



Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart

Leitlinie des OSP Stuttgart
zur Diagnostik und Therapie des
Pankreaskarzinoms

erstellt von der
Arbeitsgruppe „Pankreaskarzinome“
und verabschiedet im OSP-Kolloquium am
19.06.2012



OSP

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart



AGAPLESION
BETHESDA KRANKENHAUS

Agaplesion
Bethesda Krankenhaus
Hohenheimer Str. 21
70184 Stuttgart



Diakonie Klinikum
Stuttgart

Diakonie-Klinikum
Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart



Karl-Olga
Krankenhaus

Karl-Olga-Krankenhaus
Hackstr. 61
70190 Stuttgart



Krankenhaus
vom Roten Kreuz

Krankenhaus vom Roten Kreuz
Badstr. 35-37
70372 Stuttgart



Klinikum Stuttgart

Bürgerhospital
Tunzhofer Str. 14-16
70191 Stuttgart

Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Krankenhaus Bad Cannstatt
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Olgahospital
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart



MARIENHOSPITAL
STUTT GART

Marienhospital
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart



St.-Anna-Klinik
Obere Waiblinger Str. 101
70374 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus

Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe

Klinik Schillerhöhe
Solitudestr. 18
70839 Gerlingen



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Charlottenhaus

Klinik Charlottenhaus
Gerokstr. 31
70184 Stuttgart

OSP-Geschäftsstelle

Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart

Telefon 0711/64558-80

Telefax 0711/64558-90

www.osp-stuttgart.de

info@osp-stuttgart.de

Diese und weitere Leitlinien finden Sie auf unserer Homepage unter „Ärzte-Infos - Therapieleitlinien und Sitzungsprotokolle“. Zugangsdaten zu dem passwortgeschützten Bereich können bei der OSP-Geschäftsstelle angefordert werden.

Wenn Sie Interesse haben, sich in einer Arbeitsgruppe zu engagieren, wenden Sie sich bitte ebenfalls an o. g. Adresse.

Inhalt

1. Einleitung: Epidemiologie und Risikogruppen
2. Pathologie
 - 2.1. Histopathologie
 - 2.2. Immunhistologie
 - 2.3. Molekularpathologie
 - 2.4. Zytologische Diagnostik
 - 2.5. Lokalisation
 - 2.6. Tumorausbreitung, TNM-Klassifikation
3. Diagnostik
 - 3.1. Tumormarker
 - 3.2. Sonographie
 - 3.3. Endosonographie
 - 3.4. Multi-Detektor-Computertomographie
 - 3.5. Magnetresonanztomographie und Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
4. Chirurgische Therapie
 - 4.1. Kriterien der Irresektabilität
 - 4.2. Präoperative Cholestase
 - 4.3. Perioperative Antibiotikaphylaxe
 - 4.4. Perioperative Somatostatinprophylaxe
 - 4.5. Intraoperative angestrebte Resektionsgrenzen
 - 4.6. Resektionsausmaß
 - 4.7. Laparoskopische Operationstechnik
 - 4.8. Perioperative Morbidität und Letalität
 - 4.9. Operationen mit palliativem Ziel
5. Perioperative Therapie
 - 5.1. Adjuvante Therapie
 - 5.2. Neoadjuvante Therapie
6. Palliative Therapie
 - 6.1. Palliative Chemotherapie
 - 6.1.1. Primärtherapie
 - 6.1.2. Zweitlinientherapie
 - 6.2. Palliative Endoskopie
 - 6.2.1. Biliäre Obstruktion
 - 6.2.2. Maligne Duodenalstenose
 - 6.3. Schmerztherapie
7. Supportive Therapie und Nachsorge
8. Aktuelle klinische Studien

1. Einleitung

Epidemiologie und Risikogruppen

Pankreaskarzinome sind in der westlichen Welt die vierthäufigste Todesursache durch Krebserkrankungen und zeigen insgesamt eine schlechte Prognose. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland bei ca. 7-8% (Krebsregisterdaten 2008). Dies liegt zum Einen an der ungünstigen Tumorbiologie, zum Anderen an der meist späten Diagnosestellung.

Die Inzidenz stieg in den letzten Jahrzehnten in der westlichen Welt an und liegt pro 100000 Einwohner zwischen 1,0 und 10 (Durchschnittswert in Europa 7,0). Da der wichtigste prädisponierende Faktor das Lebensalter ist, wird mit einem weiteren Anstieg aufgrund der stetig steigenden Lebenserwartung gerechnet.

Hereditäre Faktoren sind für weniger als 10% der Fälle verantwortlich. Neben Patienten mit einem familiären Pankreaskarzinom haben Verwandte ersten Grades von Patienten mit Pankreaskarzinom, Patienten mit hereditärer Pankreatitis sowie Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom oder FAP ein gesichertes erhöhtes Risiko (Tabelle 1)^{1, 6}.

Patienten mit chronischer Pankreatitis haben in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer ein bis zu 16,5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms (Tabelle 2).

Weitere Risikofaktoren sind exzessiver Alkoholkonsum, Tabakabusus und Adipositas^{2, 4, 5}.

