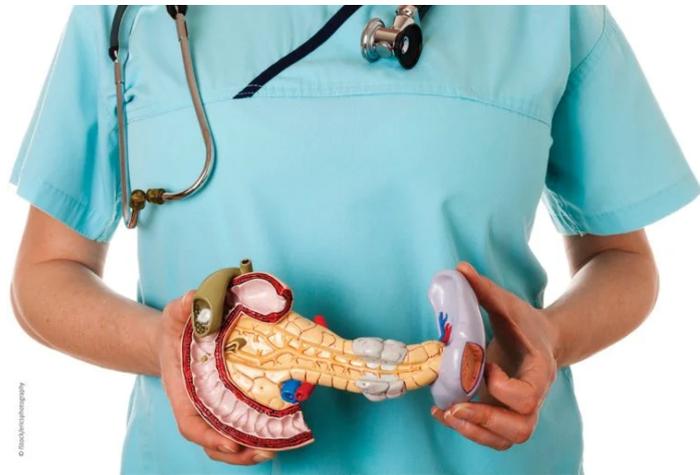


01.08.2022 Viszeralchirurgie

Update Pankreaskarzinom

Matthias Ilmer, Bernhard W. Renz, Jens Werner



Update Pankreaskarzinom

Als Pankreaskarzinom wird der mit circa 95 Prozent häufigste bösartige Tumor der Bauchspeicheldrüse bezeichnet, der histopathologisch korrekt als duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) beschrieben wird. Über die letzten Jahre wurden hier sowohl in der Systemtherapie als auch in der Chirurgie Fortschritte erzielt, sodass sich die Prognose insgesamt – vor allem bei resektablen Befunden – verbessern konnte. Der Altersgipfel dieser Erkrankung liegt bei über 70 Jahren und die Voraussagen deuten

darauf hin, dass das PDAC bis 2030 an die zweite Stelle der krebisbedingten Todesfälle rücken wird [1]. Auf Grund der häufigen Komorbiditäten sowie der Komplexität der Eingriffe und perioperativen Behandlung geht die Behandlungshoheit solcher Patienten immer mehr an hochspezialisierte Zentren mit hoher Fallzahl und entsprechender Expertise über.

Diagnostik

Auf Grund der geringen Spezifität seiner Symptome wird das PDAC häufig entweder erst spät oder zufällig erkannt. Zu den klinischen Beschwerden zählen Schmerzen, schmerzloser Ikterus, B-Symptomatik vorangestellt eine unerklärte Gewichtsabnahme sowie eine Glukoseintoleranz beziehungsweise ein neu aufgetretener Diabetes mellitus im Jahr vor der eigentlichen Diagnose [2].

Aktuell gibt es keine Marker, die zur Früherkennung des PDAC geeignet sind; die Tumormarker CEA und CA19-9 sind jedoch sinnvolle Verlaufsparemeter, die für das Therapieansprechen und in geringerem Maße Aussagen über Therapieentscheidungen (siehe Therapie) nützlich sind.

Ein bildgebendes Screening der Normalbevölkerung wird aufgrund der niedrigen Prävalenz in der Aktualisierung der S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ nicht empfohlen [3]. Für die präoperative Ausbreitungsdiagnostik wird jetzt mit einer „Soll“-Empfehlung die Computertomografie empfohlen, die zum einen Tumorgroße und Infiltration beurteilen lässt und zum anderen durch biphasische Kontrastierung den Gefäßbezug des PDAC zu arteriellen sowie portalvenösen Gefäßen im Oberbauch einordnen lässt [3, 4].

Bei den primär nicht metastasierten PDAC unterscheidet man daher primär resektable von primär nicht resektablen Tumoren. Die letztere Kategorie lässt sich noch anhand der lokoregionären Gefäßbeteiligung in lokal fortgeschrittene („locally-advanced“; LA-PDAC) und in grenzwertig resektable („borderline resectable“; BR-PDAC) PDACs unterteilen. Hier sind insbesondere der Tumorkontakt mit Vena und Arteria mesenterica superior (VMS, AMS), Portader (PA) und Truncus coeliacus (TC) beziehungsweise im Verlauf der Arteria hepatica communis zu beurteilen. Zudem wird die Ausdehnung des Kontaktes in $< 180^\circ$ und $> 180^\circ$ eingeteilt. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die ausgesprochen desmoplastische Reaktion des PDAC häufig zu einer bildmorphologischen Überschätzung führt [5] und insbesondere nach Neoadjuvanz eine sekundäre Resektabilität erreicht werden kann.

