

Chirurgie beim Pankreaskarzinom: Möglichkeiten und Grenzen

PD Dr. med. Ralph F. Stärkle, Facharzt Chirurgie, Schwerpunkt Viszeralchirurgie, European Board of Surgery Qualification in Hepato-Pancreatico-Biliary Surgery, ventravis Bauchchirurgie Zentralschweiz, Hirslanden Klinik St. Anna

PD Dr. med. Christopher Soll, Facharzt Chirurgie, Schwerpunkt Viszeralchirurgie, European Board of Surgery Qualification in Hepato-Pancreatico-Biliary Surgery, ventravis Bauchchirurgie Zentralschweiz, Hirslanden Klinik St. Anna

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas gehört zu den aggressivsten Malignomen überhaupt. Wenn es erkannt wird, ist es für eine Resektion oft schon zu spät, weil in vielen Fällen angrenzende Strukturen infiltriert oder Metastasen vorhanden sind. Deshalb werden beim Pankreaskarzinom neoadjuvante Therapieansätze geprüft, bei denen Chemo- und Radiotherapie zum Einsatz kommt, um die Resektionsrate zu erhöhen. In jedem Fall gilt, dass die Wahl der optimalen Therapie nicht davon abhängt, was technisch möglich, sondern was onkologisch sinnvoll ist.

In der Schweiz erkranken jährlich rund 1400 Personen an einem Pankreaskarzinom. In der westlichen Welt belegt das Pankreaskarzinom derzeit den 4. Platz tumorbedingter Todesfälle. Aufgrund der weiterhin stark ansteigenden Prävalenz und eingeschränkter Therapieoptionen dürfte es im Jahr 2030 den 2. Platz erreichen. Die einzige kurative Therapieoption ist die vollständige Tumoresektion mit einem tumorfreiem Resektionsrand von 1 mm. Allerdings sind zum Zeitpunkt der Diagnose nur ca. 20–25% der Pankreaskarzinome resektabel. Damit befindet sich zu diesem Zeitpunkt ein Grossteil der Patienten in einem palliativen Tumorstadium und nur 9% der Patienten überleben länger als 5 Jahre. Bei Patienten, die ein resektables Stadium aufweisen, kann durch eine vollständige Tumoresektion die 5-Jahres-Überlebensrate auf 20–25% angehoben werden [1].

Die Bauchspeicheldrüse liegt für die Chirurgen in einer anatomisch sehr anspruchsvollen Region mit Kontakt zu verschiedensten angrenzenden Organen und grossen Gefässen (Abbildung 1). Trotzdem können heute Pankreasresektionen mit einer Mortalität von unter 5% an Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden. Trotz aller Bemühungen bleibt die Morbidität des Eingriffs mit 20% bis 50% auch in Zentren hoch. Die häufigsten Komplikationen nach Pankreasresektionen sind die verzögerte Magenentleerung, die postoperative Pankreasfistel, intraabdominale Abszesse und postoperative Blutungen.

Beurteilung der Resektabilität

Bei einem Patienten mit neu diagnostiziertem Pankreaskarzinom stellt sich natürlich die Frage nach der Resektabilität des Tumors. Um diese beurteilen zu können, wird eine qualitativ hochwertige Bildgebung (Feinschnitt-CT oder MRI) mit spezifischem Pankreasprotokoll, inklusive arterieller Phase, benötigt. Zusätzlich gehört ein vollständiges CT Thorax-Abdomen zum Ausschluss von Fernmetastasen dazu.

Aufgrund der Bildgebung kann das Pankreaskarzinom in vier Stadien bezüglich Resektabilität eingeteilt werden. 1) primär resektables Pankreaskarzinom; 2) Borderline-Pankreaskarzinom; 3) lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom; 4) metastasiertes Pankreaskarzinom. Die Borderline- und lokal fortgeschrittenen Karzinome machen 30–40% der Pankreaskarzinome aus. Die Beurteilung der Resektabilität beruht hauptsächlich auf dem Bezug des Tumors zu den Gefässen, also ob ein Tumorkontakt oder sogar eine Infiltration vorliegt. Beteiligte Arterien können die A. mesenterica superior, der Truncus coeliacus, die A. lienalis und die A. hepatica communis sein. Bei den Venen sind es die V. mesenterica superior

bzw. Pfortader, die V. lienalis und die V. cava inferior.

