

Grösstes Pankreaszentrum der Schweiz



Von links nach rechts: Prof. Andrew Macpherson, Prof. Daniel Candinas, Prof. Beat Gloor

FALLZAHLEN UND QUALITÄT STIMMEN

Das Pankreaskarzinom ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen die vierthäufigste Krebstodesursache. Leider gibt es nach wie vor keine sinnvolle Möglichkeit, diese Krankheit systematisch zu suchen und früh zu erkennen. Auch heute noch liegen Inzidenz- und Letalität-Zahlen für das duktales Adenokarzinom des Pankreas sehr nahe beieinander. Nichtsdestotrotz gibt es aber auch Fortschritte in der Therapie.

KOMBINIERTE THERAPIE

Eine Verbesserung der Resultate erhofft man sich vor allem durch vermehrten Einsatz von kombinierten Therapien. In einer prospektiven randomisierten Studie wurde bei 342 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom entweder eine Standard-Chemotherapie mit Gemcitabine oder eine aggressivere Therapie nach dem sogenannten FOLFIRINOX-Schema appliziert. Patienten, die mit FOLFIRINOX behandelt wurden, überlebten länger (11.1 vs 6.8 Monate). Dieser Therapieerfolg war



mit verstärkter (nicht letaler) Toxizität verbunden. Jedoch waren auch in dieser Studie die Ansprechraten tief: 31,6% in der FOLFIRINOX-Gruppe und lediglich 9,4% in der Gemcitabine-Gruppe (Conroy, NEJM 2011). Insgesamt besteht also weiterhin ein dringender Bedarf an Medikamenten, welche in einem höheren Prozentsatz ein Tumoransprechen erreichen können. Unseres Erachtens nach kann vor dem Hintergrund dieser niedrigen Ansprechraten eine generelle neo-adjuvante Therapie nicht empfohlen werden, da der Anteil an Patienten, bei denen die Resektion ohne wirksame Behandlung verzögert wird, zu hoch ist. Hingegen empfehlen wir bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom ohne Fernmetastasen die Durchführung einer Chemotherapie mit dem Ziel einer Tumorverkleinerung, womit eine radikale Resektion technisch möglich werden kann. Abbildung 1a zeigt einen Tumor, der die A. mes. sup. initial mehr als 180 Grad ummauerte. Nach FOLFIRINOX-Behandlung und deutlichem Ansprechen des Tumors (Abbildung 1b) konnte der Tumor radikal reseziert werden.

Da das Pankreaskarzinom eine ausgeprägte Tendenz zur Lymph- und Hämangioinvasion sowie zur Perineuralscheideninfiltration hat und Lokalrezidive auch nach radikaler Operation häufig sind, wird in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Radio-Onkologie an der UVCM bei Patienten mit lokal nur knapp radikal resezierbaren Tumoren eine intraoperative Strahlentherapie durchgeführt. Die Analyse der Langzeit-Ergebnisse wird zeigen, welchen Stellenwert diese zusätzliche Therapie künftig hat.

UMGANG MIT ZYSTISCHEN LÄSIONEN

Durch die weitverbreitete Verfügbarkeit von CT und MR sind Zufallsbefunde von zystischen Pankreasläsionen in den letzten Jahren häufiger geworden. Die Schwierigkeit in der Beurteilung solcher Läsionen besteht darin, dass es sich dabei um benigne Läsionen handeln kann, bei denen keine Tendenz zur malignen Entartung besteht. Oder es sind Läsionen, die als Präkanzerosen angesehen werden müssen und bei denen eine Resektion angezeigt ist, um der malignen Transformation zuvor zu kommen.



Abb. 1a und 1b: Der blaue Pfeil zeigt die A. mes. sup., im Bild links vor neo-adjuvanter Chemotherapie und im Bild rechts danach mit nun nur noch punktuelltem Kontakt dorsal zum Tumor.

Tabelle 1 zeigt die häufigsten nicht entzündlichen zystischen Läsionen im Überblick. Muzinös zystische Neoplasien gelten generell als Präkancerosen. Das Entartungsrisiko schwankt jedoch stark.

