pankreaskopfes und des distalen Ductus hepatocholedochus. Der zytologische Abstrich der ERCP konnte Zellmaterial mit atypischen Epithelverbänden nachweisen, was den Verdacht auf ein Pankreaskarzinom bestätigt.

In einer interdisziplinären viszeralkirurgisch-radiologischen Fallbesprechung kann in den CT-Bildern ein ausgedehnter Tumor im Bereich des Corpus pancreatis am ehesten einem Pankreaskarzinom entsprechend mit Infiltration des venösen Konfluens, der V. lienalis, V. mesenterica sup. und der V. portae erkannt werden.

Es wird eine stationäre Aufnahme der Patientin zur weiteren Exploration Anfang Dezember geplant.

Dezember 2018

Zur weiteren Abklärung der Raumforderung des Pankreas wird eine CT-gezielte Punktion durchgeführt. Dabei werden mehrere Gewebestücke der mehreren Zentimeter großen Raumforderung des Pankreaskorpus entnommen und zur histopathologischen Untersuchung weitergeleitet.

Die Probenexzisionen (PEs) weisen Anteile eines stromareichen, niedrig-differenzierten, teils mit Einzelzellen dissoziierten Adenokarzinoms vom pankreato-biliären Typ auf. Bei der immunhistologischen Untersuchung zeigen die Tumorzellen eine positive Reaktion mit Antikörpern gegen Keratin 7, bezüglich Keratin 20 und monoCEA sind sie jedoch negativ. Einzelne Tumorzellen sind mit CDX-2 schwach markiert.

Ebenfalls erfolgt die Terminisierung zur geplanten ERCP mit Stentwechsel für Ende Jänner 2019.

Nach der gesicherten Diagnose wird die Patientin am 21.12.2018 im viszeralchirurgischen Tumorboard der vorgestellt. Aufgrund der gegebenen Inoperabilität wird die Patientin zur Evaluierung hinsichtlich einer Einbringung in die ABCSG P02 Studie auf der Onkologie vorgestellt. Bei der obengenannten Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Phase-II-Studie mit FOLFIRINOX bei lokal fortgeschrittenen, primär nicht-resektablem Pankreaskarzinom.

Jänner 2019

Mitte Jänner wird die Patientin bei steigenden Leber- und Entzündungsparametern vom LKG Graz in das LKH Graz West auf die Abteilung für Innere Medizin zugewiesen. Die Patientin beschreibt ein leichtes abdominelles Druckgefühl sowie diffuse geringgradige abdominelle Schmerzen. Weiters klagt die Patientin über nächtliches Schwitzen sowie geringe Übelkeit und Erbrechen. Der Stuhl sei breiig und der Harn unauffällig. Die Patientin wird aufgrund klinischer und laborchemischer Hinweise auf Cholestase und Cholangitis stationär auf der chirurgischen Abteilung aufgenommen.

Bei der fokussierten Notfall-Sonographie zeigt sich eine erhöhte Leberechogenität. Es ist keine freie Flüssigkeit zu sehen, ebenso keine sicheren Cholestasezeichen. Daraufhin wird eine neuerliche ERCP durchgeführt. Es zeigt sich ein liegender okkludierter Plastikstent im DHC. Der Stent wird mit einer Schlinge extrahiert. Ebenso kann eine Choledocholithiasis und eine Stenose des DHC nachgewiesen werden. Mithilfe eines Ballonkatheters wird Sludge entfernt und danach eine Wallflexstent implantiert. Der Stent präsentiert sich in korrekter Lage und guter Drainage. Es wird eine antimikrobielle Therapie mit Levofloxacin veranlasst und die antihypertensive Therapie angepasst.

Die Patientin kann sechs Tage später in deutlich gebesserten Allgemeinzustand, fieberfrei mit regredienten Infekt- und Cholestaseparameter nach Hause entlassen werden.

In einem nächsten Schritt kommt die Patientin zur stationären Aufnahme zur elektiven Port-a-Cath-Implantation auf die Allgemeinchirurgie und zur Einleitung einer Polychemotherapie mit FOLFIRINOX nach ABCSG P02-Studie auf die Abteilung für Innere Medizin im LKH Graz. Zum Zeitpunkt der Aufnahme befindet sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand, ohne Infektzeichen und mit negativer Systemanamnese.

