

Chirurg 2016 · 87:406–412  
 DOI 10.1007/s00104-016-0184-3  
 Online publiziert: 2. Mai 2016  
 © The Author(s) 2016. This article is available  
 at SpringerLink with Open Access



J. Kleeff<sup>1,2,3</sup> · C. Stöß<sup>4</sup> · V. Yip<sup>1</sup> · W. T. Knoefel<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgery, The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals NHS Trust, Liverpool, UK

<sup>2</sup> Department of Molecular and Clinical Cancer Medicine, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK

<sup>3</sup> Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

<sup>4</sup> Technische Universität München, München, Deutschland

## Resektion beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom nach multimodaler Vorbehandlung

Das Pankreaskarzinom ist derzeit die vierthäufigste Ursache krebsbedingter Mortalität in westlichen Industrieländern [31] und wird Vorhersagen zufolge die zweithäufigste Ursache innerhalb des nächsten Jahrzehnts werden [27]. Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 5 % weiterhin unverändert schlecht. Nur 10–20 % der Patienten präsentieren sich mit lokal resektablen Tumoren bei Diagnosestellung und bei diesen Patienten führt eine Resektion gefolgt von adjuvanter Chemotherapie zu robusten 20 % 5-Jahres-Überlebensraten [23, 25], in selektierten Patientengruppen auch 40 % bis hin zu über 50 % [2, 11].

Ein relativ großer Anteil der Patienten, 30–40 % [9], präsentiert sich mit grenzwertig resektablen oder lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Pankreaskarzinomen. Die Einteilung erfolgt nach den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network [32], die auch von der Internationalen Studiengruppe für Pankreaschirurgie (ISGPS) übernommen wurden (Tab. 1; [1]). Diese Gruppe von Patienten ist von besonderem Interesse, da die Möglichkeit besteht, einen erheblichen Anteil dieser Tumoren durch eine neoadjuvante Therapie

in potenziell resektable Tumoren umzuwandeln, mit der Chance auf Resektion als aktuell einzig potenziell kurative Therapieoption. Multimodale Ansätze in der Behandlung des grenzwertig resektablen und des lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Pankreaskarzinoms umfassen neue Chemotherapien, Radiochemotherapien und lokal ablativ Verfahren sowie die Identifizierung von Patientengruppen für eine individualisierte und effektive Therapie.

### Aktueller Standard der Chirurgie des Pankreaskarzinoms

#### Arterielle Resektionen

Historisch war die Infiltration und Ummauerung arterieller und venöser Gefäße bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen häufig eine Kontraindikation für eine Resektion. Bei Ummauerung (sog. „encasement“) der Arteria gastroduodenalis mit kurzstreckigem vollständigen Encasement oder bei direktem Kontakt zur Arteria hepatica ohne Ausdehnung bis zum Truncus coeliacus liegt eine grenzwertig resektable Situation vor. Weiterhin stellt die Tumorummauerung der Arteria mesenterica superior bis maximal 180° der Gefäßzirkumferenz ein Kriterium der (grenzwertigen) Resektabilität dar. Alles Darüberhinaus-

gehende wird als lokal fortgeschritten, nichtresektabel definiert [1, 32].

Arterielle Resektionen sind mit einer erhöhten perioperativen Morbidität (Odds Ratio [OR] = 2,17; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,26–3,75;  $p = 0,006$ ) sowie Mortalität (OR = 5,04; 95%-KI: 2,69–9,45;  $p < 0,0001$ ) verbunden, wie eine aktuelle Metaanalyse von 26 Studien und 2609 Patienten aufzeigen konnte [21]. Diese Operationsausweitung sollte deshalb nur bei hochselektionierten Patienten zur Anwendung kommen. Die ISGPS empfiehlt aufgrund der aktuellen Datenlage die Pankreatektomie mit arterieller Resektion nicht als Routineoperation [1], ebenso wenig wie die aktuelle S3-Leitlinie [30].

#### Venöse Resektionen

Die Resektabilität beim Pankreaskarzinom wird sowohl aufgrund der Beteiligung der arteriellen als auch der venösen Gefäße definiert. Pankreaskarzinome mit computertomographisch (CT)-morphologischen Befunden der Distorsion/Infiltration der Vena mesenterica superior/Pfortader oder auch bei kurzstreckiger venöser Okklusion sind resezierbar, sofern sowohl proximal als auch distal ein ausreichendes Gefäßende zur sicheren Rekonstruktion vorhanden ist [32].

