

# RESEKTION NACH PRIMÄRER SYSTEMTHERAPIE BEI AUSGEWÄHLTEN PATIENTEN

**Die primäre Systemtherapie ermöglicht heute bei gewissen Pankreaskarzinom-Patienten eine chirurgische Resektion, selbst bei initial inoperablen Tumoren. Massgebend dafür ist die Behandlung durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team in einem Zentrum mit genügend hohen Fallzahlen, um die perioperative Morbidität möglichst gering zu halten.**

**Dr. med. Mathias Worni, Prof. Dr. med. Reiner Wiest, PD Dr. med. Martin Zweifel, Prof. Dr. med. Ulrich Güller,  
Prof. Dr. med. Daniel Candinas, Prof. Dr. med. Beat Gloor**

Das Adenokarzinom des Pankreas ist eine häufige und auch heute noch meist tödliche Erkrankung. Ca. 1200 Neuerkrankungen werden in der Schweiz jährlich diagnostiziert. Die chirurgische Tumorresektion ist die einzige potenziell kurative Behandlungsoption. Bei Diagnosestellung erfolgt die Einteilung entsprechend den Therapiemöglichkeiten in vier Kategorien:

1. Primär resektabel.
2. Borderline resektabel (ev. mit Venenresektion, zunehmend kombiniert mit lokal-ablativer Therapie (margin accentuation irreversible Elektroprotonation [IRE], ev. auch vorgängig neoadjuvante Chemotherapie).
3. Lokal-fortgeschritten, nicht resektabel (nach primärer Systemtherapie ev. zusätzlich Therapie mit lokaler Ablation (in situ IRE) und vielleicht sogar Resektion bei gutem Ansprechen).
4. Primär fernmetastasiert (Chemotherapie).

Leider ist die primäre Operation bei nur ca. 20 % der Patienten möglich. Bei 50 % der Patienten werden bei der Erstdiagnose bereits Metastasen gefunden. In ca. 30 % der Fälle besteht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein lokal fortgeschrittenes Tumorleiden, welches keine vollständige chirurgische Resektion unter vertretbaren Risiken initial erlaubt.<sup>1</sup>

## HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE VOR CHEMOTHERAPIE

Im ersten und wichtigsten Abklärungsschritt geht es darum, die Patienten rasch einer der vier Gruppen zuzuordnen. Bei einer Diagnose basierend auf einer Mehrphasen-Dünnschicht-Kontrast Computer Tomographie liegt die wichtigste Abklärungsuntersuchung schon vor. Magnetresonanztomographie und/oder endoskopischer Ultraschall werden gezielt, je nach Fragestellung zusätzlich eingesetzt (Tab 1). Auch mit einer adäquaten Diagnostik kann die Grenze zwischen borderline resektabeln und lokal fortgeschritten Tumoren häufig nicht ganz klar festgelegt werden.

Eine histopathologische Diagnosesicherung ist bei radiologisch eindeutigen Zeichen eines Pankreaskarzinoms vor einer operativen Resektion nicht zwingend notwendig.<sup>2</sup> Dagegen wird diese aber vor Durchführung einer (Radio-) Chemotherapie praktisch ausnahmslos gefordert. In diesen Situationen wird wegen der Nähe des Magens und Duodenums zum Pankreas der Tumor mittels endoskopischem Ultraschall Feinnadel-punktiert. Falls trotz mehrfachem Versuch eine affirmative Diagnose nicht gestellt werden kann, wird der Tumor selten auch laparoskopisch oder über eine Laparotomie transduodenal biopsiert. Durch diesen Zugang können deutlich grössere Biopsienadeln verwendet werden, wodurch die Diagnose meistens histologisch gesichert werden kann. Bei radiologischem Verdacht auf Lebermetastasen ist es ausreichend, diese zu biopsieren. Bei Vorliegen einer Cholestase erfolgt die Biopsie nach interner Ableitung per ERCP, um einem Gallenleck vorzubeugen.

Modalität	Kerneigenschaften	Einschränkungen
MDCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode der ersten Wahl bei jeglichem Verdacht auf eine Pankreasläsion</li> <li>• Breit verfügbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mögliche Nierentoxizität des Kontrastmittels</li> <li>• Strahlenbelastung bei wiederholten Untersuchungen</li> </ul>
(CH-) EUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorteile bei der Beurteilung von Läsionen &lt; 20 mm und Beurteilung einer Veneninfiltration</li> <li>• Erlaubt zusätzlich Punktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Additiv zur CT, nicht «stand-alone» Untersuchung</li> <li>• Sensitivität Untersucher-abhängig</li> </ul>
DWI-MRT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorteile gegenüber der MDCT in der Erkennung von Lebermetastasen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung dauert länger</li> <li>• Kostspieliger als MDCT</li> </ul>
PET-CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunehmende Evidenz bei Suche nach Fernmetastasen sowie Abklärung von Primärtumoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noch nicht als Routine-Diagnostik etabliert</li> </ul>