Die Port-a-Cath-Implantation kann komplikationslos durchgeführt werden. Weiters wird die Patientin über mögliche Nebenwirkungen der Chemotherapie aufgeklärt.

Somit kann die neoadjuvante Polychemotherapie nach FOLFIRINOX-Schema im Rahmen der ABCSG P02-Studie mit Oxaliplatin 85 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF), parallel Leukovorin 400 mg/m^2 KOF über je zwei Stunden, Irinotecan 165 mg/m^2 KOF über 90 Minuten und 5 Fluoruracil (FU) mit insgesamt 2400 mg/m^2 KOF über 46 Stunden verabreicht werden.

Die unmittelbare Verträglichkeit ist unter den üblichen antiemetischen Maßnahmen ausgezeichnet und die Patientin kann nach fünf Tagen in adäquatem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Februar 2019

Die Patientin kommt zur Wiederaufnahme zur Fortführung der Polychemotherapie nach FOLFIRINOX-Schema Zyklus II. Anamnestisch präsentiert sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand, es bestehen kein Infekt, keine Mukositis und keine Schmerzen. Die Systemanamnese ist ebenfalls unauffällig.

Im Zuge des ersten CTX-Zyklus werden Beschwerden wie Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit sowie ein Schwindelgefühl beschrieben. Ebenso leidet die Patientin in den ersten Tagen nach der CTX an starker Diarrhoe, Polyneuropathie (PNP) bei Kälte, jedoch ist diese nicht persistierend. Weiters treten im Bereich der Unterschenkelaußenseite links ein Taubheitsgefühl sowie eine Fußheberschwäche auf, die in den ersten Tagen nach der CTX schlimmer als üblich war. Wie auch nach dem ersten CTX-Zyklus toleriert die Patientin die Chemotherapie gut und kann nach Hause entlassen werden.

Ende Februar kommt die Patientin zur erneuten Aufnahme und Fortführung der Polychemotherapie Zyklus III nach FOLFIRINOX-Schema.

März 2019

Zur Fortführung des vierten Zyklus der neoadjuvanten Polychemotherapie wird die Patientin stationär auf der Onkologie aufgenommen. Die Patientin präsentiert sich bei der Aufnahme in gutem Allgemeinzustand und es zeigen sich keine Kontraindikationen für eine Fortführung der CTX.

Bei anamnestisch bestehenden Drehschwindel wird ein MR des Schädels durchgeführt. Es zeigen sich keine suspekten intrazerebralen Läsionen oder Ischämie. Bei zunehmender PNP wird eine Dosisreduktion von Oxaliplatin vorgenommen und die CTX mit Oxaliplatin 65 mg/m² KOF und Calciumfolinat 400 mg/m² KOF über insgesamt 46 Stunden komplikationslos verabreicht.

Es wird mit der Patientin eine Wiederaufnahme zur Fortführung der CTX Zyklus V und VI in jeweils einem 2-wöchigen Abstand vereinbart.

April 2019

Die Patientin wird zum Restaging-CT von Thorax, Oberbauch und Becken und zur Fortführung der neoadjuvanten Polychemotherapie mit FOLFIRINOX im siebten Zyklus im Rahmen der P02-Studie stationär aufgenommen.

Das CT des Oberbauchs zeigt, dass im Vergleich zur Voruntersuchung, die vormals 35 mm haltende Läsion im Corpus pancreatis nicht mehr nachweisbar ist. Es zeigt sich außerdem eine deutliche Regredienz der Weichteilinfiltation entlang des Lig. Hepatoduodenale mit größenregredienten Lymphknoten von 9 mm auf 5 mm sowie von 8 mm auf 4 mm.