Ein Screening im Sinne einer Primärprävention wird weder bei der asymptomatischen Bevölkerung noch bei Risikogruppen empfohlen.

Die Behandlung des Pankreaskarzinoms erfordert eine enge interdisziplinäre Kooperation.

Tabelle 1

Genetische Syndrome, assoziiert mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom³

Syndrom	Genmutation	Lebenszeitrisiko für Pankreaskarzinom (durchschnittliches Erkrankungsalter)
Peutz-Jeghers-Syndrom	STK11 (19p)	30 – 60 % (70 Jahre)
Hereditäre Pankreatitis	PRSS1 (7q), SPINK1 (5q)	25 – 40 % (60 Jahre)
Familiäres Pankreaskarzinom	unbekannt	9 – 38 % (80 Jahre)
FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma Syndrome)	CDKN2A (9p)	10 – 17 % (70 Jahre)
Hereditäres Brust- und Ovarialkarzinom-Syndrom	BRCA2 (13q), BRCA1 (17q), FANCC (9q), u.a.	3,5 – 10 %
Lynch Syndrom (HNPCC)	MSH2 (2p), MLH1(3p), u.a.	1,3 – 4 % (70 Jahre)

Tabelle 2

Erkrankungen bzw. Risikofaktoren, assoziiert mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom^{2, 6}

Erkrankung bzw. Risikofaktor	Risikoerhöhung für Entwicklung eines Pankreaskarzinoms
Tabakabusus	25-fach
Chronische Pankreatitis	16,5-fach
Fetteiche Ernährung	2-fach
Diabetes mellitus Typ 2	2-fach
Verwandte I°	2-fach

Literatur

¹ McFaul CD, et al. Pancreatic Cancer (EUROPAC); Gut. 2006; 55; 252-258.

² Lowenfels AB, et al. JAMA. 2001; 286: 169-170.

³ Bosman ST, et al. (Eds.): Lion 2010; 289.

⁴ Nilsen TI, et al. Cancer Causes Control 2000; 11: 645-652.

⁵ Ye W, et al. GUT 2002; 51:236-239.

⁶ McWilliams RR, et al. Cancer 2005; 104: 388-394.

2. Pathologie

2.1. Histopathologie

Die Tumoren des Pankreas werden nach der derzeit gültigen WHO-Klassifikation (2010) eingeteilt (Tabelle 3). Unter den malignen Tumoren des exokrinen Pankreas ist das duktales Adenokarzinom und seine Varianten mit 85-90 % der häufigste Tumortyp. Die WHO empfiehlt darüber hinaus ein 3- stufiges Grading des duktales Adenokarzinoms (Tabelle 4) ¹ .

Zu den prämaligen Läsionen zählen die:

- Pankreatische intraepitheliale Neoplasie Grad 3 (PanIN-3)
- Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie aller Grade mit ihren Subtypen (IPMN)
- Muzinösen zystischen Neoplasien (MCN)

2.2. Immunhistologie

Bislang existiert kein immunhistologischer Marker, der ein duktales Adenokarzinom des Pankreas zweifelsfrei von reaktiven Drüsenveränderungen bei Pankreatitis oder von anderen extrapankreatischen duktales bzw. muzinösen Karzinomen abgrenzt. Duktales Adenokarzinome des Pankreas exprimieren u.a. typischerweise CK7 und CA19.9, während die intestinalen Marker CK20, MUC2 und CDX2 nicht bzw. nur selten nachweisbar sind² .

2.3. Molekularpathologie

Über 90 % der duktales Adenokarzinome des Pankreas zeigen eine aktivierende Punktmutation im KRAS-Onkogen. Eine Inaktivierung des Tumorsuppressor-Gens SMAD4 ist in 55 % der Pankreaskarzinome nachweisbar. Der dadurch bedingte Verlust des SMAD4-Proteins ist krebsspezifisch und kann bei der histologischen Beurteilung schwieriger Pankreasbiopsien hilfreich sein. Ein prognostischer oder prädiktiver molekularer Marker wurde bislang noch nicht in der klinischen Routinediagnostik etabliert ² .

2.4. Zytologische Diagnostik

Zur Anwendung kommen neben Bürstenabstrichen vom pankreatobiliären Gangsystem (Sensitivität bis 50%) insbesondere die EUS-gesteuerte Feinnadelpunktion, die bei guter klinisch-pathologischer Korrelation und optimaler Technik (z.B. Zytoblockverfahren) eine Sensitivität von 80 % erreichen kann. Ein negativer zytologischer Befund schließt eine maligne Neoplasie nie sicher aus.

2.5. Lokalisation

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas geht am häufigsten vom Pankreaskopf (60-70 %), der Rest von Corpus (5-15 %) oder Cauda (10-15 %) aus. Chirurgisch-anatomisch reicht der Pankreaskopf bis zum linken Rand der Vena mesenterica superior. Tumoren des Processus uncinatus werden dabei subsummiert. Die Tumoren des Pankreaskörpers liegen zwischen linkem Rand der Vena mesenterica superior und dem linken Rand der Aorta. Die Tumoren des Pankreasschwanz liegen links der Aorta. Sehr selten kann auch heterotopes Pankreasgewebe entarten. Die meisten Pankreaskarzinome sind solitäre Neoplasien. Multifokale Tumoren können aber vorkommen³.