Prinzipiell ist die venöse Resektion sicher durchführbar und geht mit einer

Die Autoren J. Kleeff und C. Stöß haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

**Tab. 1** Einteilung der Resektionskriterien nach Kriterien des National Comprehensive Cancer Network [32] und der ISGPS [1]

Lokalisiert und resektabel	Grenzwertig resektabel	Lokal fortgeschritten, nicht-resektabel
Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen
Keine Distorsion der Vena mesenterica superior oder Pfortader	Venöse Infiltration oder Stenosierung der Vena mesenterica superior/Pfortader oder Verschluss der Venen bei proximal und distal geeignetem Gefäß für eine sichere Resektion und Rekonstruktion	Nichtrekonstruierbare Vena mesenterica superior/Pfortader
Bindegewebe/Fettlamelle um Truncus coeliacus, Arteria hepatica und Arteria mesenterica superior	Encasement der Arteria gastroduodenalis bis zur Arteria hepatica entweder mit kurzstreckigem Encasement oder bei direktem Kontakt zur Arteria hepatica ohne Ausdehnung bis zum Truncus coeliacus	Tumorinfiltration des Truncus coeliacus, Vena cava inferior
	Tumorummauerung der Arteria mesenterica superior <180° der Gefäßzirkumferenz	Tumorummauerung der Arteria mesenterica superior >180° der Gefäßzirkumferenz
		Infiltration oder Encasement der Aorta

ISGPS Internationale Studiengruppe für Pankreaschirurgie

vergleichbaren Überlebensrate zu Pankreasresektionen ohne venöse Resektion einher. Dies zeigte eine Metaanalyse von 19 Studien mit 661 Patienten, bei denen eine Pankreatektomie mit portomesenterialer Resektion durchgeführt wurde, im Vergleich zu 1586 Kontrollen, die eine Pankreatektomie ohne Venenresektion erhielten [36]. Allerdings zeigt eine aktuellere Metaanalyse von 27 Studien mit 9005 Patienten, davon 1587 mit portomesenterialer Resektion, dass bei Resektionen mit Venenresektion sowohl Morbidität als auch Mortalität geringfügig erhöht waren (38,6 % vs. 32,1 %,  $p = 0,003$ ; 3,9 % vs. 3 %,  $p = 0,02$ ). Zusätzlich zeigte sich eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 14,3 Monate für Patienten mit Venenresektion im Vergleich zu 19,5 Monaten ohne Venenresektion ( $p = 0,06$ ; [10]).

### » Eine venöse Infiltration ist kein Ausschlusskriterium für eine Resektion

Die prognostische Relevanz einer venösen Resektion bzw. einer Tumorinfiltration konnte mittlerweile in vielen Studien bestätigt werden [20]. Die Leitlinien

sind jedoch nach wie vor valide, d. h. „eine venöse Infiltration sollte nicht als Ausschlusskriterium für eine Resektion angesehen werden“ [30].

### Lymphadenektomie

Das Ausmaß der Lymphadenektomie war in der Vergangenheit ein häufig diskutiertes Thema [19]. Eine Standardlymphadenektomie für Tumoren des Pankreas Kopfes beinhaltet laut einem Konsensusstatement der ISGPS [33] die Lymphknotenstationen 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a und 17b. Für die Definition der sog. erweiterten Lymphadenektomie gibt es keinen internationalen Konsens. Eine aktuelle Metaanalyse von 5 randomisiert-kontrollierten Studien und 546 Patienten zu diesem Thema zeigt, dass die erweiterte Lymphadenektomie zu keiner Verbesserung des Überlebens führt (OR = 0,88; 95%-KI = 0,75–1,03;  $p = 0,11$ ) und weiterhin, dass die erweiterte Lymphadenektomie mit einem erhöhten Risiko für postoperative Morbidität im Vergleich zu einer Standardlymphadenektomie einhergeht (OR = 1,23; 95%-KI = 1,01–1,50;  $p = 0,004$ ; [5]). Aktuell kann also eine erweiterte Lymphadenektomie

nicht bzw. nur im Rahmen von Studien empfohlen werden.

### Multiviszerele Resektionen

Multiviszerele Resektionen beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom können notwendig werden, um eine komplette Tumorfreiheit zu erreichen. Werden bei partiellen oder totalen Duodenopancreatektomien neben der Bauchspeicheldrüse, distalem Magen, Duodenum mit erster Jejunalschlinge, Gallenwegen und -blase und Milz (bei totaler Pankreatektomie) weitere Organe entfernt, so handelt es sich um eine multiviszerele Resektion.

Eine retrospektive Studie mit Daten zur so definierten multiviszeralen Resektion ( $n = 101$ ) zeigte im Vergleich zur Standardresektion ( $n = 202$ ) eine signifikant erhöhte Morbidität (56 % vs. 43 %;  $p = 0,04$ ; [12]). Die Überlebensraten für multiviszerele Resektionen waren im Vergleich zu der Kontrollgruppe leicht reduziert (medianes Überleben 19,8 Monate vs. 23,1 Monate). Multiviszerele Resektionen können also indiziert sein, um Tumorfreiheit zu erreichen, allerdings muss bei erhöhter Morbidität und fraglich auch erhöhter Mortalität sowie nicht immer eindeutigem onkologischem Vorteil individuell abgewogen werden [13].

