

32. Zwickauer Onkologie-Symposium
„Neue Entwicklungen in der Onkologie“
Zwickau, 21. März 2015

Das Pankreaskarzinom aus chirurgischer Sicht

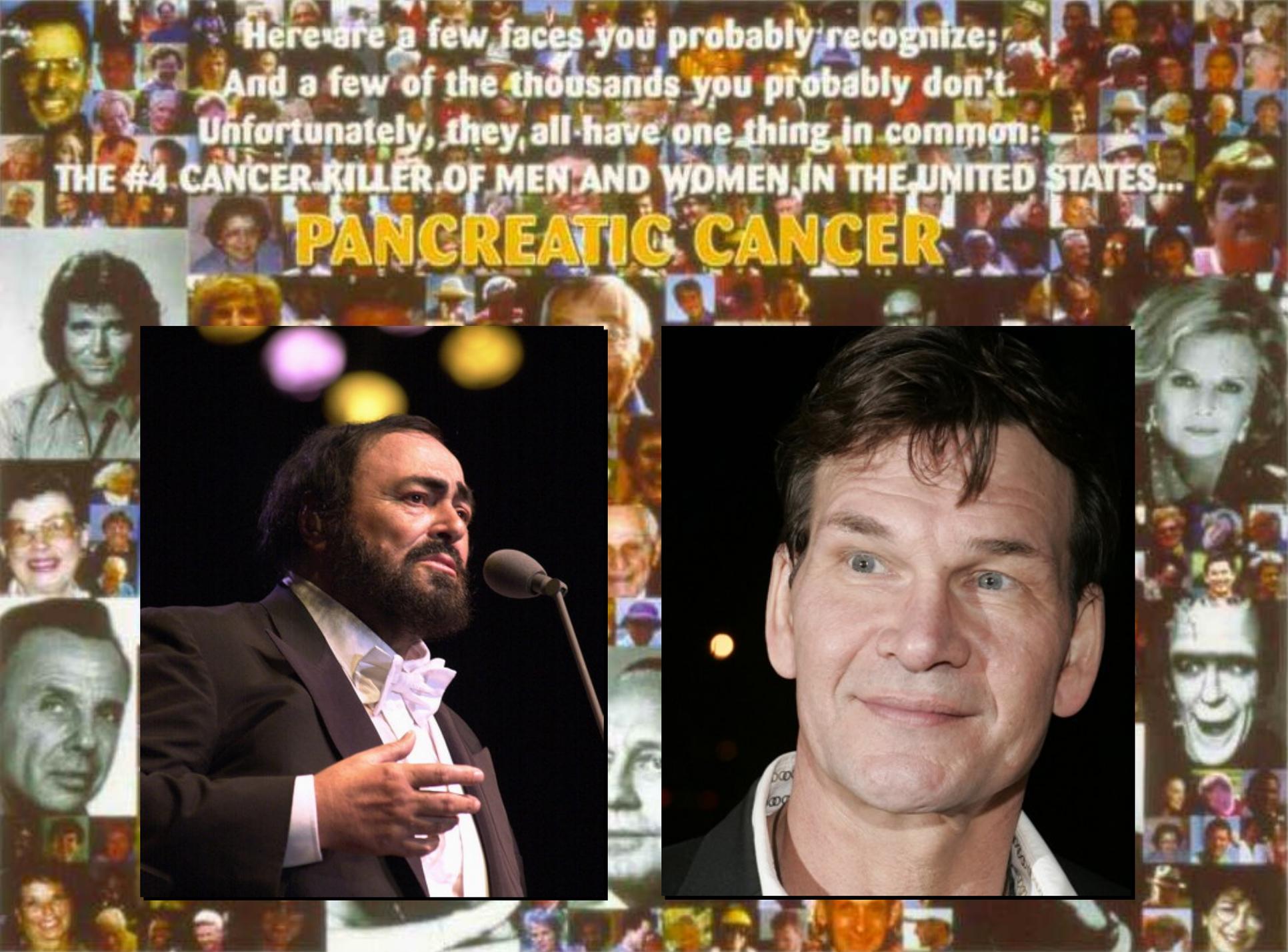
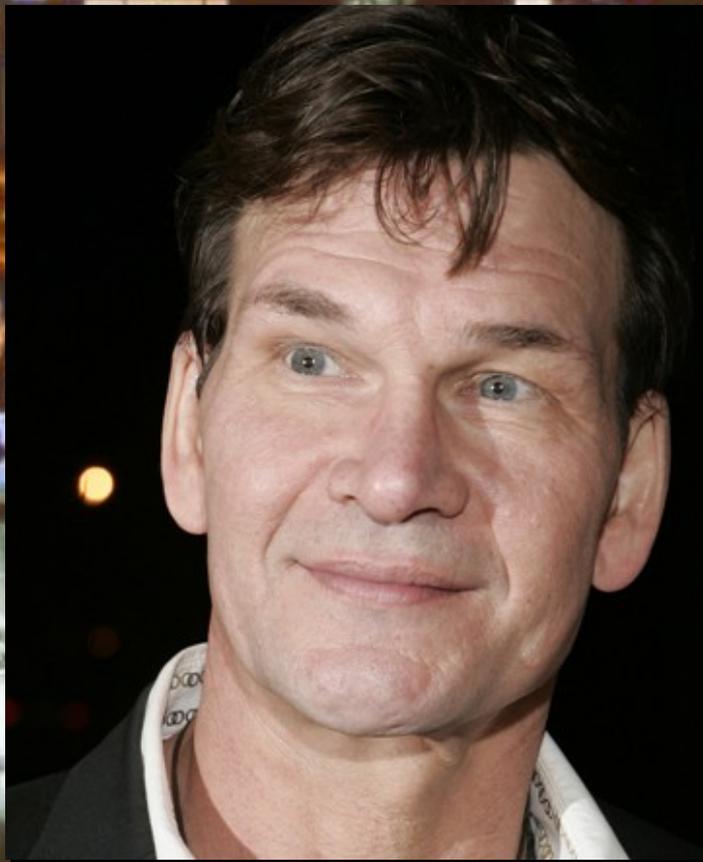
Hans-Ulrich Schulz

