

22. Juni 2018

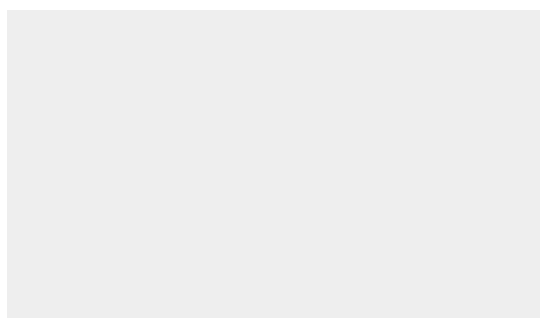
---

## Pankreaskarzinom: Chirurgische Standards und Reevaluation nach neoadjuvanter Therapie

**Das 5-Jahres-Überleben des duktales Pankreaskarzinoms (PDAC) liegt bei weniger als 8%. Späte Diagnosestellung einhergehend mit inoperablen Befunden, frühe Rezidivraten und schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie sind als Gründe hierfür zu nennen. Daher muss ggf. auch schon im frühen Stadium von einer systemischen Erkrankung ausgegangen werden, welche eine der Rationale für eine neoadjuvante Therapie darstellt. Erste Studien mit neoadjuvanter Therapie zeigen vielversprechende Ergebnisse, welche auch die Operationsstandards, wie wir sie kennen, verändern könnten.**

### **Rationale für eine neoadjuvante Therapie**

Das PDAC ist einer der aggressivsten Tumoren mit einem 5-Jahres-Überleben von unter 8% (1). Ursächlich hierfür sind häufige und frühe Metastasierung, hohe Rezidivraten und schlechtes Ansprechen auf eine Chemotherapie. R0-Resektionen mit nachfolgender onkologischer Behandlung sind aktuell der einzige kurative Therapieansatz, allerdings sind nur 15-20% der Patienten bei Vorstellung überhaupt resektabel. Die Mehrheit der Patienten (50-60%) werden im bereits fortgeschrittenem oder metastasierten Stadium diagnostiziert, wofür bisher lediglich die palliative Chemotherapie als Option bleibt (2). Allerdings liegt bei 30-40% dieser Patienten ein lokal fortgeschrittenes oder grenzwertig resektables („Borderline“) Tumorstadium vor. Diese Patientengruppe könnte durch eine neoadjuvante Therapie in ein resektables Tumorstadium überführt werden. Unglücklicherweise gibt es dazu bisher noch keine randomisierten Phase-III-Studien. Die Analyse dieser Patientengruppe wird durch eine uneinheitliche Definition der Resektabilität erschwert (AHPBA/SSO/SSAT, NCCN und MDACC; Tab. 1). Auch im Falle der primären Resektabilität versterben die meisten Patienten (über 80%) (3) an einem Rezidiv (lokal oder Fernmetastasen). Die hohe Rate an lokalen Rezidiven (> 20%) und die hohe Prozentzahl derer, die sich mit bereits fortgeschrittenem Pankreaskarzinom vorstellen, bilden eine starke Rationale zur Anwendung einer neo-adjuvanten Therapie.



Tab. 1: Resektionskriterien nach AHPBA/SSO/SSAT, NCNN und MDACC (mod. nach (4)).

AHPBA=Americas Hepato Pancreato Bilirary Association, SSO=Society for Surgical Oncology, SSAT=Society for the Surgery of the Alimentary Tract, NCCN=National Comprehensive Cancer Network, MDACC= MD Anderson Cancer Center, A=Arteria, V=Vena

| Gefäß                     | Grenzwertig resektabel                                       | Lokal fortgeschritten= nicht resektabel  |
|---------------------------|--|--|
| <b>AHPBA/SSO/SSAT</b>     |  |  |
| V. porta/V. mes. superior | Kontakt/Ummauerung   |  |
| Truncus coeliacus         | Kein Kontakt/Ummauerung oder Okklusion                       | Ummauerung                               |
| A. mesenterica superior   | Angrenzung < 180°  | Ummauerung                               |
| A. hepatica communis      | Kontakt oder Okklusion über kurzes Segment                   | Ummauerung                               |
| <b>NCNN</b>               |  |  |
| V. porta/V. mes. superior | Tumorkontakt > 180° oder < 180° mit Thrombus oder Unregelmäß | Okklusion, die nicht rekonstruierbar ist |
| Truncus coeliacus         | Kontakt < 180° > 180° ohne Aorta/ A. gastroduodenalis        | Ummauerung oder Kontakt zur Aorta        |
| A. mesenterica superior   | Angrenzung < 180°  |  |
| A. hepatica communis      | Kontakt oder Okklusion über kurzes Segment                   | Ummauerung                               |
| <b>MDACC</b>              |  |  |
| V. porta/V. mes. superior | rekonstruierbare Okklusion                                   | nicht-rekonstruierbare Okklusion         |
| Truncus coeliacus         | Kontakt  | nicht-rekonstruierbare Okklusion         |