Bei der Anamneseerhebung präsentiert sich die Patientin mit einem relativ guten Allgemeinbefinden. Sie klagt jedoch über die seit ca. drei Wochen persistierende Polyneuropathie plantar mit Gangunsicherheit sowie eingeschränkter Flexion der Fußschaufel am linken Bein. Aufgrund der oben beschriebenen Symptomatik wird die Polychemotherapie ohne Oxaliplatin verabreicht (FOLFIRI).

Die Patientin erhält unter der entsprechenden antiemetischen Therapie Irinotecan 165 mg/m² KOF über 90 Minuten, Calciumfolinat 400 mg/m² über zwei Stunden und 5 Fluoruracil (FU) Dauerinfusion 2400 mg/m². Aufgrund der guten Verträglichkeit kann die Patientin nach Hause entlassen werden und wird zur Therapiefortführung in zwei Wochen erneut wiederbestellt.

Zur Reevaluierung der Operabilität wird die Patientin Ende April erneut im Tumorboard besprochen und schließlich eine Operation für Mitte Mai angesetzt. Bei der Operation handelt es sich um das oben beschriebene Whipple-Verfahren.

Mai 2019

Die Patientin kommt zur elektiven Whipple-Operation, welche nach der präoperativen Untersuchung in Allgemeinnarkose stattfinden wird. Der Pankreaskopftumor kann im Rahmen der Operation abpräpariert werden und wird mitsamt des Pankreaskopfes laut Schnellschnitt im Gesunden reseziert. Aufgrund massiv entzündlicher Veränderungen im Bereich der Cauda und des Corpus des Pankreas wird eine Restpankreatektomie durchgeführt. Die Operation selbst sowie der postoperative Verlauf gestalten sich komplikationslos und die Patientin kann Ende Mai nach Hause entlassen werden.

Juni 2019

Nach Tumorboardbeschluss soll die perioperative Therapiestrategie aufgrund des Rezidivrisikos mit weiteren fünf Zyklen nach dem FOLFIRI-Schema fortgeführt werden. Der Therapiebeginn wird für Mitte Juli 2019 angesetzt.

September 2019

Die Patientin kommt grundsätzlich zur Fortführung der postoperativen Chemotherapie. Aufgrund zunehmender Müdigkeit, Übelkeit und persistierender Polyneuropathie hat sich die Patientin nach drei Zyklen dazu entschlossen, die Therapie nicht weiter fortzuführen. Nach Beendigung der adjuvanten CTX wird eine postoperative Kontrolle mittels CT für Ende September vereinbart.

Jänner 2020

Aufgrund starker Oberbauchschmerzen wird die Patientin auf der Abteilung für Allgemeinchirurgie im LKH Graz stationär aufgenommen. Zur weiteren Abklärung wird ein PET-CT durchgeführt, welches eine Mehrspeicherung im Sinne eines Rezidivs im Bereich der Radix mesenterii sowie auch einer Mehrspeicherung im Bereich der Lymphknoten in dieser Region zeigt. In Zusammenschau sämtlicher Befunde (Labor, PET-CT, Klinik) liegt bei der Patientin vier Monate nach Beendigung der adjuvanten CTX ein Rezidiv der Tumorerkrankung vor. Der radiologische Befund wird mit der Patientin besprochen und es erfolgt eine Optimierung der analgetischen Therapie sowie die Verabreichung einer first-line palliativen Polychemotherapie, bestehend aus Gemcitabin 1000 mg/m^2 sowie Nab-Paclitaxel 125 mg/m^2 Tag 1, 5, 8 und Wiederholung Tag 29. Als Therapiestart wird Anfang Februar festgelegt.

Ebenso erhält die Patientin aufgrund einer chronischen Anämie (Hb $8,7 \text{ g/dl}$), welche seit Dezember 2019 bekannt ist, ein bestrahltes Erythrozytenkonzentrat und kann nach ambulanter Vorstellung auf der onkologischen Ambulanz nach Hause entlassen werden.

Mai 2020

Anfang Mai wird die Patientin mit der Rettung in die Notfallambulanz des LKH Hartberg eingeliefert, da sie einmal massiv blutigen Stuhl abgesetzt habe. Außerdem klagt sie über Schwindel und Schwäche sowie schlechten Allgemeinzustand. Das seit November 2018 bekannte Pankreaskarzinom wird bei der Patientin seit Dezember 2019 im palliativen Setting therapiert. Hinzukommt eine rezidivierende gastrointestinale Blutung.