Häufige nicht entzündliche, zystische Läsionen im Pankreas			
Bezeichnung	Charakteristika	Dignität	OP-Indikation
Einfache seröse Zyste	glatte, dünne Wand	benigne	nie
Mikrozystisches seröses Adenom	zentrale Verkalkung, septiert	benigne	nur bei lokal raumfordernder Wirkung (selten)
Muzinös zystische Neoplasie (MCN)	meist Frauen, 95% im Pankreasschwanz, meist solitär, keine Rezidive nach kompletter Resektion; Bei OP sind 6–36% maligne	Präcancerose	ja
Intraduktal papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) – Hauptgang – Typ (ca 70% aller IPMN)	Hauptgangerweiterung, oft multifokal; Malignitätsrisiko: invasiv 23–57%, cis 57–92%	Präcancerose	ja
Intraduktal papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) – Nebengang – Typ	oft multifokal: Malignitätsrisiko: invasiv 0–31%, cis 6–46%	Präcancerose	je nach Ausmass und Grösse der zystischen Läsion und Allgemeinzustand des Patienten.

Leider wird der Begriff muzinös neoplastische Zyste teilweise ungenau auch als Überbegriff für alle muzinös zystischen Neoplasien eingesetzt anstatt nur für die Untergruppe der muzinös zystischen Neoplasien, welche histologisch durch das sogenannte ovarien type-Stroma charakterisiert sind, verwendet zu werden.

Die Charakterisierung der verschiedenen zystischen Läsionen erfolgt primär durch Schnittbildgebung (CT oder MR) sowie durch Endosonographie und Punktion.

Kriterien, die für die Indikation zur Resektion einer zystischen Neoplasie zu Hilfe genommen werden sind:

- eine Dilatation des Pankreasganges linksseitig der zystischen Läsion
- Wandunregelmässigkeiten der zystischen Läsion
- hoch visköses Punktat oder aus der Papille austretendes hoch visköses Sekret
- eine Grössenzunahme der Läsion im Verlauf
- eine Grösse von mehr als 3 cm (für MCN >4cm)
- Ein CEA in der Zystenflüssigkeit >200ugr/l

Die Grösse der zystischen Läsion ist ein einfach bestimmtes aber auch sehr unzuverlässiges Kriterium. Mikrozystische seröse Adenome mit der typischen zentralen Verkalkung können auch bei einer Grösse von mehr als 3 cm problemlos in Situ belassen werden (Abbildung 2), während eine Hauptgang IPNM von 10 mm bereits eine Indikation zur Resektion darstellt (Abbildung 3).

Zystische Läsionen, welche keine Hinweise auf ein invasives malignes Geschehen zeigen, brauchen keine onkologische

Resektion, welche eine Mitnahme der regionalen Lymphknoten beinhalten würde. Entsprechend hat sich für diese Läsionen, insbesondere im Pankreasschwanz, die laparoskopische Resektion als gute Alternative zur offenen Chirurgie etabliert. Bei zentral gelegenen zystischen Läsionen soll auf eine nach rechts erweiterte Linksresektion oder eine nach links erweiterte Duodenopankreatektomie verzichtet und stattdessen eine Organ sparende Mittelsegmentresektion durchgeführt werden. Letztere ist zwar mit einer etwas höheren Fistelrate assoziiert, bringt dem Patienten aber langfristig Vorteile, da die exo- und endokrine Pankreas-Funktion weniger beeinträchtigt werden.



Abb. 2: Mikrozystisches Adenom (Grösse 2.8x4cm), im Pankreaskopf mit der typischen zentralen Verkalkung ohne Dilatation des linksseitigen Pankreasganges und ohne Raumfordernden Effekt, sodass keine Indikation zur Resektion besteht.



Abb. 3: Hauptgang IPMN von knapp einem cm Durchmesser. Die weiteren Schichten zeigten einen bis max. 4 mm dilatierten Pankreas-hauptgang linksseitig. Eine Mittelsegmentresektion wurde durchgeführt. Die Histologie bestätigte die Diagnose IPMN und ergab mässiggradige Dysplasie.

PANKREASCHIRURGIE AN DER UVCM

Die Pankreaschirurgie gehört zu den komplexen Eingriffen der Viszeralchirurgie und sollte, wie zahlreiche Studien wiederholt belegt haben, zentralisiert werden. Dies wurde zuletzt sehr eindrücklich für Holland gezeigt: Tabelle 2 zeigt die in Abhängigkeit der Fallzahlen aufgetretenen Todesfälle, beobachtet in den Jahren 2004 bis 2009 (de Wilde et al. Br J Surg 2012).