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definiert in seinen Guidelines jedes dieser Stadien sehr genau (NCCN Guidelines Version 1.2021 Pancreatic Cancer). Orientierend kann man sagen, dass beim primär resektablen Pankreaskarzinom kein oder nur ein minimaler Kontakt zu den Gefässen besteht. Beim Borderline-Karzinom besteht ein limitierter Kontakt zu den Gefässen und beim lokal fortgeschrittenen Karzinom besteht ein ausgedehnter Kontakt zu den Gefässen mit Ummauerung derselben. Somit sind manche Pankreaskarzinome nur mittels gleichzeitiger Gefässresektion resektabel. Doch machen alle technischen Möglichkeiten Gefässresektionen onkologisch auch Sinn? Auf diesen Punkt soll im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

Gefässresektionen in der Pankreaschirurgie

Es muss zwischen venösen und arteriellen Resektionen unterschieden werden. 1973 wurde erstmalig die enbloc Resektion der V. mesenterica superior bzw. der Pfortader zusammen mit dem Pankreas im Rahmen

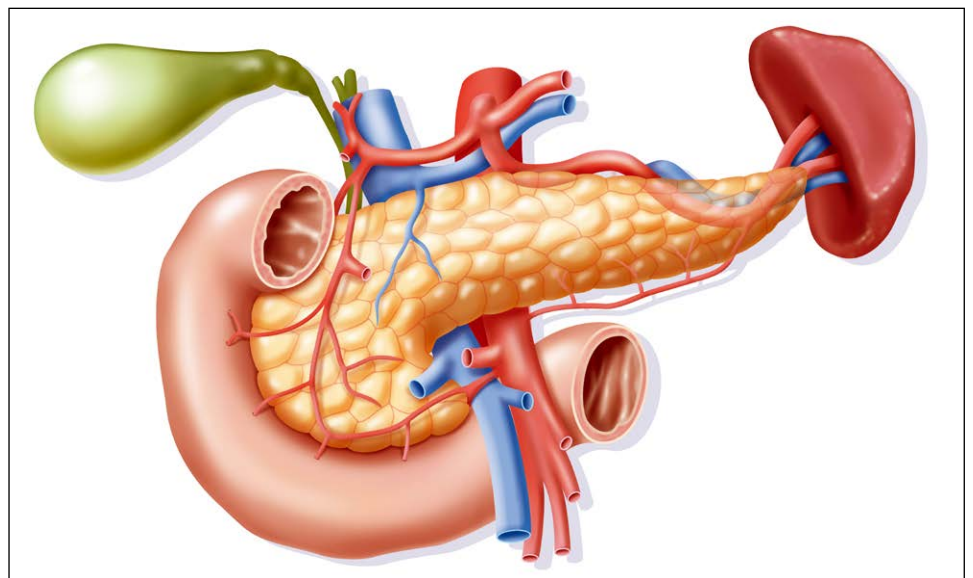


Abbildung 1: Lage des Pankreas und seine Beziehung zu den grossen Gefässen

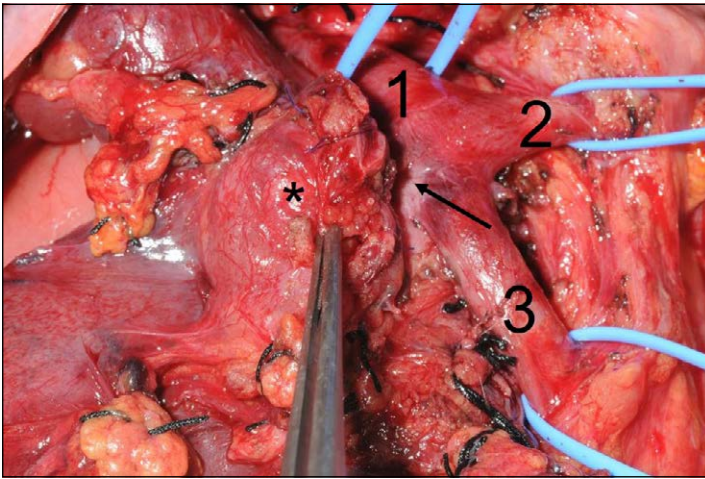


Abbildung 2a: Das Pankreas wurde durchtrennt, man erkennt das Einwachsen des Tumors (Pfeil) in Pfortader (1) / V. mesenterica superior (2) genau auf Höhe der Einmündung der Milzvene (3).