Daher sollten solche Patienten unbedingt in Zentren mit hoher Fallzahl vorstellig werden. Die Klassifikation der CT- oder MRT-basierten anatomischen Resektabilität (Typ A) sollten nach dem Konsensus der Deutschen Röntgengesellschaft strukturiert vorgelegt werden [6]. In Anlehnung an den Konsensus der Internationalen Pankreasassoziation (IAP) aus dem Jahre 2017 wird seit der Erneuerung der deutschen Leitlinie jetzt auch verstärkt auf die Tumorbiologie (Typ B Resektabilität) beziehungsweise die funktionelle oder konditionale Operabilität des Patienten (Typ C Resektabilität) geachtet [7, 8]. Als Surrogatmarker für die biologische Einteilung wird der Tumormarker CA19-9 verwendet. Für die konditionale Einschätzung ist vor allem der ECOG-Status ($\text{ECOG} \geq 2$) nützlich (Tab. 1).

Um Lebermetastasen – und hier vor allem diejenigen kleiner 1 cm – sicher auszuschließen, wurde jetzt neu die Empfehlung zum Leber-MRT mit Diffusionswichtung gegeben [3]. Neu ist ebenfalls die „Soll“-Empfehlung zum CT-Thorax zur Komplettierung der Ausbreitungsdiagnostik.

Therapie

Adjuvant

Für eine primär chirurgische Resektion kommen nur etwa 15 bis 20 Prozent aller Patienten infrage [9]. Ziel ist hier die komplette Entfernung mit einem mikroskopisch freien Resektionsrand. Anschließend daran ist eine Chemotherapie über sechs Monate empfohlen, die sechs bis 12 Wochen postoperativ begonnen werden sollte. Standard für Patienten vor dem 80. Lebensjahr in gutem Allgemeinzustand ($\text{ECOG} 0/1$) ist modifiziertes FOLFIRINOX (5-Fluorouracil (5-FU), Folsäure, Irinotecan und Oxaliplatin), ansonsten steht Gemcitabin mono oder in Verbindung mit Capecitabin zur Verfügung [10]. Bei Unverträglichkeiten auf Gemcitabin kann alternativ 5-FU zur Anwendung kommen.

Tab. 1: ECOG-Status; A anatomical, B biological (CA19-9 > 500 IU/ml; befallene regionäre LK), C conditional (ECOG 2 oder höher); Neg: negativ für die genannten Parameter; Pos: positiv für die genannten Parameter. Modifiziert nach [7, 8]

Resektabilität	Anatomie	Biologie	Conditional
Resektablel R	R-Typ A	Neg: R-Typ A	Neg: R-Typ A
		Pos: BR-Typ B	Pos: BR-Typ C
Grenzwertig-resektabel BR	BR-Typ A	Neg: BR-Typ A	Neg: BR-Typ A

		Pos: BR-Typ AB	Pos: BR-Typ AC
Lokal-fortgeschritten LA	LA-Typ A	Neg: LA-Typ A	Neg: LA-Typ A
		Pos: LA-Typ AB	Pos: LA-Typ AC

Neoadjuvant

Bei einem anatomisch als BR- oder LA-eingeschätzten Tumoren sollte eine neoadjuvante Systemtherapie vor der Resektion zum Einsatz kommen. Hier kommen die Kombinations-therapien FOLFIRINOX oder Gemcitabin mit nab-Paclitaxel in Frage. Vorteile der Neoadjuvanz sind die bessere Einschätzung der Tumorbilologie. Patienten mit zumindest bildmorphologisch stabiler Situation eines initialen LA-PDAC sollten zur Einschätzung der sekundären Resektabilität dann exploriert werden. Auch hier gilt, dass die Erfahrung eines Pankreaszentrums mit hoher Fallzahl sowohl zur prä- als auch intraoperativen Einschätzung empfehlenswert ist.

Oligometastasierung

Als Oligometastasierung bezeichnet man ein (synchrones oder metachrones) Vorliegen von maximal drei Herden im Sekundärorgan. Am häufigsten treten diese Absiedelungen in Leber, gefolgt von Lunge und sehr selten Knochen auf. Retrospektive Studien weisen darauf hin, dass sorgfältig selektionierte Patienten einen Überlebensvorteil nach Resektion der Metastasen haben können; allerdings liegen bislang keine prospektiven Daten vor und somit sollte eine chirurgische Entfernung der Oligometastasen außerhalb von Studien bislang unterbleiben. Diffuse Metastasen sowohl im synchronen als auch im metachronen Setting sollten dagegen nicht reseziert werden.

Palliation

Bei Patienten mit ECOG 0-2 und metastasiertem PDAC sollte eine Systemtherapie angeboten werden, da die Lebensqualität (verringertes Schmerzmittelbedarf, geringerer Gewichtsverlust) und das Gesamtüberleben damit verbessert werden können [3]. In der Erstlinientherapie stehen hier nach der neuen Form der S3-Leitlinie FOLFIRINOX, Gemcitabin allein oder mit nab-Paclitaxel beziehungsweise Erlotinib zur Verfügung. Als individualisierte Therapie steht noch der PARP-Inhibitor Olaparib bei der kleinen Gruppe der BRCA1/2 Keimbahn- oder PALB2-mutierten PDAC Patienten parat. Im Falle einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) können Immuncheckpoint-Inhibitoren, beispielsweise der anti-PD1 Rezeptorantikörper Pembrolizumab, effektiv sein. Bei Ineffizienz der Erstlinientherapie sollte eine Zweitlinientherapie angeboten werden.