### Moderne multimodale Vorbehandlung des Pankreaskarzinoms

Neoadjuvante Therapiekonzepte sind für das Pankreaskarzinom von zunehmender Wichtigkeit, da ein großer Prozentsatz der Patienten bei Diagnosestellung grenzwertig resektabel oder lokal fortgeschrittene, nichtresektable Tumoren aufweist. Eine relativ aktuelle Metaanalyse zur neoadjuvanten Therapie konnte zeigen, dass Patienten mit initial grenzwertig resektablen oder lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Tumoren von einer neoadjuvanten Therapie profitierten im Sinne von Ansprech- und Resektionsraten von über 30 % [9]. Das Überleben in der Gruppe von Patienten, die vorbehandelt und anschließend reseziert wurden, war vergleichbar mit Patienten mit initial

resektablen Tumoren (medianes Überleben 20,5 vs. 23,3 Monate; [9]).

Die meisten Studien und Serien, die in dieser Metaanalyse untersucht wurden, verwendeten eine Radiochemotherapie als neoadjuvante Therapie. Aktuell hat die Verfügbarkeit wirksamer systemischer Therapien wie FOLFIRINOX (ACCORD-Studie; [4]) oder nab-Paclitaxel (Abraxane)/Gemcitabin [34] zu einem verstärkten Interesse an einem rein chemotherapeutischen Ansatz geführt. Insbesondere nach der 2011 veröffentlichten ACCORD-Studie haben viele retrospektive Studien ermutigende Ergebnisse für FOLFIRINOX als Induktionstherapie bzw. neoadjuvante Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen erbracht, vor allem eine relative hohe Ansprechrate und eine entsprechende Umwandlungsrate grenzwertig resektabler/lokal nichtresektabler Tumoren zu resektablen/grenzwertig resektablen Tumoren (■ **Abb. 1**).

Eine der ersten Studien von FOLFIRINOX bei 22 Patienten mit initial lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Pankreaskarzinomen zeigte 6 partielle Remissionen (27 %) und keine Progression; bei immerhin 5 Patienten konnte eine R0-Resektion durchgeführt werden [6].

In einer aktuellen Serie erhielten 14 Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Pankreaskarzinomen FOLFIRINOX als Erstlinientherapie [24]. Nach RECIST-Kriterien hatten 6 Patienten eine partielle Remission, 7 hatten eine stabile Erkrankung, und nur bei einem Patienten zeigte sich ein Progress der Erkrankung unter FOLFIRINOX. Eine chirurgische Exploration mit dem Ziel der Resektion wurde bei 7 der 14 Patienten durchgeführt, entweder aufgrund der Konversion von lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen zu grenzwertig resektablen Karzinomen oder aufgrund einer individuellen Entscheidung basierend auf dem Konsens des Patienten und des interdisziplinären Tumorboards. Vier Patienten konnten reseziert werden; bei 2 der 4 Patienten war zur makroskopisch kompletten Tumorentfernung eine Segmentresektion der Leberarterie (A. hepatica communis) mit Anastomosierung bzw. eine segmentale Resektion der Vena mesenterica superior mit pri-

Chirurg 2016 · 87:406–412 DOI 10.1007/s00104-016-0184-3  
© The Author(s) 2016

J. Kleeff · C. Stöß · V. Yip · W. T. Knoefel

## Resektion beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom nach multimodaler Vorbehandlung

### Zusammenfassung

Patienten, die sich mit grenzwertig resektablen oder lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Pankreaskarzinomen präsentieren, stellen weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. Trotz des Fehlens qualitativ hochwertiger randomisiert-kontrollierter Studien werden für diese Patientengruppe häufig perioperative/neoadjuvante Therapiestrategien angewendet. Momentan stellt FOLFIRINOX, ursprünglich für den palliativen Bereich entwickelt, das Rückgrat neoadjuvanter Therapien dar; lokal ablativ Verfahren wie die stereotaktische Bestrahlung, die irreversible Elektroporation und andere Methoden befinden sich in klinischer Erprobung. Die Resektion nach moderner, multimodaler Vorbehandlung folgt den gleichen Prinzipien und Richtlinien wie für die primäre Resektion, vor allem das Ausmaß der Resektion betreffend, also z. B. Lymphadenektomie,

vaskuläre und multiviszeral Resektionen. Da es weiterhin schwierig ist, das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Therapie zu evaluieren, bedarf es hier einer besonderen Vorgehensweise. Im Falle eines lokal stabilen Befundes nach neoadjuvanter Vorbehandlung kann eine aggressive chirurgische Exploration mit multiplen Schnellschnittuntersuchungen an kritischen (gefäßnahen) Stellen sinnvoll sein, um das Risiko einer palliativen Resektion zu minimieren und die Chance auf eine potenziell kurative Resektion zu maximieren. Eine multidisziplinäre und individualisierte Vorgehensweise ist bei dieser anspruchsvollen Patientengruppe notwendig.