Datenlage

- vierthäufigste Krebstodesursache bei Männern & Frauen
- weltweit jährlich 200.000 – 220.000 Neuerkrankungen, von denen ca. 99 % innerhalb eines Jahres versterben (Inzidenz = Mortalität)
- bei Diagnosestellung >80 % inoperabel
- 5-Jahres-ÜLR kurativ Resezierter ca. 15 %
- kaum Langzeit-Überleben
- lebensverlängernde systemische Therapie ? (R. Schmid 2010: „Pancreatic adenocarcinoma: a drug-killing cancer“)
- wenig strahlensensibel
- multimodale Konzepte zwingend erforderlich

Here are a few faces you probably recognize;
And a few of the thousands you probably don't.
Unfortunately, they all have one thing in common:
THE #4 CANCER-KILLER OF MEN AND WOMEN IN THE UNITED STATES...

PANCREATIC CANCER



Die Wahl der Therapie hängt vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab !

operativ

nicht-operativ

kurativ

palliativ



Neue Entwicklungen

- aktualisierte S3-Leitlinie (Oktober 2013)
- Trend zu multimodaler Therapie
- Einsatz neoadjuvanter Konzepte: ein Durchbruch?
- neuer Standard in der R-Klassifikation (CRM)
- laparoskopische Resektionen & Roboterchirurgie etabliert
- lokal ablativ Verfahren haben Klinikreife erreicht
- Pasireotide zur Fistelprophylaxe
- ITPN: eine neue Tumorentität

S3-Leitlinie (Stand: Oktober 2013)

- Für die grenzwertig resektablen Pankreaskarzinome wurde die Definition der NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines übernommen.

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology.
Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2012 ed 2012
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Tempero MA et al.: J Nat Compr Cancer Netw 2012; 10: 703-713

Kategorien der Resektabilität

Leitlinie 2006

*primär
resektabel*

*lokal
fortgeschritten*

*lokal
irresektabel*

(metastasiert)

Leitlinie 2013

*primär
resektabel*

*borderline
resektabel*

*lokal fortgeschritten
/ irresektabel*

(metastasiert)



NCCN - Definition „Operabel“

- keine Fernmetastasen
- keine radiologischen Hinweise auf eine Infiltration der V. mesenterica superior bzw. der Pfortader
- in der MD-CT deutlich erkennbare Fettschichten um den Tr. coeliacus, die A. hepatica und die A. mesenterica superior