Operationsverfahren

Prinzipiell ist das Ziel sämtlicher OP-Verfahren, beim PDAC eine zeitnahe (also innerhalb von circa zwei Wochen) komplette Entfernung des Tumors samt seiner ableitenden Lymphknotenstationen zu erreichen. Dies bildet die Säule der kurativen Behandlung des PDAC; dazu zählt auch die Resektion im Gesunden, also negative Schnittränder, die mittels Schnellschnitten intraoperativ beurteilt werden können. Im Falle eines positiven Schnellschnitts kann dann sofort nachreseziert und die Rate der R0-Resektionen und damit das Überleben der Patienten erhöht werden. In

bestimmten Fällen ist die genaue Einordnung jedoch aus morphologischen Gegebenheiten, wie zum Beispiel einer diskontinuierlichen Ausbreitung oder desmoplastischen Stromareaktion mit ausgedehnter Perineuralscheiden- bzw. Gefäßinvasion, erschwert. Hier empfiehlt sich das Hinzuziehen eines erfahrenen Pathologen, um die exakte Beurteilung des Resektionsrands zu sichern. Das Alter des Patienten per se sollte nicht als Gegenargument für eine operative Therapie darstellen; auch aus diesem Grund empfiehlt sich im Zweifel die Vorstellung in einem Zentrum. Ebenso wenig sollte ein kontinuierlicher, aber R0-resektabler Befall von Nachbarorganen wie Duodenum, Magen oder Kolon die onkologische Operation verhindern.

Offene Chirurgie

Pankreaskopfresektion

Für die PDACs des Pankreaskopfes ergibt sich als Standardoperation die partielle Pankreatikoduodenektomie, die entweder Pylorus-resezierend (OP nach Kausch-Whipple) oder Pylorus-erhaltend (OP nach Traverso-Longmire) durchgeführt werden kann. Das Pankreas wird dabei in der Regel auf Höhe des Durchtritts der PA/VMS abgesetzt und en bloc mit der Gallenblase, Ductus choledochus sowie der ersten Jejunalschlinge entfernt. Als lokoregionale Lymphknotenstationen gelten hier die peripankreatischen und duodenalen sowie am Ligamentum hepatoduodenale, der AH und der rechten Zirkumferenz der AMS und TC [11]. Hier gilt als Konsens, dass mindestens zwölf regionäre Lymphknoten entfernt werden sollen. Wir verwenden eine Längslaparotomie mit Linksumschneidung des Nabels als Standardzugang und explorieren zunächst peritoneale Höhle sowie die Leber nach metastatischen Aussaaten, bevor im Sinne eines „Artery first“ Verfahrens die Freiheit der großen Oberbauchgefäße gewährleistet wird. Zur Prophylaxe einer postoperativen Pankreasfistel können laut S3-Leitlinie Somastatinanaloga eingesetzt werden. In unserer Praxis werden diese auch für fünf bis sieben Tage verwendet, insbesondere bei Hochrisikopatienten mit weichem Pankreas und kleinem, also ungestautem Pankreasgang.

Pankreaslinksresektion

Als offener Zugang wird ebenfalls eine Längslaparotomie gewählt. Die Durchtrennung des Pankreas erfolgt auch auf Ebene der PA/VMS. Zur onkologischen Resektion von PDACs des Pankreaskorpus oder -schwanzes wird hier die radikale Linksresektion inklusive Splenektomie und Lymphadenektomie durchgeführt.

Minimalinvasive Chirurgie

Linksresektionen bei PDAC ohne Gefäßbeteiligung werden heute zunehmend minimalinvasiv, also entweder laparoskopisch oder auch robotisch, durchgeführt. Hier sind in der Regel Vorteile im Hinblick auf eine schnellere postoperative Erholung bei gleicher onkologischer Qualität zu verzeichnen. Allerdings liegen bislang keine Ergebnisse von randomisierten prospektiven Studien dazu vor. Bei der Pankreatikoduodenektomie gibt es hier auf Grund der aktuell unsicheren Datenlage noch keinen richtungsweisenden Vorteil für die minimalinvasiven Verfahren [12]. Insgesamt sollten solche Verfahren vor allem im Rahmen von klinischen Studien und insbesondere an ausgewiesenen Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden.