MDCT: Multidetektor-Computertomographie; CH: Contrast-Enhanced-Harmonic; EUS: Endoskopischer Ultraschall; DWI: diffusion-weighted imaging; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; PET: Positronen-Emissionstomographie

Tab 1: Charakteristika der wichtigsten Modalitäten zur Diagnostik einer Pankreasraumforderung

## LOKALE ABLATIONSBEHANDLUNG

Das Konzept einer primären Systemtherapie bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen hat sich in den letzten Jahren zunehmend etabliert. Insbesondere deshalb, weil sich das Ansprechen auf Chemotherapie (z. B. nab-Paclitaxel/Gemcitabine oder FOLFIRINOX) signifikant gebessert hat.<sup>3</sup> So können ausgewählte Patienten auch bei initialer Inoperabilität im Verlauf chirurgisch reseziert werden. Falls eine Resektion trotz fehlenden Fernmetastasen auch nach neoadjuvanter Therapie nicht möglich

ist, kann zur lokalen Tumorkontrolle heutzutage eine in situ IRE (lokale Ablationsbehandlung) durchgeführt werden. Diese Therapie zerstört mittels kurzer Stromstöße den Tumor unter Schonung der lebenswichtigen umgebenden Gefäße. Die gleiche Therapie wird zur Verbesserung der Operationsradikalität auch ergänzend bei Pankreas-Resektionen eingesetzt, wo ein Tumor-freier Resektionsrand nicht sicher erreicht werden kann (retroperitoneal in bis zu 80 %).<sup>4</sup>