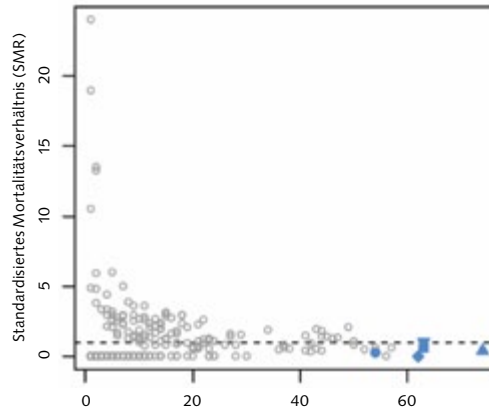
Tab. 2: Unterschiedliche Letalitätszahlen für die Duodeno-Pankreatektomie in den Niederlanden

Anzahl Whipple-Operationen/Jahr	Letalität (%)
< 5	14.7
5–10	9.8
11–19	6.3
mindestens 20	3.3

Für die Schweiz fehlten solche Zahlen bislang. Erstmals gibt nun eine vom Bundesamt für Gesundheit erstellte Statistik betreffend Häufigkeit und Letalität ausgewählter Eingriffe Auskunft und bestätigt die internationale beobachtete Korrelation von case load und outcome bei der Pankreaschirurgie. Abbildung 4 zeigt die Operationszahlen der Pankreaschirurgie in der Schweiz mit spezieller Markierung der Werte des Inseleospitals. Diese dokumentierten Zahlen zeigen, dass unsere Klinik einerseits am meisten Pankreaseingriffe in der Schweiz durchführt und dass diese Erfahrung auch direkt mit einer führend tiefen Letalität vergesellschaftet ist. Unser langjähriges Engagement in diesem Bereich wird damit nun auch öffentlich dokumentiert und kommt unseren Patienten zugute. An der UVCM handelt es sich um rund 65% Pankreaskopf- und 25% Pankreaslinksresektionen. Den Rest bilden Pankreasmittelsegmentresektionen und einzelne Enukeationen.

Die chirurgische Technik wie auch die prä- und postoperative Betreuung der Patienten wurde in den letzten Jahren zunehmend verfeinert. Heute soll für elektive Tumorresektionen eine Letalität von 3% oder weniger als Standard gefordert werden. Im Durchschnitt der letzten sechs Jahre liegt dieser Wert an der UVCM bei 2,8%.

Die Rate an kompletten Resektionen (R0-Resektionen) ist ein weiteres Qualitätsmerkmal der onkologischen Pankreaschirurgie. Durch unterschiedliche Anwendung der R-Klassifikation und nicht systematische Aufarbeitung der Resektate werden in der Literatur R-1-Resektionen (entsprechend einem mikroskopisch positiven Schnitttrand) in einer Häufigkeit von 16 bis 85% angegeben. In Zusammenarbeit mit den Kollegen der Pathologie haben wir ein Video zusammengestellt, um auch in diesem Bereich zu einem internationalen Standard beizutragen (Angst et al. J Gastrointest Surg 2012). Abbildung 5 zeigt ein Whipple-Präparat mit Farbmarkierungen, wodurch die Resektionsränder entsprechend einem «circumferential margin» exakt beurteilt werden können. Dies ermöglicht ein präzises Tumor staging, um die Indikation für eine adjuvante Behandlung nach eindeutigen Kriterien zu stellen.



Anzahl Fälle Pankreasresektionen insgesamt (ohne Transplantation, Alter >19)

Abb. 4: Die blauen Formen entsprechen den Zahlen des Inseleospitals in den Jahren 2007–2011 (aus: Qualitätsindikatoren der Schweizer Akutspitäler 2011).

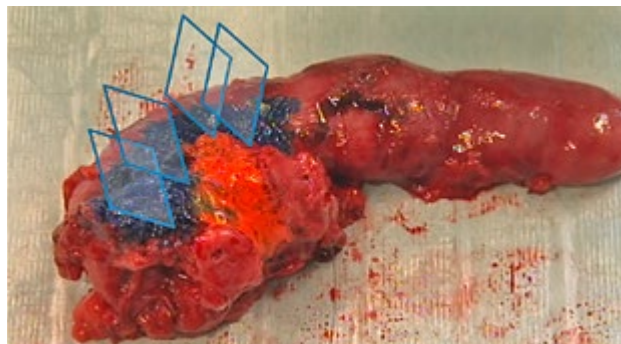


Abb. 5: Whipple-Präparat, farbmarkiert. Speziell eingezeichnet sind die Schnittebenen für den schwarz markierten dorsalen Schnitttrand.