Aufgrund der neuerlichen Hämatochezie und ihrem stark reduzierten Allgemeinzustand wird die Patientin auf der Abteilung für Innere Medizin LKH Hartberg stationär aufgenommen. Bei einem initialen Hb von 7 g/dl werden der Patientin zwei bestrahlte Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Während des stationären Aufenthalts kommt es nicht zu einer erneuten Hämatochezie.

Von Seiten der chirurgischen Abteilung des LKH Hartberg wird hinsichtlich des massiven malignen Aszites eine Anlage eines Drainagesystems im palliativen Setting komplikationslos durchgeführt. Die Patientin wird über die Handhabung des Drainagesystems aufgeklärt und wird Seitens der Abteilung für Innere Medizin in reduziertem Allgemeinzustand nach 5 Tagen in stationärer Behandlung nach Hause entlassen.

Nach aktuellem Wissensstand (April 2021) ist die Patientin noch am Leben.

7 Schlussfolgerung

Die Zusammenarbeit der verschiedenen Teildisziplinen in der Therapie hat die Behandlung des Pankreaskarzinoms enorm verbessert. Die oben geschilderte Kasuistik zeigt ausdrücklich, wie wichtig dieses interdisziplinäre Vorgehen bei einem Pankreaskarzinom ist. Bei der Patientin konnte mithilfe neuer Therapieschemata in der onkologischen Therapie gemeinsam mit der Chirurgie eine bessere Lebensqualität, aber vor allem auch eine verbesserte Überlebensrate erzielt werden.

Durch die in den letzten Jahren neuen Behandlungsstrategien konnte die infauste Prognose des Pankreaskarzinoms zumindest um einen geringen Prozentsatz verbessert werden. Mithilfe einer neoadjuvanten Polychemotherapie bei primär nicht- oder borderline-resektablen Tumoren nimmt die Rate der Resektionen zu und eine R0-Resektion kann in vielen Fällen gewährleistet werden (3).

Auch in der adjuvanten Chemotherapie wurden Fortschritte erzielt. Aufgrund des besseren Verständnisses über die Molekularbiologie und Pathologie des Tumors kommen neue Substanzen oder bereits seit Jahren etablierte Chemotherapeutika, welche mit neueren kombiniert werden, zum Einsatz, um ein bestmögliches Ansprechen zu erzielen.

In der Kasuistik konnte gezeigt werden, dass vor allem die Polychemotherapie mit FOLFIRINOX im neoadjuvanten Setting sehr vielversprechend ist. Der primär nicht-resektable Tumor mit einer Größe von 35 mm konnte nach mehreren Zyklen der Polychemotherapie nicht mehr nachgewiesen werden und die Patientin konnte sich anschließend einer Whipple-OP unterziehen.

Leider kommt es jedoch bei den meisten Patient*innen mit einer lokalisierten Erkrankung auch nach einer multimodalen Therapie zu einem Rezidiv (9). Auch die in der Kasuistik beschriebene Patientin erlitt nach der neoadjuvanten Polychemotherapie unter FOLFIRINOX-Schema, folgend der Whipple-OP und abschließend einer adjuvanten Chemotherapie, ein Rezidiv im Bereich der Radix mesenterii.

Aber auch andere Chemotherapeutika, wie beispielsweise Gemcitabin + Nab-Paclitaxel, sind, vor allem in der adjuvanten Anwendung, ein wichtiger Bestandteil der Therapie des Pankreaskarzinoms.

Heutzutage stellt die Resektion die einzige kurative Behandlung des Bauchspeicheldrüsenkrebs dar. Jedoch wird mithilfe intensiver Forschung und Weiterentwicklung in der Chirurgie und in der Onkologie das Überleben des*r Patient*in verbessert und die Heilungschancen werden erhöht.