### Schlüsselwörter

Neoadjuvante Therapie · Lymphadenektomie · Ablative Therapien · Chirurgische Therapie · Überleben

## Resection for advanced pancreatic cancer following multimodal therapy

### Abstract

Pancreatic cancer patients presenting with borderline resectable or locally advanced unresectable tumors remain a therapeutic challenge. Despite the lack of high quality randomized controlled trials, perioperative neoadjuvant treatment strategies are often employed for this group of patients. At present the FOLFIRINOX regimen, which was established in the palliative setting, is the backbone of neoadjuvant therapy, whereas local ablativ treatment, such as stereotactic irradiation and irreversible electroporation are currently under investigation. Resection after modern multimodal neoadjuvant therapy follows the same principles and guidelines as upfront surgery specifically regarding the extent of resection, e.g. lymphadenectomy, vascular resection and multivisceral resection.

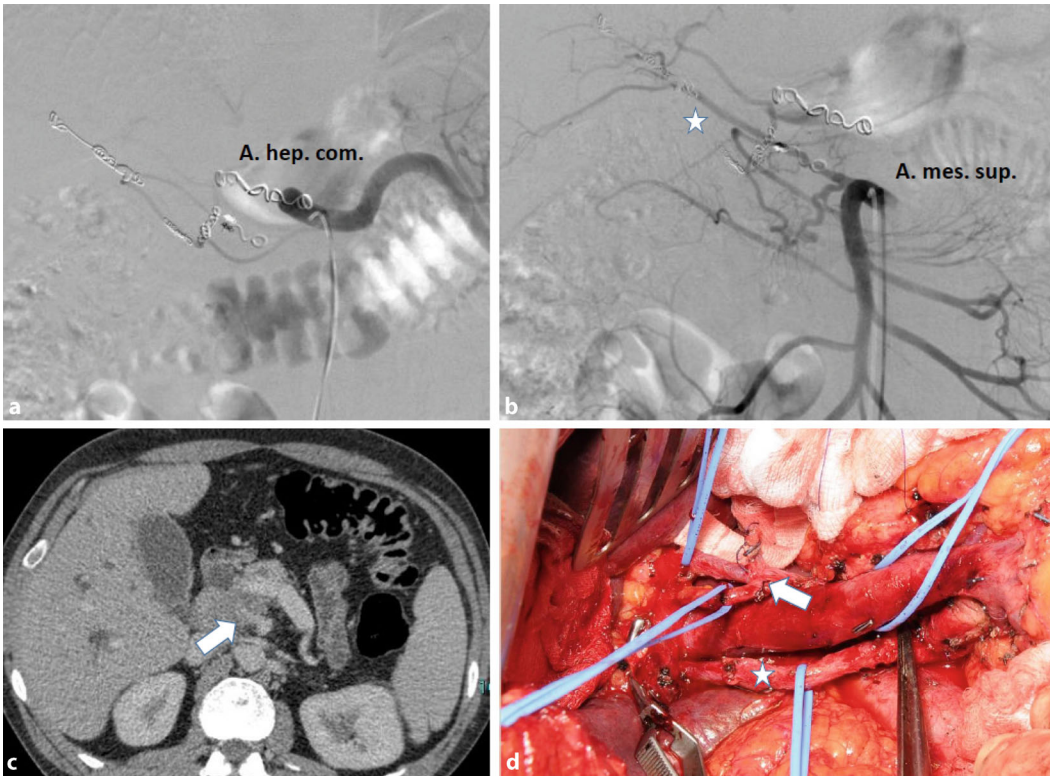
Because it is still exceedingly difficult to predict tumor response after neoadjuvant therapy, a special treatment approach is necessary. In the case of localized stable disease following neoadjuvant therapy, aggressive surgical exploration with serial frozen sections at critical (vascular) margins might be necessary to minimize the risk of debulking procedures and maximize the chance of a curative resection. A multidisciplinary and individualized approach is mandatory in this challenging group of patients.

### Keywords

Surgical procedures, operative · Neoadjuvant therapy · Lymphadenectomy · Ablation techniques · Survival

märer Anastomosierung erforderlich. Dadurch wurden R0-Resektionen bei 3 der 4 resezierten Patienten (einmal CRM [„circumferential resection margin“]-positiv) und eine R1-Resektion erreicht [24].

In einer der größten publizierten Serien zur FOLFIRINOX-basierten neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms aus dem Massachusetts General Hospital [7] wurde bei 40 Patienten mit grenzwertig resektablen ( $n = 14$ ) und lokal fort-



**Abb. 1** ▲ 45-jähriger Patient mit lokal fortgeschrittenem, nichtresektablem Pankreaskarzinom. Initiale Therapie mit FOLFIRINOX mit primär stabilem Verlauf; bei akuter gastrointestinaler Blutung und Verdacht auf Arrosionsblutung erfolgte die Embolisierung der A. hepatica communis und **b** die partielle Embolisierung einer zusätzlichen rechten Leberarterie (\*) aus der A. mesenterica superior. Der Patient unterzog sich anschließend einer perkutanen irreversiblen Elektroporation gefolgt von FOLFIRINOX und stellte sich dann zur Zweitmeinung vor. Bei lokal stabilem Befund über 11 Monate und ausgezeichnetem Allgemeinzustand des Patienten wurde die Indikation zur Exploration gestellt. **c** Präoperativ zeigte sich die zusätzliche rechte Leberarterie komplett von „Tumor“ umgeben (*Pfeil*). **d** Intraoperativer Situs mit angezügelter rechter, linker (*Pfeil*) und zusätzlicher rechter Leberarterie (\*) und Pfortader. Multiple intraoperative Schnellschnitte im Bereich der zusätzlichen rechten Leberarterie zeigten keinen Tumornachweis (Diagnose: Fibrose). Postoperatives Tumorstadium pT3, pN1 (1/24), R1, G2, Evans Regressionsgrad IIa