* Pankreaskopf

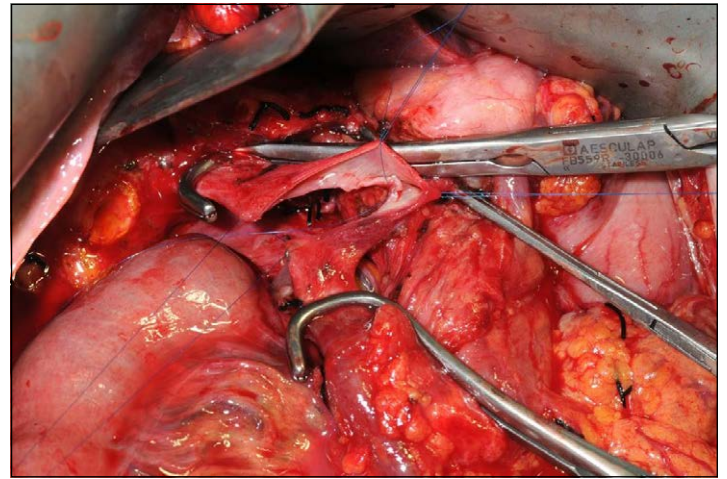


Abbildung 2c: Die Vene wird anastomosiert, wobei ein Direktverschluss ohne Interponat vorgenommen wird.

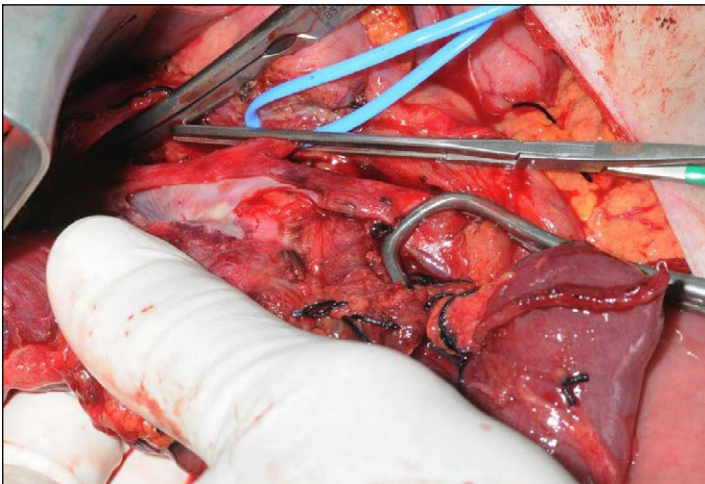


Abbildung 2b: Der Tumor wird zusammen mit der Venenwand reseziert.

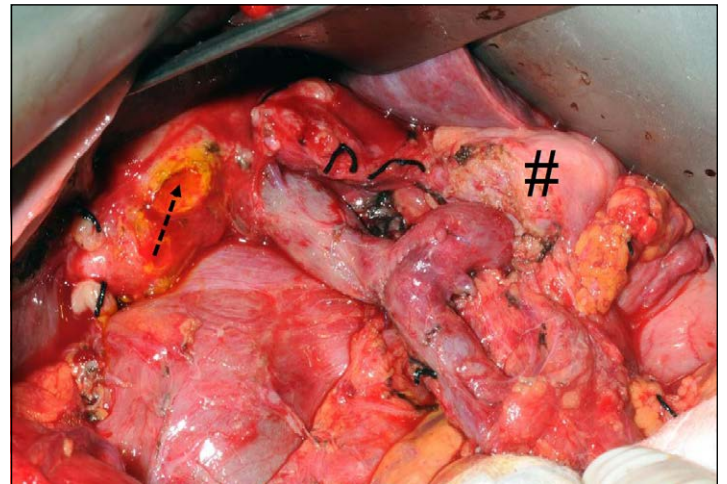


Abbildung 2d: Nach Fertigstellung der Anastomose. Die Vene ist nicht eingeeengt. # Restpankreas; Pfeil gestrichelt: D. hepatica.

einer Pankreaskopfresektion beschrieben. Seither hat sich die Technik verfeinert und es stehen verschiedene Rekonstruktionstechniken zur Verfügung. Sehr häufig ist eine direkte Rekonstruktion der Vene ohne Interponat möglich. Grosse Serien haben gezeigt, dass die zusätzliche Venenresektion die Morbidität und Mortalität der Pankreasresektion nicht erhöht [2]. Somit sollte die zusätzliche Venenresektion während einer Pankreatektomie durchgeführt werden, wenn dadurch eine komplette Entfernung des Tumors möglich ist (Abbildung 2). Diese Empfehlung findet sich auch in den entsprechenden internationalen Richtlinien [3].