|                               |  |   |
|-------------------------------|--|---|
| A.<br>mesenterica<br>superior | Kontakt < 180°                                   | Ummauerung                              |
| A. hepatica<br>communis       | Kontakt oder<br>Okklusion<br>über kurzes Segment | nicht-<br>rekonstruierbare<br>Okklusion |

### *Neoadjuvante Therapie beim Borderline- oder lokal fortgeschrittenen PDAC*

Tumoren, die Kontakt zum Truncus coeliacus, der Arteria hepatica communis/propria oder der A. mesenterica superior aufweisen, werden je nach Ausmaß der Beteiligung (Tab. 1) als grenzwertig resektabel oder lokal fortgeschritten bezeichnet. In diesen Fällen kann ein Downstaging durch eine neoadjuvante Therapie, wie z.B. eine Chemotherapie mit FOLFIRINOX (5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin), zu einer Erhöhung der Resektabilität führen (5-9).

Eine aktuelle Metaanalyse fasst die bisherige Datenlage für eine neoadjuvante Therapie grenzwertig-resektabler Pankreaskarzinome zusammen (10): Insgesamt wurden 18 Studien mit 959 Patienten untersucht. Die Ansprechrate war mit rund 30% gering, trotzdem konnten 65% der Patienten im Verlauf reseziert werden, wobei die R0-Resektionsrate bei 57% lag. Das mediane Überleben (mOS) der Gesamtgruppe lag bei 17,9 Monaten, was erheblich über der vorbeschriebenen Rate von 6-11 Monaten in dieser Patientengruppe (lokal fortgeschrittene eingeschlossen) liegt. Ungeachtet der Therapieprotokolle handelt es sich in dieser Metaanalyse um grenzwertig resektable und nicht um lokal fortgeschrittene, primär irresektable Tumoren. Man muss auch davon ausgehen, dass eine Vielzahl der eingeschlossenen Studien nicht die aktuellen Kriterien der Resektabilität (NCCN/MDACC/AHPHA/SSAT/SSO) berücksichtigen konnte, sodass das Patientenkollektiv nicht genau definiert ist, was die Interpretation schwierig macht.

Ergebnisse zu FOLFIRINOX-basierten neoadjuvanten Therapieprotokollen werden in der AGRE-FRENCH-Gruppe berichtet. Die retrospektive, multizentrische Auswertung von 80 Patienten mit lokal fortgeschrittenem (n=33) und grenzwertig resektablem (n=47) Pankreaskarzinomen konnte nach im Median 6 Zyklen FOLFIRINOX (+/- Radiochemotherapie) mit anschließender Resektion ein 2-Jahres-Überleben von 81% und ein krankheitsfreies Überleben (DFS) von 17,2 Monaten erreichen. Im Hinblick der alleinigen Auswertung der resezierten Patienten spiegelt dies nur einen Teil der Wirklichkeit wider. Die Zahl derer, die nur exploriert wurden - und nicht reseziert, ist hier nicht klar, ebenfalls solche, die unter FOLFIRINOX einen Progress erlitten.

Anders hierzu eine monozentrische Studie aus Boston, die 141 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen, die neoadjuvant eine Therapie mit FOLFIRINOX und folgender Strahlentherapie erhielten, untersuchte (11). Die Patientengruppe bestand aus 69 Patienten mit grenzwertig resektablem Pankreaskarzinom und 72 der lokal fortgeschrittenen (=nicht resektablen) Gruppe. 78% (n=110) der Patienten konnten chirurgisch reseziert werden, 31 Patienten wurden nur exploriert. Das OS aller 141 Patienten betrug 34,2 Monate vom Datum der Diagnose, und 37,7 Monate für die, die reseziert werden konnten. Im Vergleich zu primär resektablen Patienten war das OS für die fortgeschrittenen Tumoren, die neoadjuvant behandelt wurden, besser (DFS: 29,1 vs. 13,7 Monate, p<0,001; OS:

37,7 vs. 25,1 Monate ab Diagnose,  $p=0,01$ ). Auch hier ist die Zahl derer, die unter der Therapie einen Progress erlitten unklar. Die prospektive ALLIANCE A021101-Studie gibt erste vielversprechende Daten bei grenzwertig resektablen Patienten, die neoadjuvant FOLFIRINOX mit Capecitabin oder Bestrahlung erhielten. Hier konnten 15 von 22 Patienten reseziert werden, wovon 93% eine R0-Resektion erhielten (12). Das mOS war 21,7 Monate, welches mit dem Überleben von primär resektablen Patienten gleichzusetzen ist. Zusammenfassend ist die neoadjuvante Therapie v.a. mit FOLFIRINOX im grenzwertig resektablen und lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom anhand der aktuellen Datenlage (CAVE: Phase-III-Studien fehlen bislang noch) zu empfehlen.

### *Neoadjuvante Therapie im resektablen Pankreaskarzinom*

Die aktuelle Datenlage lässt bisher keine Rückschlüsse auf einen Benefit für das resektable Pankreaskarzinom zu, sodass die neoadjuvante Therapie in dieser Patientengruppe aktuell noch nicht zu empfehlen ist (13-20). Am ehesten könnten Kombinationsregimente vielversprechend sein (21, 22).

### **OP-Standards**

Die Standard-Operation beim resektablen Pankreaskarzinom bleibt unverändert die Operation nach Whipple bzw. Traverso-Longmire oder die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie. Laparoskopische und robotische Verfahren werden hier zunehmend angewendet, sollen hier nun aber nicht Gegenstand der Diskussion sein. Diese Standard-Operationen können im Falle der Gefäßbeteiligung ggf. erweitert werden (Appleby-OP im Falle der Truncus coeliacus-Beteiligung beim Pankreasschwanz- oder -korpuskarzinom oder Pfortaderresektion mit primärer Rekonstruktion oder PTFE-(Prothesensegment)rekonstruktion. Dieses ist besonders im Hinblick auf die stattgehabte neoadjuvante Therapie zu beachten. Die Frage der Response auf die neoadjuvante Therapie (7) kann nämlich bildmorphologisch nicht sicher geklärt werden (7, 11, 14, 23), da Tumordinfiltration und Entzündungsadhäsionen nicht unterscheidbar sind. Daher präferieren viele Zentren bei Ausbleiben eines offensichtlichen Progresses die chirurgische Exploration (24). Das Ziel einer En-bloc-Resektion bei Verdacht auf Gefäßinfiltration ist das Erreichen einer potentiellen R0-Resektion. Ein Befall der Vena porta, V. mesenterica superior oder V. lienalis ist aus technischen und prognostischen Aspekten kein Grund zur Verweigerung der Operation (25-29), was sich auch in den internationalen Kriterien der Resektabilität widerspiegelt.

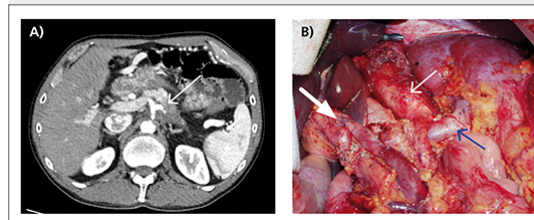
Die arterielle Resektion wiederum ist höchst umstritten und ist bei sicherem Befall kontraindiziert. Aufgrund der präoperativ-schlecht beurteilbaren Beteiligung der Arterien nach neoadjuvanter Therapie, kann jedoch eine arterielle Resektion zur Sicherstellung einer R0-Resektion erwogen werden. Eine Metaanalyse von 2011 konnte zeigen, dass Patienten nach arterieller Resektion beim Pankreaskarzinom insgesamt ein schlechtes Kurz- und Langzeitüberleben aufweisen mit einhergehender noch höherer Komplikationsrate (30, 31), allerdings hatten diese Patienten insgesamt ein besseres Überleben, als solche mit lokal fortgeschrittenen Tumoren, die nur palliative Chemotherapie erhielten. Eine Johns Hopkins-Studie fand im Hinblick auf die postoperativen Outcomes nach der modifizierten Appleby-Operation nach

stattgehabter neoadjuvanter Therapie keinen Unterschied zu Patienten ohne arterielle Resektion (mOS: 20 vs. 19 Monate,  $p=0,757$ ), Gesamtkomplikationen, Pankreasfisteln und Wiederaufnahmerate waren gleich (32).