geschrittenen, nichtresektablen ( $n = 26$ ) Tumoren eine komplette Remission bei 6 Patienten, eine partielle Remission bei 30 Patienten und eine stabile Erkrankung bei 4 Patienten beobachtet. Bei keinem Patienten kam es zu einem Fortschreiten der Erkrankung [7].

### » Die Ergebnisse für FOLFIRINOX sind vielversprechend

Viele weitere retrospektive Studien haben diese vielversprechenden Ergebnisse für FOLFIRINOX als alleinige neoadjuvante Therapie oder als Teil einer multimodalen Therapie für Patienten mit initial grenzwertig resektablen oder lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Pankreaskarzinomen bestätigt [26]. Eine kürz-

lich publizierte Metaanalyse dieser Studien zeigte eine Resektionsrate von 69 % (R0-Rate von 93 %) bei initial grenzwertig resektablen Tumoren und von 26 % (R0-Rate von 86 %) bei initial lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Tumoren [26].

Vor dem Hintergrund fehlender Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien empfiehlt die aktuelle S3 Leitlinie, dass „ein sequenzielles Behandlungskonzept bestehend aus Chemotherapie und Strahlenchemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren durchgeführt werden kann“. Eine Reihe aktueller randomisiert-kontrollierter Studien untersucht den Stellenwert der neoadjuvanten Therapie beim Pankreaskarzinom, wie z. B. ESPAC-5f, NEOLAP und andere (■ **Tab. 2**).

### Lokal ablative Verfahren bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen

Die Mehrzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Tumoren wird auch nach chemotherapeutischer Vorbehandlung nicht reseziert. Bei stabilem (oder regredientem) Befund und fehlender Fernmetastasierung stellt sich bei diesen Patienten die Frage nach einer weiteren (lokalen) Behandlung. Es gibt eine Reihe lokal ablativer Therapien, die für Pankreaskarzinome getestet bzw. evaluiert wurden, wie Radiofrequenzablation (RFA), stereotaktische Strahlentherapie (SBRT), hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU), irreversible Elektroporation (IRE) und weitere Methoden [28].



**Tab. 2** Beispiele neoadjuvanter Studien für grenzwertig resektabel und/oder lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome<sup>a</sup>

Registrierung/ Studientitel	Studien- design	Einschluss- kriterien	Therapiearme	Primäre Endpunkte
NCT01821612 (Alliance Trial A021101)	Pilotstudie	Grenzwertig resektabel	– Induktions-CTx: mFOLFIRINOX, 4 Zyklen – RCTx: Capecitabin + 3-D-konforme/intensitätsmodulierte RTx – Resektion – Adjuvante CTx: Gemcitabin, 2 Zyklen	Rekrutierungsrate, Toxizität, Rate der vollendeten prä- operativen und operativen Therapien
CRUK/12/045 (ESPAC – 5 F)	RCT	Grenzwertig resektabel	A. Resektion und adjuvante CTx B. Neoadjuvante GEMCAP-CTx, 1–2 Zyklen; Resektion C. Neoadjuvante FOLFIRINOX, 4 Zyklen; Resektion D. Neoadjuvante RCTx: 50,4 Gy + Capecitabin; Resektion	Rekrutierungsrate, Resektionsrate
NCT02125136 (NEOLAP)	RCT	Lokal nicht- resektabel + grenzwertig resektabel	2 Zyklen Gemcitabin/nab-Paclitaxel danach Randomisierung in A. Gemcitabin/nab-Paclitaxel, 2 Zyklen B. FOLFIRINOX, 4 Zyklen	Konversionsrate
NCT01458717	RCT	Grenzwertig resektabel	A. Neoadjuvante RCTx – 45 + 9 Gy, Gemcitabin – Resektion – Adjuvant 4 Zyklen Gemcitabin  B. Resektion – Adjuvante RCTx: 45 + 9 Gy, Gemcitabin – Erhaltungs-CTx 4 Zyklen Gemcitabin	2-Jahres-Überlebens- rate
NCT02241551	RCT	Grenzwertig resektabel	A. Neoadjuvante Gemcitabin/nab-Paclitaxel-CTx, 3 Zyklen B. Neoadjuvante mFOLFIRINOX-CTx, 6 Zyklen	Sicherheit, Effektivität
NCT02446093 (PaTK02)	Phase 1b, Phase-2- RCT	Lokal nicht- resektabel + grenzwertig resektabel	A. GMCI (intratumorale zytotoxische Immuntherapie), mFOLFIRINOX, RTx, Gemcitabin, Resektion B. mFOLFIRINOX, RTx, Gemcitabin, Resektion	Resektionsrate, Sicherheit

<sup>a</sup> Nur die wichtigsten Einschlusskriterien und Endpunkte sind aufgelistet.