Von den Pankreaskopfkarzinomen abzugrenzen sind die Karzinome der Ampulla bzw. Papilla Vateri, die Karzinome des distalen Ductus choledochus und die Tumoren des peripapillären Duodenums, die nach WHO und UICC jeweils eine eigene Klassifikation besitzen und teilweise auch unter dem Begriff des periampullären Karzinoms zusammengefasst werden.

2.6. Tumorausbreitung, TNM-Klassifikation

Pankreaskarzinome zeigen bei Diagnosestellung oft bereits ein organüberschreitendes Wachstum mit Infiltration des peripankreatischen Bindegewebes, Gefäß- und Perineuralscheideninvasion. Häufig findet sich auch eine intraduktale Tumorausbreitung im Sinne eines Carcinoma in situ entlang des Ductus pancreaticus (intraoperative Schnellschnittuntersuchung!). Bei der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate müssen zur R-Klassifikation alle Resektionsflächen, insbesondere die dorsale bzw. retroperitoneale Resektionsfläche auf Tumorfreiheit untersucht werden. Ein Abstand des Karzinomgewebes zum Resektionsrand von weniger als 1 mm gilt als R1 (mikroskopischer Residualtumor)³.

Leitlinie „Pankreaskarzinom“

Zum Zeitpunkt der Operation muss man in Abhängigkeit von der Tumorgöße bereits in über 50 % der Fälle mit Lymphknotenmetastasen rechnen. Zur Feststellung des regionären Nodalstatus sind alle präparierbaren Lymphknoten eines Resektates histologisch zu untersuchen, üblicherweise 10 Lymphknoten und mehr.

Fernmetastasen finden sich zunächst am häufigsten in der Leber, später in Lunge, Knochen und Nebennieren.

Die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der Tumoren des exokrinen Pankreas erfolgt nach der derzeit gültigen 7. Auflage der UICC (Tabelle 5), die am 1.1.2010 in Kraft getreten ist. Die seltenen neuroendokrinen / endokrinen Tumoren des Pankreas werden analog der Kriterien für Karzinome dieser Lokalisation klassifiziert⁴.

Tabelle 3

WHO Klassifikation der Tumoren des Pankreas

Epitheliale Tumoren

Gutartige Tumoren

Azinuszellzystadenom	8551/0
Seröses Zystadenom	8441/0

Prämaligne Läsionen

Pankreatische intraepitheliale Neoplasie, hochgradig (PanIN-3)	8148/2
Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie mit niedriger / mäßiger Dysplasie	8453/0
Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie mit hochgradiger Dysplasie	8453/2
Intraduktale tubulopapilläre Neoplasie	8503/2
Muzinös-zystische Neoplasie mit niedriger / mäßiger Dysplasie	8470/0
Muzinös-zystische Neoplasie mit hochgradiger Dysplasie	8470/2

Maligne Tumoren

Duktales Adenokarzinom	8500/3
Adenosquamoses Karzinom	8560/3
Kolloid-Karzinom / Muzinöses (nicht-zystisches) Karzinom	8480/3
Hepatoides Karzinom	8576/3
Medulläres Karzinom	8510/3
Siegelringzellkarzinom	8490/3
Undifferenziertes Karzinom	8020/3
Undifferenziertes Karzinom mit osteoklastären Riesenzellen	8035/3
Azinuszellkarzinom	8550/3
Azinuszell-Zystadenokarzinom	8551/3
Intraduktal papillär-muzinöses Neoplasie mit invasivem Karzinom	8453/3
Gemischtes azinäres-duktales Karzinom	8552/3
Gemischtes azinäres-neuroendokrines Karzinom	8154/3
Gemischtes azinäres-neuroendokrines-duktales Karzinom	8154/3
Gemischtes duktales-neuroendokrines Karzinom	8154/3
Muzinöse zystische Neoplasie mit assoziiertem Karzinom	8470/3
Pankreatoblastom	8971/3
Seröses Zystadenokarzinom	8441/3
Solide pseudopapilläre Neoplasie	8452/3

Neuroendokrine Neoplasien

Pankreatisches neuroendokrines Mikroadenom	8150/0
Neuroendokriner Tumor (NET)	
Nicht-sezernierender pankreatischer NET, G1/G2	8150/0
NET G1	8240/3
NET G2	8249/3
Neuroendokrines Karzinom (NEC)	8246/3
Großzelliges NEC	8013/3
Kleinzelliges NEC	8041/3
EC-Zellen, Seotonin-produzierender NET (Karzinoid)	8241/3
Gastrinom	8153/3
Glukagonom	8152/3
Insulinom	8151/3
Somatostatinom	8156/3
VIPom	8155/3

Reifes Teratom	9080/0
----------------	--------

Mesenchymale Tumoren

Lymphome

Sekundäre Tumoren (Metastasen)

Tabelle 4

Histopathologisches Grading des duktales Adenokarzinoms des Pankreas

Grad	Glanduläre Differenzierung	Schleimbildung	Mitosen (per 10 HPF)	Kernmorphologie
Grad 1	gut differenziert	intensiv	5	geringe Polymorphie
Grad 2	mäßig	irregulär	6-10	mäßige Polymorphie
Grad 3	gering	abortiv	> 10	starke Polymorphie

Tabelle 5

TNM – Klassifikation

T - Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, einschließlich PanIN-3
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

N - Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen*
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

* pN0: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 10 oder mehr Lymphknoten. Wenn weniger untersucht werden und diese tumorfrei sind, wird dennoch pN0 klassifiziert.

M – Metastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Grading nach UICC

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Stadieneinteilung

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Literatur

¹ Bosman FT, et al. (Eds.): 4th Edition IARC: Lyon 2010; 280-285.

² Ladurner R, et al. Pankreaskarzinom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Südwestdeutsches Tumorzentrum Tübingen; 2. überarbeitete Auflage Mai 2009; 1-3.

³ Bruns, CJ, et al. Manual Gastrointestinale Tumoren, 8. Auflage 2010; 100-102.

Copyright 2010 by Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag München

⁴ Sobin, LH, et al, (Eds): TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition; 122-125.

Copyright 2009 by Wiley & Sons

3. Diagnostik

Neu aufgetretene Oberbauch- oder Rückenschmerzen, ein schmerzloser Ikterus oder eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie oder ein neu aufgetretener Diabetes mellitus Typ 2 sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erlauben.

Ein Screening von asymptomatischen Patienten mit erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko wird nicht empfohlen.

Für die Diagnostik sind Anamnese, klinische Untersuchung, Labor sowie bildgebende Verfahren etabliert.

Diagnostische bildgebende Verfahren sind die Sonographie als primäres Verfahren sowie die Multidetektor-CT-Untersuchung, die Endosonographie sowie die MRT in Kombination mit der MRCP. Fakultativ wird die diagnostische ERCP eingesetzt.

Eine eindeutige Wertung für oder gegen eines der letztgenannten Verfahren ist derzeit nicht möglich.

Es sollte jenes Verfahren eingesetzt werden mit dem in einer gegebenen Einrichtung die größte Expertise besteht.

Bei potentiell kurativ resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderungen sollte primär die Resektion erfolgen. Eine Biopsie soll nur dann durchgeführt werden, wenn es Differentialdiagnosen, wie z.B. Metastasen eines anderen Primärtumors gibt, die das therapeutische Vorgehen ändern. Für die Biopsie eignet sich besonders die Endosonographie mit Feinnadelpunktion. Nachteil ist jedoch, dass zumeist nur eine zytologische Beurteilung möglich ist.

Differentialdiagnostisch müssen chronisch entzündliche Pankreasprozesse sowie die fokale Autoimmunpankreatitis in Betracht gezogen werden.

Die Multidetektor-CT (MD-CT) stellt das Standardverfahren zur Beurteilung der Größe des Primärtumors und der lokalen Tumorausbreitung dar. Eine Kombination von transabdominellem und endoskopischem Ultraschall kann ähnliche Informationen liefern¹.

Die Kernspintomographie liefert ähnliche Informationen wie die MD-CT, wird jedoch aufgrund ihrer höheren Kosten meist nur fakultativ zur Primärdiagnostik herangezogen.

Die präoperative Durchführung eines Röntgen-Thorax ist obligat.

Vor Durchführung einer spezifischen palliativen Therapie ist eine bioptische Diagnosesicherung notwendig. Es sollte die am besten und mit dem geringsten Risiko erreichbare Läsion punktiert werden.

Bei zystischen Pankreasprozessen werden dieselben diagnostischen Untersuchungsmethoden sowie die ERCP eingesetzt. Wird eine Zyste als abklärungsbedürftig angesehen, sollte eine endosono-graphisch gesteuerte Punktion durchgeführt werden. Aus dem Aspirat wird eine zytologische Untersuchung sowie eine Bestimmung der Tumormarker CEA und ggf. CA 19-9 veranlasst.

3.1. Tumormarker

Beim Pankreaskarzinom ist der Tumormarker CA 19-9 im Serum von Bedeutung. Er findet insbesondere als Verlaufsparemeter in der Therapie und Nachsorge Verwendung. Als Screeninguntersuchung ist er aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität nicht geeignet.

Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte jedoch eine CA 19-9 Untersuchung erfolgen, da bei sehr hohen Werten daraus die Indikation zur Staging-Laparoskopie abgeleitet werden kann.

3.2. Sonographie

Die Sonographie sollte die initiale apparative Untersuchung sein. Sie ermöglicht bereits die Verdachtsdiagnose eines Pankreaskarzinoms und ggf. auch der Metastasen. Sie ist nicht invasiv, breit verfügbar, aber untersucherabhängig. Zusätzlich wird die Sonographie in der palliativen Situation eingesetzt, um den Verlauf der Erkrankung bzw. ein Therapieansprechen zu beurteilen.