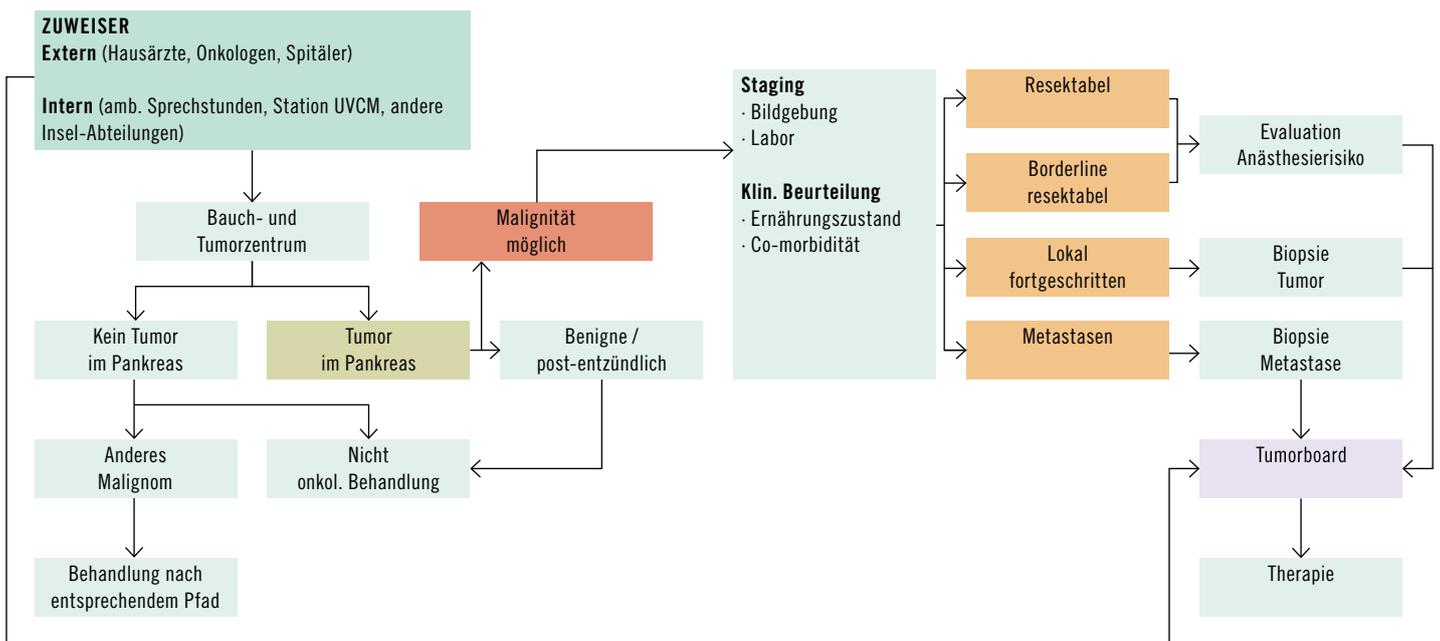


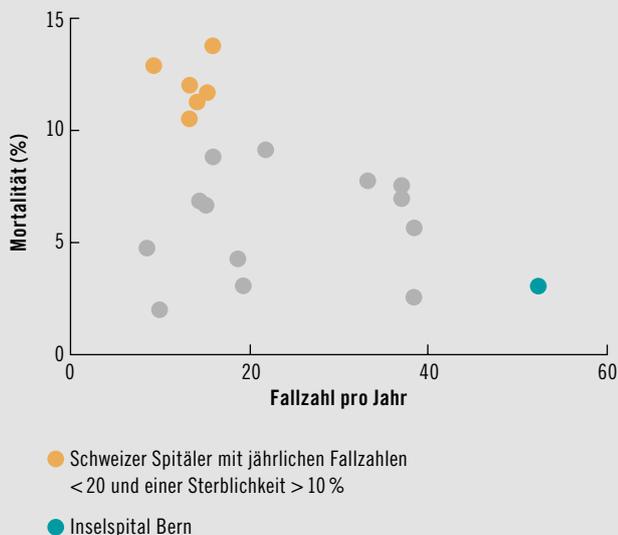
Abb 1: Algorithmus zum Vorgehen bei Verdacht auf Pankreaskarzinom

### Kernteam Pankreas

Leitung: Prof. Dr. med. Beat Gloor, beat.gloor@insel.ch  
Stv. Leitung: Prof. Dr. med. Daniel Candin, daniel.candin@insel.ch  
Dr. med. Johannes Maubach (Gastroenterologie, ERCP, Endosono)  
Prof. Dr. med. Radu Tutuian (Gastroenterologie, ERCP, Endosono)  
Prof. Dr. med. Reiner Wiest (Gastroenterologie, ERCP, Endosono)  
Dr. med. Mathias Worni (Viszeralchirurgie, Studien)



Abb 2: Korrelation der beobachteten Mortalitätsrate und der Fallzahl in Bezug auf Pankreasresektionen 2008–2012.



### ERFAHRENES TEAM VORAUSSETZUNG

Pankreaschirurgie bei Pankreaskarzinomen ist anspruchsvoll und bedarf eines interdisziplinär eingespielten und erfahrenen Teams, welches alle Therapieoptionen kennt und beherrscht sowie nach klar definiertem Patientenpfad vorgeht (Abb 1). Schweizweit wird aktuell eine Zentralisierung von komplexen Operationen inklusive der Pankreaschirurgie im Rahmen der hochspezialisierten Medizin (HSM) in ausgewählten Spitälern angestrebt. Dies hat zum Ziel, die postoperative Morbidität und Mortalität zu reduzieren sowie die Langzeitprognose zu verbessern. In unabhängig durchgeführten Studien konnte immer wieder gezeigt werden, dass eine erhöhte Fallzahl pro Spital und Chirurg zu einer deutlichen Reduktion der postoperativen Mortalität führt.<sup>5–7</sup> Das Ziel eines jeden Zentrums für Pankreaschirurgie muss sein, bei Pankreaskarzinomoperationen eine perioperative Mortalität von unter 5% zu erzielen um auch im internationalen Vergleich konkurrenzfähig zu sein (Abb 2). Von Anfang Januar 2015 bis Ende Juli 2016 wurden am Inselspital 134 Pankreasresektionen durchgeführt. Von insgesamt 74 onkologischen Pankreaskopf-Resektionen benötigten 20 (27%) gleichzeitig eine Venenresektion, um eine radikale Resektion erreichen zu können. Nur vier Patienten (3%) verstarben, zwei davon nicht an den Folgen der Pankreaschirurgie, aber innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation.

<sup>1</sup> Baxter NN, Whitson BA, and Tuttle TM. Trends in the treatment and outcome of pancreatic cancer in the United States. *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(4):1320-6.

<sup>2</sup> Asbun HJ et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery*, 2014. 155(5):887-92.

<sup>3</sup> Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364(19):1817-25.

<sup>4</sup> Verbeke CS, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg*, 2006. 93(10):1232-7.

<sup>5</sup> <http://www.bag.admin.ch/hospital/index.html> StichwortQualitätsindikatoren.

<sup>6</sup> Finks JF, Osborne NH, and Birkmeyer NH. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med*, 2011. 364(22):2128-37.

<sup>7</sup> de Wilde RF et al. Impact of nationwide centralization of pancreatoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg*, 2012. 99(3):404-10.