CTx Chemotherapie, GEMCAP Gemcitabin-Carboplatin-Paclitaxel, RCT randomisiert-kontrollierte Studie, RCTx Radiochemotherapie, RTx Radiotherapie

RFA und HIFU beruhen auf thermischer Schädigung, was jedoch beim Pankreaskarzinom aufgrund der Vielzahl von Gefäßen und anderer wichtiger peripankreaner Strukturen mit erheblichen Risiken verbunden ist. Thermische Ablation verursacht Koagulationsnekrosen aller Gewebestrukturen innerhalb der Ablationszone (einschließlich der Gefäße, Gallengänge, Darmwand etc.). Ein weiteres Problem der thermisch ablativen Verfahren ist der „heat sink“- oder Kühleffekt, wenn durch die Nähe eines großen Gefäßes (z. B. Pfortader) eine ausreichende Erhitzung des Tumors verhindert wird, was zum Residualtumor mit Rezidiven an dieser Stelle führen kann [16]. Insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Tumoren sind gerade die gefäßnahen Strukturen kritisch.

Die irreversible Elektroporation (IRE) ist ein nichtthermisches Verfahren, welches unter Verwendung kurzer Stromstöße irreversible Löcher in der Zellmembran und damit Apoptose induziert

[16]. Kollagenstrukturen (Darmwand, Gefäße, Gallenwege etc.) werden nicht zerstört und reepithelialisieren innerhalb weniger Tage nach IRE [15]. Da der Effekt der IRE nicht auf Hitze beruht, kommt es nicht zum erwähnten Problem des Kühleffektes großer Gefäße. Mithilfe der IRE kann Karzinomgewebe zerstört werden, welches Gefäße umscheidet, was gerade in der lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Situation ein wichtiger Vorteil ist. Der Verbleib von Resttumor an den kritischen Behandlungsstellen (wie z. B. A. hepatica, A. mesenterica superior) ist daher weniger wahrscheinlich [16].

### » Ein Problem thermisch ablativer Verfahren ist der „heat sink“-Effekt

Eine kürzlich durchgeführte Analyse von 14 Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Pankreaskarzinomen, die auch nach chemotherapeutischer

Vorbehandlung nichtresektabel waren, demonstrierte die Durchführbarkeit der IRE in diesem Patientenkollektiv. Bei immerhin 2 Patienten (14 %) konnte eine R0-Resektion nach perkutaner IRE durchgeführt werden [22]. Eine weitere kleine Studie der perkutanen IRE an 5 Patienten zeigte neben der Machbarkeit und Sicherheit der Methode eine erfolgreiche Resektion nach IRE [14]. Eine Studie von 27 Patienten mit intraoperativer IRE zeigte einen 100%igen Ablationserfolg nach 90 Tagen [18]. Die aktuell größte Studie über IRE bei 200 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen zeigte eine verlängerte Überlebenszeit für Patienten, die nach Vorbehandlung intraoperativ eine alleinige IRE oder eine Resektion mit IRE als sog. „margin accentuation“ erhielten [17].

## Chirurgie nach Vorbehandlung

Die chirurgische Therapie nach vorbehandelten Pankreaskarzinomen folgt denselben Grundsätzen wie bei nichtvorbehandelten Patienten (s. Abschnitt „Chirurgie des Pankreaskarzinoms“). Die Sicherheit des chirurgischen Eingriffes ist und bleibt jedoch entscheidend. Eine Resektion nach Vorbehandlung sollte mit derselben Morbidität und Mortalität durchgeführt werden können wie eine primäre Resektion. In der größten Metaanalyse zur neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms konnte in Bezug auf Morbidität und Mortalität gezeigt werden, dass die perioperative Morbidität für alle Patienten zusammen 34,2 % (95%-KI 28,3–40,4 %) betrug und damit im Rahmen der publizierten Ergebnisse für nichtvorbehandelte Patienten liegt. Die Krankenhaussterblichkeit nach neoadjuvanter Behandlung und Tumorresektion lag bei 5,3 % (95%-KI 4,1–6,8 %) und damit an der oberen Grenze der 2–5 %igen Mortalität, die in großen Serien berichtet wurde. Interessanterweise waren Morbidität und Mortalität in der Gruppe der grenzwertig resektablen/lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Gruppe höher als bei den primär resektablen Tumoren (Morbidität: 39,1 % vs. 26,7 %, Mortalität: 7,1 % vs. 3,9 %). Ob diese Unterschiede auf der Vorbehandlung selber beruhen oder auf einem aggressiveren chirurgischen Vorgehen (mit z. B. mehr Gefäßresektionen) bleibt aktuell unklar.