Zentrumschirurgie und Mindestfallzahlen

In der aktuellen Version der Leitlinie wird empfohlen, dass Operationen an der Bauchspeicheldrüse beim PDAC in Zentren mit mindestens 20 Pankreasresektionen pro Jahr durchgeführt werden sollen, da dadurch die Morbidität und Mortalität bei diesen komplexen Eingriffen deutlich gesenkt werden kann [8]. Dies wurde auch im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 17.12.2021 festgehalten und so sollen die Mindestmengen sukzessive bis 2025 auf 20 Eingriffe pro Jahr gesteigert werden (Mindestmenge für 2022-2023: 10; Mindestmenge für 2024: 15; Mindestmenge ab 2025: 20).

Die Zentrumschirurgie ist für Patienten durch mehrere bereits erwähnte Faktoren unabdingbar. Hier geht es darum den Patienten prä- bzw. intraoperativ die beste Therapie durch Feststellung der primären und auch sekundären (Ir-) Resektabilität zukommen zu lassen. Diese ist nur durch erfahrene interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pankreatologen der verschiedenen Fachrichtungen gewährleistet. Die postoperative Mortalität ist in den Zentren deutlich reduziert, was darauf zurückzuführen ist, dass Komplikationen viel frühzeitiger und adäquat therapiert werden können. Schließlich ist die ständige Gewährleistung von interventionellen und auch chirurgischen Methoden der Komplikationsbehandlung nach solch komplexen Eingriffen essenziell und nur in großen Teams mit entsprechender Expertise vorhanden.

Fazit

Die operative Resektion des PDAC ist weiterhin in einem multimodalen Konzept die einzige Möglichkeit der Heilung. BR- und LA-PDACs sollten in neoadjuvanten therapeutischen Ansätzen behandelt oder zumindest diskutiert werden. Die oligometastatische Situation kann möglicherweise in hoch-selektierten Patientengruppen kurativ behandelt werden. Insgesamt ist die Behandlung von Pankreaskarzinompatienten Zentrumsmedizin für hochspezialisierte interdisziplinäre Teams.

Literatur

- [1] Quante AS, Ming C, Rottmann M, et al. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Medicine* 2016;5:2649–2656.
- [2] CHARI S, LEIBSON C, RABE K, et al. Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2005;129:504–511.
- [3] Seufferlein T, Mayerle J, Böck S, et al. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom – Kurzversion 2.0 – Dezember 2021, AWMF-Registernummer: 032/010OL. *Zeitschrift Für Gastroenterologie* 2022;60:991–1037.
- [4] Grenacher L, Juchems M, Schreyer AG, et al. Diagnostik beim Pankreaskarzinom – Update in der neuen Leitlinie. *Der Chir* 2022;93:429–440.
- [5] Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Ne* 2021;19:439–457.
- [6] Persigehl T, Baumhauer M, Bae?ler B, et al. Structured Reporting of Solid and Cystic Pancreatic Lesions in CT and MRI: Consensus-Based Structured Report Templates of the German Society of Radiology (DRG). *R Fo – Fortschritte Auf Dem Gebiet Der R Ntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren* 2020;192:641–656.
- [7] Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 2018;18:2–11.

[8] Seufferlein T, Mayerle J, Böck S, et al. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom – Kurzversion 2.0 – Dezember 2021, AWMF-Registernummer: 032/010OL. Zeitschrift Für Gastroenterologie 2022;60:991–1037.

[9] D’Haese JG, Renz BW, Werner J. Aktuelle Standards und Perspektiven in der Chirurgie des Pankreaskarzinoms. Der Onkologe 2019;25:661–668.

[10] Seufferlein T, Michalski C. Zukunftskonzepte zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des (resektablen) Pankreaskarzinoms. Der Chir 2022;93:441–445.

[11] Renz BW, D’Haese JG, Werner J. Maligne Tumoren der Bauchspeicheldrüse. Cme 2019;16:57–71.

[12] Schmidt T, Ghadimi M, Fuchs HF, et al. Chirurgische und interdisziplinäre Therapie gastrointestinaler Stromatumoren. Der Chir 2022;93:27–33.

Autor:in des Artikels



**PD Dr. med. Matthias
Ilmer**

Oberarzt
Klinik für Allgemein-,
Viszeral- und
Transplantationschirurgie
LMU, Klinikum der
Universität München
[> kontaktieren](#)



**PD Dr. med. Bernhard W.
Renz**

Oberarzt
Klinik für Allgemein-,
Viszeral- und
Transplantationschirurgie
LMU, Klinikum der
Universität München



**Univ.-Prof. Dr. Jens
Werner, MBA**

Direktor
Klinik für Allgemein-,
Viszeral- und
Transplantationschirurgie
LMU, Klinikum der
Universität München
[> kontaktieren](#)

Ilmer M, Renz BW, Werner J: Update Pankreaskarzinom. Passion Chirurgie. 2022 Juli/August; 12(107/08): Artikel 03_02.