3.3. Endosonographie

Der endoskopische Ultraschall ist ein invasives, wenngleich risikoarmes Verfahren. Es erreicht bezüglich kleiner Tumoren die höchste diagnostische Sensitivität, ist aber personell und zeitlich aufwändig und untersucherabhängig. Bei Longitudinalendoskopen besteht die Möglichkeit der endosonographisch gesteuerten Punktion. Dabei erhält man eine Zytologie, in vielen Fällen auch eine Histologie.

3.4. Multi-Detektor-Computertomographie

Die Multi-Detektor-CT (MD-CT) und die MRT mit MRCP sind die sensitivsten Verfahren zur Detektion des Pankreaskarzinoms. Die Computertomographie sollte in MD-Technik zumindest als biphasische Untersuchung in der Pankreasparenchymphase und portalvenösen Phase erfolgen. Es soll eine Schichtdicke von < 3 mm gewählt werden.

3.5. Magnetresonanztomographie und MRCP

Die MRT liefert im Vergleich zur MD-CT äquivalente Ergebnisse bzgl. des lokalen Stagings. Ein Vorteil ist die bessere Detektion von Leberfiliae durch die MRT, sowie die Gallengangsdarstellung durch die MRCP. Die Untersuchung sollte mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla und Standardwichtungen (T1,T2, MRCP) durchgeführt werden. Die Schichtdicke sollte max. 7 mm betragen.

Literatur

¹ Bipat S, et al. J Comput Tomogr 2005; 29: 438-445.

4. Chirurgische Therapie

Die R0-Resektion des Pankreaskarzinoms bietet die Chance einer definitiven Heilung. Aufgrund der schlechten Prognose bei fortgeschrittenen Tumoren ist jedoch eine radikale Operation bei nur etwa 20-30% aller Patienten mit einem Pankreaskarzinom sinnvoll möglich ¹.

4.1. Kriterien der Irresektabilität

Das Alter sollte kein Kriterium sein, einen Patienten von einer Pankreasresektion auszuschließen. Die Infiltration des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior schließt eine kurative Resektion praktisch aus ². Im Gegensatz hierzu stellt die Infiltration der Pfortader oder der V. mesenterica superior keine Kontraindikation zur radikalen Operation dar. Eine kurative Resektion ist in diesem Fall durch eine entsprechende Gefäßresektion mit anschließender Rekonstruktion möglich. Bei einer R0-Resektion zeigen sich im Vergleich zur Resektion von Tumoren ohne Gefäßinfiltration ähnliche onkologische Ergebnisse ^{1,3}.

4.2. Präoperative Cholestase

Eine präoperative Gallenableitung mittels Stent sollte nicht regelhaft erfolgen, sondern nur, wenn eine Cholangitis vorliegt oder die Operation nicht unmittelbar erfolgen kann ^{4,5}.

4.3. Perioperative Antibiotikaprofylaxe

Eine perioperative Antibiotikaprofylaxe sollte immer erfolgen ¹.

4.4. Perioperative Somatostatinprophylaxe

Zur Reduktion pankreasspezifischer Komplikationen (Pankreasfistel) kann eine perioperative Somatostatin-Prophylaxe erfolgen ^{1,5}.

4.5. Intraoperativ angestrebte Resektionsgrenzen

Am Pankreasgewebe, an den Gallengängen und am Pylorus wird ein makroskopischer Sicherheitsabstand von 10 mm empfohlen. Im Bereich des Retroperitoneums lassen sich aus anatomischen Gründen hierzu keinerlei Zielsetzungen vorgeben. Empfohlen ist eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik im Bereich der Gallengang- und Pankreasabsetzungsebene ^{1,6}.

4.6. Resektionsausmaß

Im Falle eines Pankreaskopfkarzinoms erfolgt in der Regel eine partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt. Nur in seltenen Fällen (z.B. multizentrische Tumore, polyzystische Tumore) kann eine totale Pankreatektomie notwendig sein. Hinsichtlich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind die pyloruserhaltende bzw. pylorus-resezierende Pankreaskopfresektionen gleichwertig ⁷. Pankreasschwanzkarzinome werden durch eine Pankreaslinksresektion operiert. Bei Karzinomen im Pankreaskorpus erfolgt üblicherweise eine erweiterte Pankreaslinksresektion. Bei lokaler Infiltration in Nachbarorgane kann ein Tumor im Gesunden resektabel sein; in jedem Fall ist eine R0-Resektion anzustreben. Es sollten mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden. Im Falle des Nachweises von Fernmetastasen, auch intraoperativ, sollte eine Resektion trotz gegebener lokaler Resektabilität im Regelfall unterbleiben.

4.7. Laparoskopische Operationstechnik

Die laparoskopische Chirurgie beim Pankreaskarzinom mit kurativem Ansatz stellt eine Ausnahmeindikation dar. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren sollte bei neoadjuvanten Therapiekonzepten ein laparoskopisches Tumorstaging zum Ausschluss einer peritonealen Aussaat erfolgen ⁸.