Anders sieht die Situation auf der arteriellen Seite aus. Die Infiltration der A. hepatica communis, des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica werden als Zeichen einer aggressiven Tumorbiologie angesehen. Auch arterielle Resektionen mit anschließender Rekonstruktion sind technisch möglich. Allerdings ist, im Gegensatz zu der venösen Resektion, die Morbidität und Mortalität der Pankreatektomie hier deutlich erhöht. Daher kann die Resektion einer Arterie mit anschließender Rekonstruktion nicht als Standard emp-

fohlen werden und sollte Ausnahmefällen vorbehalten bleiben [4]. Diese Haltung kommt auch in den Consensus Guidelines der International Study Group of Pancreatic Surgery zum Ausdruck [5].

Neoadjuvante Therapie als «Magic Bullet» zur Erhöhung der Resektabilität?

Wie oben erwähnt, ist der Tumor bei der Diagnosestellung nur bei ca. 20–25% der Patienten resektabel. Damit mehr Patienten einer potentiell kurativen Resektion zugeführt werden können, werden verschiedene Strategien verfolgt.

Besondere Beachtung wird in diesem Zusammenhang den sogenannten Borderline-Tumoren geschenkt. Das sind die Tumoren mit einem limitierten Kontakt zu den Gefäßen. Nur aufgrund der Bildgebung lässt sich hier nicht mit letzter Sicherheit sagen, ob der Tumor resektabel ist und ob eine vollständige Resektion (R0: mikroskopisch kein Tumornachweis an den Resektionsrändern) erzielt werden kann. Diese Entscheidung kann häufig

erst intraoperativ während der Exploration getroffen werden.

Bei anderen gastrointestinalen Tumoren wie dem Magen-, Ösophagus- oder Rektumkarzinom kennt man schon lange das Konzept der neoadjuvanten Therapie. Optimalerweise kann durch die neoadjuvante Therapie eine Verkleinerung des Tumors (Downstaging) erzielt, und damit die Resektabilitätsrate und die R0-Rate erhöht werden.

Mittlerweile liegen die ersten Ergebnisse von randomisierten Studien zur neoadjuvanten Therapie bei Borderline-Tumoren des Pankreas vor [6, 7]. Leider sind die Ergebnisse dieser Studien zum Teil widersprüchlich. In einer koreanischen Studie zeigte sich bei der neoadjuvant behandelten Gruppe eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens (21 Monate vs. 12 Monate; $p=0.028$). Ebenso zeigte sich in der neoadjuvanten Gruppe eine höhere Rate an R0 Resektionen (51.8% vs. 26.1%; $p=0.004$). Diese Studie zeigte damit als erste randomisierte Studie einen signifikanten Vorteil beim neoadjuvant behandelten Borderline-Tumor [6]. Die niederländische PREOPANC-Studie

konnte diese vielversprechenden Resultate leider nicht bestätigen. In dieser Studie war das Gesamtüberleben zwischen den Gruppen gleich, zeigte also keinen Vorteil für die neoadjuvant therapierte Gruppe [7]. Die Problematik liegt in der Vergleichbarkeit der Studien, da es kein einheitliches neo-adjuvantes Schema gibt. Es kommen verschiedenste Chemotherapeutika zum Einsatz, teilweise auch in Kombination mit Radiotherapie. Welche Therapiekomponenten die besten Ergebnisse erzielen, ist aktuell noch offen. Trotzdem stellt die neoadjuvante Therapie beim grenzwertig resektablen Pankreaskarzinom einen vielversprechenden Ansatz dar und hat sich an vielen Zentren etabliert [8].