## Operation nach Appleby

Diese Operation wurde 1953 zum ersten Mal von Lyon Appleby anhand von 13 lokal fortgeschrittenen Magen-karzinomen veröffentlicht (33). Seitdem wird aber vor allem die modifizierte Appleby-Operation von Pankreaschirurgen benutzt (34). Die Indikation zur Appleby-Operation stellt ein lokal fortgeschrittener Pankreastumor im Pankreasschwanz bzw. -korpus mit arterieller Infiltration des Truncus coeliacus ohne Fernmetastasierung und ohne Hinweis auf Infiltration der Aorta oder der A. mesenterica superior ggf. nach neo-adjuvanter Therapie dar (Abb. 1). Bei dieser Operation wird nach vorherigem Klemmen der A. hepatica communis und Sicherstellung der Pulsation in der A. hepatica communis, der Truncus coeliacus, die A. hepatica communis und die A. gastrica sinistra reseziert bzw. ligiert und der Pankreaskorpus und -schwanz reseziert. Die arterielle Leberperfusion erfolgt nun retrograd über die A. gastroduodenalis aus Kollateralen der A. mesenterica superior. Häufig finden sich neben der arteriellen auch eine venöse Infiltration der Pfortader, der V. mes. sup. oder der V. splenica, sodass häufig auch eine venöse Resektion bzw. Rekonstruktion erfolgen muss. Präoperativ wird von manchen Zentren ein Coiling der A. hepatica communis, um die Kollateralkreisläufe zu stärken, durchgeführt (34, 35).

Abb. 1: Klinisches Szenario zur Appleby-Operation am UKSH, Campus Lübeck. A) Prätherapeutisches CT-Bild eines 42-jährigen Mannes mit einem lokal fortgeschrittenen Korpuskarzinom des Pankreas. Pfeil zeigt die Ummauerung des Truncus coeliacus durch den Tumor. B) Intraoperativer Befund nach stattgehabter neoadjuvanter Therapie mit FOLFIRINOX und Appleby-Operation. Großer Pfeil: Zeigt die Absetzungsstelle des Truncus coeliacus an der Aorta. Kleiner Pfeil: Zeigt die Absetzungsstelle der A. hepatica communis. Blauer Pfeil: Zeigt die V. renalis links. ©UKSH Uniklinikum Schleswig-Holstein.



## Zusammenfassung

Die neoadjuvante Therapie beim lokal fortgeschrittenen und grenzwertig resektablen Pankreaskarzinom zeigt erste vielversprechende Ergebnisse und sollte in Betracht gezogen werden. Daten zum resektablen Pankreaskarzinom bleiben noch abzuwarten und sind daher aktuell Individualentscheidungen und sollten nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

**Dr. med. Kim Christin Honselmann**



Klinik für Chirurgie  
UKSH Campus Lübeck  
Ratzeburgerallee 160  
23538 Lübeck

Tel.: 0451/50040190

Fax: 0451/50040193

E-Mail: [kim.honselmann@gmail.com](mailto:kim.honselmann@gmail.com)

**PD Dr. med. Dirk Bausch**



Klinik für Chirurgie  
UKSH Campus Lübeck  
Ratzeburgerallee 160  
23538 Lübeck

Tel.: 0451/50040101

Fax: 0451/50040104

E-Mail: [Dirk.Bausch@dbausch.de](mailto:Dirk.Bausch@dbausch.de)

**Prof. Dr. med. Tobias Keck**



Klinik für Chirurgie  
UKSH Campus Lübeck  
Ratzeburgerallee 160  
23538 Lübeck

Tel.: 0451/50040101

Fax: 0451/50040104

E-Mail: [tobias.keck@uksh.de](mailto:tobias.keck@uksh.de)

## ABSTRACT

K. C. Honselmann, D. Bausch, T. Keck, Klinik für Chirurgie, UKSH Campus Lübeck.

---

The five-year overall survival of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is less than 8%. Late diagnosis, early recurrence and poor response to chemotherapy are among the reasons for this detrimental outcome. Because of this, PDAC is recognized as a systemic disease, which necessitates preoperative neoadjuvant chemotherapy. Early studies with neoadjuvant therapy demonstrate promising results, which could potentially change our therapeutic approach as we know it.

---

**Keywords:** *Pancreatic Surgery, surgical standards, neoadjuvant therapy and reevaluation*