4.8. Perioperative Morbidität und Letalität

Die perioperative Morbidität ist heute mit etwa 30% immer noch hoch. Nach Pankreaskopfresektionen ist im Bereich der Pankreatojejunostomie bzw. Pankreatogastrostomie in 10-15% mit einer Heilungsstörung an der Anastomose zu rechnen. 30% aller perioperativen Komplikationen und bis zu 50% aller

postoperativen Todesfälle sind auf kardiale Ursachen zurückzuführen. Die perioperative Letalität liegt in erfahrenen Zentren bei unter 5%^{5,9}.

4.9. Operationen mit palliativem Ziel

Bei Vorliegen einer Magenausgangsstenose bzw. einer Cholestase bei Pankreaskopfkarzinom kann eine Umgehungsoperation erfolgen sofern ein ausreichender Allgemeinzustand gegeben ist und eine entsprechende Lebenserwartung angenommen werden kann. Üblicherweise wird gleichzeitig eine biliodigestive Anastomose und eine Gastroenterostomie angelegt⁴. Auch bei Patienten, bei denen eine explorative Laparotomie keine Option auf eine kurativen Resektion ergibt, sollte während der gleichen Operation eine biliodigestive Anastomose und eine Gastroenterostomie angestrebt werden. Eine intraoperative Tumor-PE zur Sicherung der Diagnose sollte nur bei palliativem Vorgehen erfolgen.

Literatur

¹Neuzillet C, et al. J Visc Surg 2011 Sep;148(4):e232-43

²Mollberg N, et al. Ann Surg. 2011 Dec;254(6):882-93

³Tang D, et al. Hepatogastroenterology 2011 Mar-Apr;58(106):623-31

⁴Hüser N, et al. Br J Surg 2009;96:711-719

⁵Werner J, et al. Dtsch Med Wochenschr 2011 Sep; 136(36):1807-10

⁶Kolb A, et al. Chirurg 2007; 78:802-809

⁷Diener MK, et al. Cochrane Database Syst Rev 2011 May 11;(5):CD006053

⁸Zhang T, et al. Front Med. 2011 Sep;5(3):277-82

⁹Gooiker GA, et al. Br J Surg 2011 Apr;98(4):485-94

5. Perioperative Therapie

Wegen der schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms sollten möglichst viele Patienten in klinische Studien eingeschlossen werden.

5.1. Adjuvante Therapie

Nach chirurgischer Resektion entwickeln über 20% der Patienten ein Lokalrezidiv und über 70% der Patienten Fernmetastasen⁸.

Bei resektablem Pankreaskarzinom ist die primäre Operation anzustreben, gefolgt von einer adjuvanten Therapie.

Therapiestandard in der R0- und in der R1-Situation ist die zeitnahe adjuvante bzw. additive Behandlung mit Gemcitabin über 6 Monate³. Es wurde damit eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt. Nach 5 Jahren betrug der absolute Überlebensvorteil mit Gemcitabin 12%. Alternativ kommt eine adjuvante Therapie mit 5-FU + Leukovorin in Frage, die in einer Vergleichsstudie gegenüber Gemcitabin nicht unterlegen war⁵.

Die Rolle der adjuvanten Chemoradiotherapie kann noch nicht abschliessend beurteilt werden. Eine frühere Studie hatte mit heute als überholt betrachteten Methoden der Radiotherapie keine Verbesserung, sondern sogar eine mögliche Verschlechterung des Gesamtüberlebens gezeigt⁴. Mit den aktuell verfügbaren Methoden kann in besonderen Situationen (Tumor > 3cm, R1) im Anschluss an eine Chemotherapie eine 5-FU- oder Gemcitabin-basierte Radiochemotherapie eine Option sein^{1,7}.

5.2. Neoadjuvante Therapie

Neoadjuvante Therapieansätze haben sich bei resektablen Pankreaskarzinomen bisher nicht bewährt und sollten deshalb ausserhalb von Studien nicht in Betracht gezogen werden. Bei nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom muss in der Regel von einer palliativen Situation ausgegangen werden.

In ausgewählten Fällen kann ein Therapieversuch mit neoadjuvanter Intention (Induktionstherapie) erwogen werden (Chemotherapie, anschließend Radiochemotherapie)⁸.

Literatur

- ¹ Cascinu S, et al. Ann. Oncol. 21, Suppl. 5, v55 – v58, 2100
- ² Johung K, et al. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 82, 508-518, 2012
- ³ Öttle H, et al. Jama 297, 267 - 277, 2007
- ⁴ Neoptolemos JP, et al. New Engl J Med 350, 1200 – 1210, 2004
- ⁵ Neoptolemos JP, et al. Jama 304, 1073 – 1081, 2010
- ⁶ Neuhaus P, et al. J. Clin. Oncol. 26, LBA 4504, 2008
- ⁷ Van Laethem JL, et al. J Clin Oncol 28, 4450 – 4456, 2010
- ⁸ Vincent A, et al. Lancet 378, 607 – 620, 2011

6. Palliative Therapie

6.1. Palliative Chemotherapie

Mit palliativer Chemotherapie kann bei einigen Patienten über eine gewisse Zeitspanne eine Tumorkontrolle erreicht werden mit der Folge einer besseren Lebensqualität und einer längeren Lebenszeit.