Literaturverzeichnis

1. Schnelldorfer T. *The Birth of Pancreatic Surgery: A Tribute to Friedrich Wilhelm Wandesleben*. *World Journal of Surgery*. 2010;34:190-3.
2. *Krebs im Überblick [Internet]*. Stand am: 09.12.2019, Erstellt am: 23.01.2020.
3. Neoptolemos JP, Abbruzzese JL, Urrutia R, Büchler MW. *Pancreatic Cancer*: Springer; 2018.
4. De La Cruz MSD, Young AP, Ruffin MT. *Diagnosis and Management of Pancreatic Cancer*. *American Family Physician*. 2014;89(8):626-32.
5. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. *Signs and Symptoms of Pancreatic Cancer: A Population-Based Case-Control Study in the San Francisco Bay Area*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2:510-7.
6. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie*: Urban & Fischer; 2012.
7. Orth M, Metzger P, Gerum S, Mayerle J, Schneider G, Belka C, et al. *Duktales Adenokarzinom des Pankreas: biologische Merkmale, Stand der Dinge und Ausblick auf multimodale Behandlungsansätze der Zukunft*. *Kager Kompass Onkologie*. 2019;6:196-208.
8. Luchini C, Grillo F, Fassan M, Vanoli A, Capelli P, Paolino G, et al. *Malignant epithelial/exocrine tumors of the pancreas*. *Pathologica*. 2020;112(3).
9. Perone JA, Riall TS, Olin K. *Palliative Care for Pancreatic and Periampullary Cancer*. *Surgical Clinics of North America*. 2016;96(6):1415-30.
10. Gallmeier E, Gress TM. *Duktales Adenokarzinom des Pankreas*. *Der Internist*. 2018(6).
11. Haeberle L, Esposito I. *Pathology of pancreatic cancer*. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2019(6).
12. *Bauchspeicheldrüse [Internet]*. letzte Änderung: 2020.
13. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. *Progression Model for Pancreatic Cancer*. *Clinical Cancer Research*. 2000;6:2969-72.
14. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. *Pancreatic Adenocarcinoma*. *The New England Journal of Medicine*. 2014:1039-49.
15. Storz P. *Acinar cell plasticity and development of pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatology*. 2017;14(5):296-304.

16. Tuveson DA, Neoptolemos JP. *Understanding Metastasis in Pancreatic Cancer: A Call for New Clinical Approaches. Call.* 2012;148(1-2):21-3.
17. Zhang Y, Zhu S, Yuan Z, Li Q, Ding R, Bao X, et al. *Risk factors and socio-economic burden in pancreatic ductal adenocarcinoma operation: a machine learning based analysis. BMC Cancer.* 2020(20).
18. Midha S, Chawla S, Garg PK. *Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. Cancer Letters.* 2016.
19. Yadav D, Lowenfels AB. *The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. Gastroenterology.* 2013;6(144):1252-61.
20. Andersson G, Borgquist S, Jirström K. *Hormonal factors and pancreatic cancer risk in women:The Malmö Diet and Cancer Study. International Journal of Cancer.* 2018(143):52-62.
21. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. *Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. World Journal of Oncology.* 2019;10(1):10-27.
22. Egawa N, Lin Y, Tabata T, Kuruma S, Hara S, Kubota K, et al. *ABO blood type, long-standing diabetes, and the risk of pancreatic cancer. World Journal of Gastroenterology.* 2013;19(16):2537-42.
23. Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, Pandol SJ, Petrov MS. *Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(5):529-36.
24. Shin DW, Lee J-c, Kim J, Woo SM, Lee WJ, Han S-S, et al. *Validation of the American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system for the pancreatic ductal adenocarcinoma. European Journal of Surgical Oncology.* 2019.
25. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. *Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology.* 2015;26(5):56-68.
26. Xu Z, Vonlaufen A, Phillips PA, Biankin AV, Goldstein D, Pirola RC, et al. *Role of Pancreatic Stellate Cells in Pancreatic Cancer Metastasis. The American Journal of Pathology.* 2010;177(5).
27. Mazur PK, Siveke JT. *Genetically engineered mouse models of pancreatic cancer: unravelling tumour biology and progressing translational oncology. Gut.* 2011;61(10):1488-500.
28. Reifferscheid M, Weller S. *Chirurgie: Georg Thieme Verlag; 1986.*
29. Krestevski S. *Frequency of symptoms in different stages of pancreatic cancer. Pancreatology.* 2018;18.

30. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clinical and Translational Oncology*. 2005;7(5):189-97.
31. Tang C-C, Draucker C, Tejani M, Von Ah D. Symptom experiences in patients with advanced pancreatic cancer as reported during healthcare encounters. *European Journal of Cancer Care*. 2018.
32. Gheorghe G, Bungau S, Illie M, Behl T, Vesa CM, Brisc C, et al. Early Diagnosis of Pancreatic Cancer: The Key for Survival. *Diagnostics*. 2020;10(869).
33. Jia L, Jiang S-M, Shang Y-Y, Huang Y-X, Li Y-J, Xie D-R, et al. Investigation of the Incidence of Pancreatic Cancer-Related Depression and Its Relationship with the Quality of Life of Patients. *Digestion*. 2010;82(1).
34. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(24):7864-77.
35. Khomiak A, Brunner M, Kordes M, Lindblad S, Miksch RC, Öhlund D, et al. Recent Discoveries of Diagnostic, Prognostic and Predictive Biomarkers for Pancreatic Cancer. *Cancers*. 2020;12(3234).
36. Meng Q, Shi S, Liang D, Xu W, Ji S, Zhang B, et al. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:4591-8.
37. Zhang Y, Yang J, Li H, Wu Y, Zhang H, Chen W. Tumor markers CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(7):11683-91.
38. Herreros-Villanueva M, Bujanda L. Non-invasive biomarkers in pancreatic cancer diagnosis: what we need versus what we have. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(7).
39. Hackert T, Klaiber U, Pausch T, Mihaljevic AL, Büchler MW. Fifty Years of Surgery for Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2020;49(8):1005 - 13.
40. Adamska A, Falasca D, Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(1338).
41. Tewari M. *Surgery for Pancreatic and Periampullary Cancer*: Springer; 2018.
42. Masiak-Segit W, Rawicz-Pruszyński K, Skórzewska M, Polkowski WP. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Index Copernicus*. 2018;90(2):40-8.
43. Friess H, Kleeff J, Fischer L, Müller M, Büchler MW. Chirurgische Standardtherapie beim Pankreaskarzinom. *Chirurg*. 2003;74:183-90.

44. *Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen: De Gruyter; 2012.*
45. *Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas Anatomie - Innere Organe: Thieme; 2009.*
46. *Okahara M, Mori H, Kiyosue H, Yamada Y, Sagara Y, Matsumoto S. Arterial supply to the pancreas; variations and cross-sectional anatomy. Abdominal Imaging. 2010;35:134-42.*
47. *Mahadevan V. Anatomy of the pancreas and spleen. Surgery (Oxford). 2019.*
48. *Loos M, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Surgical Treatment of Pancreatic Cancer. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;1138:169-80.*
49. *Hackert T. Spezielle Resektionstechniken der Pankreaschirurgie. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2018.*
50. *McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain SR. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World Journal of Gastroenterology. 2018;24(43):4846-61.*
51. *Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, Andrén-Sandberg A, Fernández-Cruz L, Henne-Bruns D, et al. A Surgical and Pathological Based Classification of Resective Treatment of Pancreatic Cancer. Digestive Surgery. 1999;16:337-45.*
52. *Hong SB, Lee SS, Kim JH, Kim HJ, Byun JH, Hong SM, et al. Pancreatic Cancer CT: Prediction of Resectability according to NCCN Criteria. Radiology. 2018;289(3):710-8.*
53. *Maley WR, Yeo CJ. Vascular Resections During the Whipple Procedure. Advances in Surgery. 2017;51(1):41-63.*
54. *Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Berhman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(8):1028-61.*
55. *Weber GF, Kersting S, Haller F, Grützmann R. R1-Resektion beim Pankreaskarzinom. Der Chirurg. 2017;88(9):764-70.*
56. *Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most Pancreatic Cancer Resections are R1 Resections. Annals of Surgical Oncology. 2008;15:1651-60.*
57. *Soloff EV, Zaheer A, Meier J, Zins M, Tamm EP. Staging of pancreatic cancer: resectable, borderline resectable, and unresectable disease. Abdominal Radiology. 2018;43(2):301-13.*