In der erwähnten Serie von 14 Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen Tumoren, die mit FOLFIRINOX behandelt wurden und von denen 4 reseziert wurden, gab es keine postoperative Mortalität, und nur je eine Grad-I- und -II-(Dindo-Clavien-) Komplikation [24]. In der Studie aus dem Massachusetts General Hospital [7] zeigte sich trotz längerer Operationszeit und erhöhtem Blutverlust eine geringere postoperative Morbidität und vergleichbare Mortalität in der FOLFIRINOX-Gruppe. Interessanterweise entwickelte keiner der 40 resezierten Patienten (34 Duodenopankreatektomien, 6 distale Pankreatektomien) eine postoperative Pankreasfistel [7]. In einer weiteren Arbeit konnten ebenso keine

Pankreasfisteln bei 12 resezierten Patienten beobachtet werden [3]. Auch hier bleibt unklar, ob z. B. eine veränderte Pankreasparenchymstruktur für weniger Fisteln verantwortlich war. Unabhängig davon zeigen die aktuellen Daten, dass Pankreasresektionen nach multimodaler Vorbehandlung mit vergleichbarer Sicherheit durchgeführt werden können.

### » Das präoperative Staging nach neoadjuvanter Therapie ist unzuverlässig

Es gibt aktuell keine Daten, die eine aggressivere Chirurgie, im Sinne von ausgedehnter Lymphadenektomie oder Ausweitung der Indikation zur Gefäßresektion in der Gruppe der vorbehandelten Patienten rechtfertigen. Auch in diesem Patientenkollektiv sollte die chirurgische Therapie den erwähnten Prinzipien bzw. Leitlinien folgen. Es hat sich allerdings gezeigt, dass das präoperative Staging nach neoadjuvanter Therapie unzuverlässig ist [7], d. h. eine Beteiligung der kritischen, v. a. arteriellen Gefäßstrukturen lässt sich nicht sicher vorhersagen. Es erscheint daher sinnvoll, Patienten auch ohne sichtbares Ansprechen nach neoadjuvanter Therapie zu explorieren. Wichtig ist dann, die kritischen Stellen der Resektion, also z. B. eine potenzielle Infiltration der A. mesenterica superior, des Truncus coeliacus oder der A. hepatica primär zu untersuchen (im Sinne eines modifizierten „artery-first-approaches“ [29, 35]) und mit multiplen Schnellschnitten eine Tumordinfiltration zu bestätigen bzw. auszuschließen. Dies ist vor dem Hintergrund wichtig, da R2-Resektionen mit erhöhter perioperativer Morbidität und Mortalität verbunden sind und vermieden werden müssen [8]. Gegebenenfalls kann in der Situation der verbliebenen gefäßnahen Tumoreareale eine kombinierte Strategie z. B. mit IRE als sog. „margin accentuation“ gewählt werden, um die Chance einer R0-/R1-Resektion zu erhöhen [17]. Allerdings sind diese Konzepte nicht evidenzbasiert und müssen prospektiv, am besten in randomisierten Studien getestet werden.

## Diskussion

Die Therapie lokal fortgeschrittener Pankreaskarzinome stellt nach wie vor eine therapeutische Herausforderung dar. Multimodale Therapiekonzepte werden gegenwärtig in einer Reihe randomisiert-kontrollierter Studien evaluiert, wie z. B. ESPAC-5 etc. (■ Tab. 2). Aufgrund effektiverer Therapien (aktuell allen voran FOLFIRINOX), die initial in der Palliativsituation etabliert wurden, sehen wir heute einen größeren Prozentsatz primär grenzwertig resektabler/lokal fortgeschrittener, nichtresektabler Tumoren, die nach Vorbehandlung potenzielle Kandidaten für eine Resektion (oder zumindest Exploration) sind.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse aus den bisherigen Erfahrungen mit multimodaler Therapie bei dieser Gruppe von Pankreaskarzinomen ist die Tatsache, dass ein Ansprechen nur bedingt präoperativ evaluierbar ist. So führt z. B. FOLFIRINOX nicht zu einer signifikanten Reduktion des formalen Grades der Gefäßbeteiligung, was eben nicht mit einer möglichen R0-Resektion korreliert. Die Schlussfolgerung hieraus ist, dass alle Patienten, die keinen Progress unter neoadjuvanter Therapie zeigen, d. h. die nicht „biologisch“ selektioniert wurden, exploriert werden sollten, mit multiplen Schnellschnitten an den kritischen Gefäßstrukturen, um inkomplette Resektionen zu vermeiden.

Diese Strategie ist nicht unumstritten, insbesondere für initial lokal fortgeschrittene, nichtresektable Tumoren mit ausgedehntem Gefäßbefall. Hier muss individuell abgewogen werden. Sicherlich sind Patienten mit ausgedehntem venösem Befall und fehlenden bzw. kritischen proximalen/distalen Anschlussmöglichkeiten sowie Patienten mit ausgedehnter arterieller Gefäßinfiltration mit Kaliberunregelmäßigkeiten (im Gegensatz zum „abutment“) keine guten Kandidaten für eine ausgedehnte Resektion.