6.1.1. Primärtherapie

Bei ausreichendem Allgemeinzustand sollte die Tumor-gerichtete Therapie nach Diagnosesicherung zeitnah begonnen werden.

Standard ist die Therapie mit Gemcitabin^{1,8}. Die objektive Ansprechrate liegt zwar nur bei 10%, aber auch Patienten, die keine Remission erreichen, können klinisch profitieren (ca. 30%) bei relativ geringen Nebenwirkungen.

Bei einem Frührezidiv (< 6 Monate) nach adjuvanter Behandlung mit Gemcitabin werden Fluoropyrimidin-basierte Therapien bevorzugt empfohlen.

Die Behandlung kann kontinuierlich bis zum Progress oder, bei gutem Ansprechen, mit Therapiepausen durchgeführt werden.

Gemcitabin plus Erlotinib ist eine Kombination, die der Gemcitabin-Monotherapie hinsichtlich Gesamtüberleben überlegen ist⁶. Der Überlebensvorteil ist insgesamt nur gering (im Median 6,2 vs. 5,9 Monate) und ist nur für das metastasierte, nicht für das lokal fortgeschrittene Karzinom nachzuweisen. Patienten, die unter der Kombinationstherapie nach 4 bis 8 Wochen eine Hautreaktion entwickeln, scheinen von Erlotinib besonders zu profitieren; das mediane Überleben ist bei diesen Patienten doppelt so lang wie bei Patienten ohne Hautausschlag (10,5 Monate vs. 5,3 Monate).

FOLFIRINOX ist eine weitere Kombination (5-FU, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin), die der Monotherapie mit Gemcitabin hinsichtlich Gesamtüberleben (11,1 vs. 6,8 Monate) nach den Daten einer Phase III-Studie signifikant überlegen ist⁴. Allerdings war auch die Rate schwerer Nebenwirkungen deutlich höher. Deshalb sollte die Indikation zur Behandlung mit FOLFIRINOX streng gestellt werden.

6.1.2. Zweitlinientherapie

Nach Versagen von Gemcitabin verbessert eine Zweitlinientherapie mit OFF (5-FU, Folinsäure, und Oxaliplatin) signifikant das Überleben (9,1 vs. 7,9 Monate) verglichen mit best supportive care⁷. OFF ist deshalb der Behandlungsstandard in dieser Situation.

Literatur

¹ Cascinu S, et al. Ann. Oncol. 21, Suppl. 5, v55 – v58, 2010

² Colucci G, et al J. Clin. Oncol., 28, 1645-1651, 2010

³ Cunningham D, et al. J. Clin. Oncol., 27, 5513-5518, 2009

⁴ Conroy T, et al. New Engl. J. Med. 364, 1817-1825, 2011

⁵ Hu J, et al. J. Hem. Oncol. 4, 11, 2011

⁶ Moore MJ, et al. J. Clin. Oncol. 25, 1960-1966, 2007

⁷ Pelzer U, et al. Eur. J. Cancer 47, 1676-1681, 2011

⁸ Vincent A, et al. Lancet 378, 607 – 620, 2011

6.2. Palliative Endoskopie

6.2.1 Biliäre Obstruktion

Die tumorbedingte biliäre Obstruktion ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Bei mechanischer Cholestase mit Cholangitis und im Fall, dass im Rahmen der ERCP ein obstruierter Gang mit Kontrastmittel angespritzt wurde, besteht eine dringende Indikation zur sofortigen Therapie. Zudem kann ein erhöhtes Bilirubin eine Kontraindikation für die palliative Chemotherapie darstellen. Durch die Therapie der Cholestase und damit des Juckreizes kann eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden.

Die endoskopische Therapie stellt das Verfahren der ersten Wahl in der Palliation dar.

Hierfür besteht die Möglichkeit der Einlage von Plastik- oder Metallgitterendoprothesen (Stents) in die Gallenwege¹. Der bevorzugte Zugang ist der endoskopisch retrograde Weg, alternativ kann bei Erfolglosigkeit der ERCP oder veränderter postoperativer Anatomie perkutan transhepatisch behandelt werden (perkutan transhepatische Cholangiodrainage = PTCD). Die Verfahren können auch über ein "Rendezvous-Manöver" kombiniert werden. Als dritte therapeutische Möglichkeit kann eine endosonographisch gesteuerte Drainage der Gallenwege durchgeführt werden, dieses Verfahren ist jedoch noch experimentell und erfordert eine sehr große endoskopische Expertise.

Es sollte, wann immer möglich, eine interne Drainage angestrebt werden.