58. Jiang Y-L, Zhang R-C, Zhou Y-C. Comparison of overall survival and perioperative outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(781).
59. Karim SAM, Abdulla KS, Abdulkarim QH, Rahim FH. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): cross sectional study. *International Journal of Surgery*. 2018.
60. Jones L, Russell C, Mosca F, Boggi U, Sutton R, Slavin J, et al. Standard Kausch-Whipple Pancreatoduodenectomy. *Digestive Surgery*. 1999;16:297-304.
61. Asbun HJ, Strauffer JA. Laparoscopic vs Open Pancreaticoduodenectomy: Overall Outcomes and Severity of Complications Using the Accordion Severity Grading System. *American College of Surgeons*. 2012;215(6):810-9.
62. Conrad C, Basso V, Passot G, Zorzi D, Li L, Chen H-C, et al. Comparable long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma: a propensity score weighting analysis. *Surgical Endoscopy*. 2017;31(10):3970-8.
63. Christians KK, Tsai S, Tolat PP, Evans DB. Critical Steps for Pancreaticoduodenectomy in the Setting of Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2013;107(1):30-8.
64. Warshaw AL, Thayer SP. Pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004;8(6):733-41.
65. Romano G, Agrusa A, Galia M, Di Buono G, Chianetta D, Sorce V, et al. Whipple's pancreaticoduodenectomy: Surgical technique and perioperative clinical outcomes in a single center. *International Journal of Surgery*. 2015;21:68-71.
66. Patel NA, Maturen KE, Regenbogen SE, Al-Hawary MM, Kaza RK, Wasnik AP. Gastroduodenal and pancreatic surgeries: indications, surgical techniques, and imaging features. *Abdominal Radiology*. 2017;42(8):2054-68.
67. Nieß H, Kleespies A, Andrassy J, Pratschke P, Angele MK, Guba M, et al. Pankreaskarzinom im hohen Alter. *Der Chirurg*. 2013;84:291-4.
68. Kapoor VK. Complications of pancreato-duodenectomy. *Rozhledy v chirurgii*. 2016;95(2):53-9.
69. Alsaiif F. Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy for Peri-Ampullary Carcinoma, Is It a Good Option? *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2010;16(2):75-8.

70. Traverso LW. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (Longmire III operation): origins, indications and outcomes. *American Journal of Surgeons*. 2007;194:115-9.
71. Shiruma T, Suzuki H, Araki K, Kobayashi T, Yashima R, Kohunato Y, et al. Our contrivances to diminish complications after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *International Journal of Surgery*. 2015;100(5):882-900.
72. Rockey EW. Total pancreatectomy for carcinoma: case report. *Annals of Surgery*. 1943;118(4):603-11.
73. Del Chiaro M, Rangelova E, Segersvärd R, Arnelo U. Are there still indications for total pancreatectomy? *Updates in Surgery*. 2016;68(3):257-63.
74. Heidt DG, Burant C, Simeone DM. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11(2):209-16.
75. Coco D, Leanza S, Guerra F. Total Pancreatectomy: Indications, Advantages and Disadvantages - A Review. *Maedica (Bucur)*. 2019;14(4):391-6.
76. Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Annals of Surgery*. 2007;245(4):573-82.
77. You Li, Yao L, Mao Y-S, Zou C-F, Jin C, Fu D-L. Partial pancreatic tail preserving subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer: Improving glycemic control and quality of life without compromising oncological outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;12(12):491-506.
78. Warshaw AL. Distal pancreatectomy with preservation of the spleen. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Science*. 2010;17(6):808-12.
79. Bassi C. Middle Segment Pancreatectomy: A Useful Tool in the Management of Pancreatic Neoplasms. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11(4):421-4.
80. Sato N, Yamaguchi K, Yokohata K, Shimizu S, Morisaki T, Chijiwa K, et al. Short-term and long-term pancreatic exocrine and endocrine functions after pancreatectomy. *Digestive Diseases and Sciences*. 1998;43(12):2616-21.
81. Müller MW, Aßfalg V, Michalski CW, Büchler P, Kleeff J, Friess H. Pankreassegmentresektion - Organerhaltende Option bei benignen Läsionen. *Der Chirurg*. 2009;80(1):14-21.