### Fazit für die Praxis

- Durch eine moderne multimodale Vorbehandlung kann die Rate an Resektionen von initial als grenzwertig resektabel/lokal fortgeschritten,

nichtresektabel eingeschätzten Pancreaskarzinomen erhöht werden.

- Das Ausmaß der chirurgischen Resektion hinsichtlich der Lymphknoten-dissektion, Gefäß- oder Multivisceralresektion richtet sich (wie auch in der primär resektablen Situation) nach den aktuellen internationalen Empfehlungen und Leitlinien.
- Schwierigkeiten bestehen hinsichtlich der Abschätzung des Therapieansprechens auf die Vorbehandlung, insbesondere auch bei der intraoperativen Unterscheidung zwischen vitalem Tumorgewebe und posttherapeutischer Fibrose. Daher müssen chirurgische Strategien gewählt werden, die die Chance auf eine erfolgreiche Resektion maximieren und gleichzeitig (wie z. B. der „artery-first-approach“) das Risiko einer R2-Resektion minimieren.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. J. Kleeff

Department of Surgery, The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals NHS Trust Prescott Street, L7 8XP Liverpool, UK  
kleeff@liverpool.ac.uk

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Kleeff, C. Stöß, V. Yip und W.T. Knoefel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

## Literatur

1. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M et al (2014) Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 155:977–988
2. Cameron JL, Riall TS, Coleman J et al (2006) One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 244:10–15
3. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A et al (2014) Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? *Oncologist* 19:266–274
4. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al (2011) FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364:1817–1825
5. Dasari BV, Pasquali S, Vohra RS et al (2015) Extended versus standard Lymphadenectomy for pancreatic head cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 19:1725–1732
6. Faris JE, Blaszkowsky LS, Mcdermott S et al (2013) FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. *Oncologist* 18:543–548
7. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS et al (2015) Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 261:12–17
8. Gillen S, Schuster T, Friess H et al (2012) Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer—a systematic review. *Am J Surg* 203:496–502
9. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C et al (2010) Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 7:e1000267
10. Giovinazzo F, Turri G, Katz MH et al (2016) Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 103:179–191
11. Hartwig W, Hackert T, Hinz U et al (2011) Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg* 254:311–319
12. Hartwig W, Hackert T, Hinz U et al (2009) Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg* 250:81–87
13. Kulemann B, Hoepfner J, Wittel U et al (2015) Perioperative and long-term outcome after standard pancreaticoduodenectomy, additional portal vein and multivisceral resection for pancreatic head cancer. *J Gastrointest Surg* 19:438–444
14. Mansson C, Bergenfeldt M, Brahmstaedt R et al (2014) Safety and preliminary efficacy of ultrasound-guided percutaneous irreversible electroporation for treatment of localized pancreatic cancer. *Anticancer Res* 34:289–293
15. Maor E, Ivorra A, Leor J et al (2007) The effect of irreversible electroporation on blood vessels. *Technol Cancer Res Treat* 6:307–312
16. Martin RC 2nd (2015) Use of irreversible electroporation in unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr* 4:211–215
17. Martin RC 2nd, Kwon D, Chalikhonda S et al (2015) Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann Surg* 262:486–494 (discussion 492–484)
18. Martin RC 2nd, McFarland K, Ellis S et al (2013) Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: potential improved overall survival. *Ann Surg Oncol* 20(3):443–449
19. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN et al (2007) Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 94:265–273
20. Michalski CW, Kong B, Jager C et al (2015) Outcomes of resections for pancreatic adenocarcinoma with suspected venous involvement: a single center experience. *BMC Surg* 15:100
21. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M et al (2011) Arterial resection during pancreatotomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 254:882–893
22. Narayanan G, Hosein PJ, Arora G et al (2012) Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 23:1613–1621
23. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350:1200–1210
24. Nitsche U, Wenzel P, Siveke JT et al (2015) Resectability after first-line FOLFIRINOX in initially unresectable locally advanced pancreatic cancer: A single-center experience. *Ann Surg Oncol* 22(Suppl 3):1212–1220. doi:10.1245/s10434-015-4851-2
25. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al (2013) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310:1473–1481
26. Petrelli F, Coiro A, Borgonovo K et al (2015) FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas* 44:515–521
27. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al (2014) Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 74:2913–2921
28. Rombouts SJ, Vogel JA, Van Santvoort HC et al (2015) Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 102:182–193
29. Rose JB, Rocha F, Alseidi A et al (2014) Posterior ‘superior mesenteric artery first’ approach for resection of locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 21:1927–1928
30. Seufferlein T, Porzner M, Becker T et al (2013) S3-guideline exocrine pancreatic cancer. *Z Gastroenterol* 51:1395–1440
31. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015) Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 65:5–29
32. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW et al (2014) Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 12:1083–1093
33. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C et al (2014) Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 156:591–600
34. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al (2013) Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369:1691–1703
35. Weitz J, Rahbari N, Koch M et al (2010) The „artery first“ approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg* 210:e1–4
36. Zhou Y, Zhang Z, Liu Y et al (2012) Pancreatotomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 36:884–891