Es werden Plastikprothesen zwischen 8,5 und 12 Fr implantiert, der Zeitpunkt bis zur Prothesenokklusion ist abhängig vom Stentinnendurchmesser; die Ergebnisse sind ab 10 Fr signifikant besser. Plastikstents sollten geplant spätestens nach 3 Monaten gewechselt werden, sonst droht die potentiell lebensgefährliche Cholangitis bzw. Cholangiosepsis als Folge der Prothesenokklusion. Die deutlich teureren Metallgitterendoprothesen haben ein Innenlumen von 8-10 mm. Metallstents haben eine geringere Reokklusionsrate als Plastikstents und werden daher als Therapie der ersten Wahl bewertet. Ein Vorteil kunststoffummantelter Metallstents, die das Durchwachsen der Stentmaschen durch Tumor- oder Granulationsgewebe verhindern, wurde nicht gezeigt.

Grundsätzlich wird in der Palliativsituation empfohlen, bei einer Lebenserwartung von >3 Monaten eher einen Metallstent, bei einer Lebenserwartung von <3 Monaten eher einen Plastikstent zu implantieren.

Ein chirurgischer Eingriff mit dem alleinigen Ziel der Anlage einer biliodigestiven Anastomose sollte die Ausnahme bleiben.

6.2.2. Maligne Duodenalstenose

Bei einer behinderten Nahrungsaufnahme durch eine tumorbedingte duodenale Obstruktion stehen in erster Linie grundsätzlich zwei palliative Verfahren zur Verfügung: die endoskopische Stenteinlage und die chirurgische Gastroenterostomie. Für keines der Verfahren konnte eine eindeutige Überlegenheit in der Literatur gezeigt werden². Die Therapieentscheidung sollte vom Gesamtzustand des Patienten und der mutmaßlichen Lebenserwartung abhängig gemacht werden.

In der palliativen Situation kann eine perkutane endoskopische Gastrostomie = PEG mit der Möglichkeit der Drainage des Magensekrets platziert werden.

Literatur

¹ Moss AC, et al. Cochrane Database Syst Rev CD004200 2006

² Jeurnink et al. GIE 2010; 71: 490-499

6.3. Schmerztherapie

Die Inzidenz von therapiebedürftigen Schmerzen beim Pankreaskarzinom beträgt über 50%; es prädominieren Dauerschmerzen mit Projektion in Abdomen oder Rücken, sowie Nahrungsaufnahme-abhängige Schmerzen, kolikartige Schmerzen und Schmerzen mit neuropathischer Färbung.

Die Organtoxizität der Nichtopioide schließt ihren Einsatz bei diesen meist multimorbiden Patienten aus. Bei Leberinsuffizienz sind auch die "Stufe-1-Opioide" als Prodrugs unsicher in der Wirksamkeit, und die Kombinationspräparate mit Naloxon wegen des ausfallenden first-pass-effekts unberechenbar. Morphin kumuliert mit aktiven langlebigen Metaboliten. Opioid der Wahl ist Hydromorphon in oraler und möglichst retardierter Form.

Alternative zum oralen Zugang sind die Transdermalen Applikationen Fentanyl TTS; bei neuropathischen Schmerzanteilen kann Buprenorphin TTS vorteilhaft sein.

Analgetisch verstärkende Komedikationen können Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin), Kalziumkanal-Modulatoren (z.B. Gabapentin, Pregabalin) oder Amitriptylin sein, wenn eine neuropathische Schmerzkomponente diagnostiziert wird.

Die bildgesteuerte Plexus-Coeliacus-Blockade (zur Testung) und -Langzeitneurolyse (mit Alkohol) ist valide und kann schonend durchgeführt werden.

Wenn die Nebenwirkungen der Opioide, insbesondere Obstipation, Emesis und Sedierung nicht beherrschbar sind, muss die intrathekale Applikation erwogen werden, entweder bei einer geschätzten Lebenserwartung von unter drei Monaten durch eine externe Medikamentenpumpe, oder mittels implantierter Opioid-Pumpe.

Neuroablative endoskopische Verfahren sind dagegen nur auf Kasuistiken gestützt.

Literatur

¹AVP - Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Tumorschmerzen. 3. Auflage 2007

²Cancer pain relief. World Health Organization (Hrsg.) Genf: 1986

³S3-Leitlinie "Exokrines Pankreaskarzinom" AWMF 2006

7. Supportive Therapie und Nachsorge

Bei exokriner oder endokriner Pankreasinsuffizienz ist eine entsprechende Substitution angezeigt (Pankreasenzyme, Insulin).

Es gibt wenig gesicherte Daten für Nachsorgeempfehlungen. Nach kurativer Primärtherapie eines Pankreaskarzinoms kann die frühzeitige Entdeckung eines Rezidivs die palliativen Behandlungsaussichten verbessern. Die Möglichkeit einer Heilung besteht allerdings nicht. Kontrolluntersuchungen in 3- bis 6-monatigen Abständen sollten Anamnese, körperliche Untersuchung ggf. auch Laboruntersuchungen mit CA 19-9 und Bildgebung einschließen.

8. Aktuelle klinische Studien

Aktuelle klinische Studien werden auf der Homepage des Marienhospital Stuttgart gelistet.

www.marienhospital-stuttgart.de

Link Marienhospital Stuttgart

Interdisziplinäre Zentren

Onkologisches Zentrum

Aktuelle klinische Studien