82. Crippa S, Bassi C, Warshaw AL, Falconi M, Partelli S, Thayer SP, et al. Middle pancreatectomy: indications, short- and long-term operative outcomes. *Annals of Surgery*. 2007;246(1):69-76.
83. Iacono C, Bortolasi L, Serio G. Is there a place for central pancreatectomy in pancreatic surgery? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 1998;2(6):509-16.
84. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellströ H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Annals of Oncology*. 1996;7(6):593-600.
85. Katz MHG, Ahmad SA. *Multimodality Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer*: Springer; 2016.
86. Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: Surgery is not enough. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(11):3157-65.
87. Mohammed S, Van Buren 2nd G, Fisher WE. Pancreatic cancer: advances in treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(28):9354-60.
88. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. 2013;369(18):1691-703.
89. Lellouche L, Palmieri L-J, Dermine S, Brezault C, Chaussade S, Coriat R. Systemic therapy in metastatic pancreatic adenocarcinoma: current practice and perspectives. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2021;13.
90. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2784-96.
91. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, et al. S3-Guideline Exocrine Pancreatic Cancer. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013;51(12):1395-440.
92. Hartley ML, Bade NA, Prins PA, Ampie L, Marshall JL. Pancreatic cancer, treatment options, and GI-4000. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(4):931-7.
93. Catalano M, Conca R, Petrioli R, Ramello M, Roviello G. FOLFOX vs FOLFIRI as Second-line of Therapy After Progression to Gemcitabine/Nab-paclitaxel in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *Cancer Management and Research*. 2020;12:10271-8.
94. Assaf E, Verlinde-Carvalho, Delbaldo C, Grenier J, Sellam Z, Pouessel D, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as

second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. Oncology. 2011;80(5-6):301-6.

95. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Giubaud R, et al. *Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(1):23-9.*

96. Conroy T. *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. New England Journal of Medicine. 2011;364(19):1817-25.*

97. Huang Z-Q, Buchsbaum DJ. *Monoclonal antibodies in the treatment of pancreatic cancer. Journal of Immunotherapy of Cancer. 2009;1(2):223-9.*

98. Henriksen A, Dyhl-Polk A, Chen I, Nielsen D. *Checkpoint inhibitors in pancreatic cancer. Cancer Treatment Reviews. 2019;78:17-30.*

99. Patel K, Siraj S, Smith C, Nair M, Vishwanatha JK, Basha R. *Pancreatic Cancer: An Emphasis on Current Perspectives in Immunotherapy. Critical Reviews in Oncology. 2019;24(2):105-18.*

100. Luedke E, Jaime-Ramirez AC, Bhave N, Carson III. *WE. Monoclonal Antibody Therapy of Pancreatic Cancer with Cetuximab: Potential for Immune Modulation. Journal of Immunotherapy of Cancer. 35(5):367-73.*

101. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem JL, Malka D, et al. *An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2019;11:1-43.*

102. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. *Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(18):2607-15.*

103. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. *Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(15):3509-16.*

104. Hiddemann W, Heinemann V. *Interdisziplinäre Onkologie am Beispiel des Pankreaskarzinoms. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2007;132(15):797.*

105. Halpern BS, Mayerhoefer ME. *Tumorboards. Warum wir sie brauchen und welche Ausstattung nötig ist. Der Radiologe. 2013;53:336-40.*

106. El Saghir NS, Keating NL, Carlson RW, Khoury KE, Fallowfield L. *Tumor Boards: Optimizing the Structure and Improving Efficiency of Multidisciplinary Management of Patients with Cancer Worldwide. American Society of Clinical Oncology. 2014;34:461-6.*