Es wird immer wieder argumentiert, dass das Pankreaskarzinom auch bei radiologisch lokalisiertem Stadium in Wahrheit bereits einer Systemerkrankung mit multiplen Mikrometastasen entspricht. Aus diesem Grund laufen im Moment mehrere Studien, welche untersuchen, ob die neo-adjuvante Therapie auch beim primär resektablen Pankreaskarzinom einen Überlebensvorteil zeigt. Eine italienische Studie konnte auch beim primär resektablen Pankreaskarzinom einen

Überlebensvorteil für die neoadjuvant behandelten Patienten zeigen [9]. Neben diesen randomisierten Studien konnte der positive Effekt einer neoadjuvanten Therapie in weiteren, vor allem retrospektiven Studien untermauert werden. Derzeit ist die neoadjuvante Therapie beim primär resektablen Pankreaskarzinom aber keine Standardtherapie und sollte nur im Rahmen klinischer Studien ausgeführt werden.

Noch bleiben viel Fragen offen hinsichtlich des optimalen neoadjuvanten Therapiekonzeptes. Man darf aber davon ausgehen, dass die neoadjuvante Therapie beim Pankreaskarzinom in den nächsten Jahren einen grossen Stellenwert erhalten wird.

Das oligometastatische Pankreaskarzinom

Durch die vielversprechenden Ergebnisse der neoadjuvanten Therapie kam die Frage auf, ob auch Patienten mit einem oligometastatischen Pankreaskarzinom von einer Resektion profitieren könnten. Die Daten hierzu sind noch sehr limitiert und basieren ausschliesslich auf retrospekti-

ven Studien. Allerdings zeigte sich in diesen hochselektierten Patientenkollektiven ein Überlebensvorteil für die Patienten, welche operiert wurden [10]. Es muss aber betont werden, dass solche Therapieregime nur im Rahmen von Studien zum Einsatz kommen dürfen und ein metastatisches Pankreaskarzinom weiterhin als Kontraindikation für eine Resektion gilt.

In Zukunft wird die neoadjuvante Behandlung einen immer grösseren Stellenwert einnehmen und es werden mehr Patienten der Chirurgie im Rahmen eines kurativen Therapiekonzeptes zugeführt.

Als Nebeneffekt kann die neoadjuvante Behandlung auch dazu führen, dass Pankreaskarzinome mit einer ungünstigen Tumorbilologie durch Tumorprogress unter der neoadjuvanten Therapie identifiziert werden können und diesen Patienten damit eine Operation erspart werden kann.

Abschliessend lässt sich sagen, dass die moderne Therapie des Pankreaskarzinoms interdisziplinär erfolgt und jeder Fall obligatorisch an einem spezialisierten Tumorboard diskutiert wird. Die Indikation zur Operation darf nicht danach gestellt werden was technisch möglich ist, sondern was onkologisch sinnvoll ist.

Autoren/Kontakt



**PD Dr. med.
Ralph F. Stärkle**
Facharzt Chirurgie, Schwerpunkt
Viszeralchirurgie
European Board of Surgery
Qualification in Hepato-
Pancreatico-Biliary Surgery
ventravis Bauchchirurgie
Zentralschweiz
Viszeralchirurgie,
Hirslanden Klinik St. Anna



**PD Dr. med.
Christopher Soll**
Facharzt Chirurgie, Schwerpunkt
Viszeralchirurgie
European Board of Surgery
Qualification in Hepato-
Pancreatico-Biliary Surgery
ventravis Bauchchirurgie
Zentralschweiz
Viszeralchirurgie,
Hirslanden Klinik St. Anna

References

- Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, Buchler MW, Werner J: Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg* 2011, 254(2):311-319.
- Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D: Pancreatotomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 2012, 36(4):884-891.
- Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P, Group EGW: Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012, 23 Suppl 7:vii33-40.
- Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Buchler MW, Weitz J: Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011, 254(6):882-893.
- Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, Asbun HJ, Bassi C, Buchler M, Charnley RM et al: Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014, 155(6):977-988.
- Jang JY, Han Y, Lee H, Kim SW, Kwon W, Lee KH, Oh DY, Chie EK, Lee JM, Heo JS et al: Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg* 2018, 268(2):215-222.
- Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, Buijssen J, Busch OR, Creemers GM, van Dam RM et al: Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 2020, 38(16):1763-1773.
- Scheufele F, Hartmann D, Friess H: Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019, 4:32.
- Reni M, Balzano G, Zanon S, Zerbi A, Rimassa L, Castoldi R, Pinelli D, Mosconi S, Doglioni C, Chiaravalli M et al: Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018, 3(6):413-423.
- De Simoni O, Scarpa M, Tonello M, Pilati P, Tolin F, Spolverato Y, Gruppo M: Oligometastatic Pancreatic Cancer to the Liver in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy: Which Role for Conversion Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2020, 12(11).