NCCN - Definition „Borderline“

- keine Fernmetastasen
- Infiltration der V. mesenterica superior bzw. der Pfortader, entsprechend einem direkten Kontakt des Tumors mit oder ohne Stenosierung des Gefäßlumens in der Bildgebung
- Encasement (Umhüllung, Ummauerung) der V. mesenterica superior bzw. der Pfortader ohne gleichzeitiges Encasement der nahegelegenen Arterien
- kurzstreckiger venöser Gefäßverschluß durch einen Tumorthrombus oder ein Encasement des Tumors, aber mit geeigneten Gefäßen proximal und distal des Gefäßverschlusses, die eine sichere Resektion und Rekonstruktion erlauben
- Encasement der A. gastroduodenalis bis zur A. hepatica mit entweder kurzstreckigem Encasement oder direktem Kontakt zur A. hepatica, aber ohne Ausdehnung bis zum Tr. coeliacus
- Tumorkontakt der A. mesenterica superior bis max. 180° der Gefäßzirkumferenz

NCCN - Definition „LA/Inoperabel“

- Fernmetastasen
- nicht rekonstruierbarer Verschuß der V. mesenterica superior bzw. der Pfortader
- Encasement der A. mesenterica superior $>180^\circ$
- Infiltration des Tr. coeliacus
- Infiltration oder Encasement der Aorta
- Infiltration der V. cava inferior

Kriterien der Irresektabilität

- Das Alter sollte kein Kriterium sein, einen Patienten von der Resektion auszuschließen (2006).
- Komorbidität kann ein Kriterium sein, bei einem Patienten auf eine Resektion zu verzichten (2006).
- Trotz einer Infiltration von Nachbarorganen kann ein Pankreaskarzinom im Gesunden resektabel sein (2006).
- Eine Infiltration der V. portae und/oder der V. mesenterica sup. oder der V. lienalis sollte nicht als Ausschlußkriterium für eine Resektion angesehen werden (2013).

Kriterien der Irresektabilität

- Bei Infiltration des Tr. coeliacus oder der A. mesenterica superior durch den Primärtumor sollte keine Resektion des Primärtumors durchgeführt werden (2013).
- Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden (2013).
- Bei Fernmetastasen (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltenden LK-Metastasen) sollte die Resektion des Primärtumors unterbleiben (2013).
- Bei Feststellen einer loco-regionalen Irresektabilität durch Bildgebung oder Exploration sollte eine Zweitmeinung in einem tertiären Referenzzentrum ... eingeholt werden (2013).

S3-Leitlinie (Stand: Oktober 2013)

- Eine präoperative Galleableitung mittels Stent wird nur empfohlen, wenn eine Cholangitis vorliegt oder wenn die Operation nicht zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen kann.

S3-Leitlinie (Stand: Oktober 2013)

- Bei Resektion eines Pankreaskarzinoms sollten mindestens 10 regionäre Lymphknoten entnommen und das Verhältnis von befallenen zu entnommenen Lymphknoten (Lymph node ratio, LNR) im Pathologiebefund angegeben werden.

S3-Leitlinie (Stand: Oktober 2013)

- Es wird eine generelle Markierung aller tumornahen zirkumferentiellen Resektionsränder durch den Operateur oder den Pathologen empfohlen.
- Um der besonderen Situation duktaler Adenokarzinome gerecht zu werden (diskontinuierliche Tumorzellausbreitung, desmoplastische Stromareaktion) sollte das sogenannte (Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrandes“ (CRM) in Analogie zum Rektumkarzinom angewandt werden, inklusive der Angabe des Abstandes des Tumors zum Resektionsrand in mm.

CRM – Konzept beim Pankreaskarzinom

CRM+	0 (Tumor am CRM)	R1	kurative Resektion
	≤ 1 mm	R0 narrow	
CRM-	> 1 mm	R0 wide	

- R1-Rate steigt auf 50 – 85 %
- im onkologischen Langzeitverlauf kein Unterschied zwischen R0 und R1
- da beim Pankreaskarzinom ein Sicherheitsabstand ≥ 2 mm die Prognose verbessert, sollte die R1-Definition geändert werden (Gebauer F et al.: World J Surg 2015; 39: 493-499)

operative Standards

```
graph TD; A[operative Standards] --> B[kurativ]; A --> C[palliativ];
```

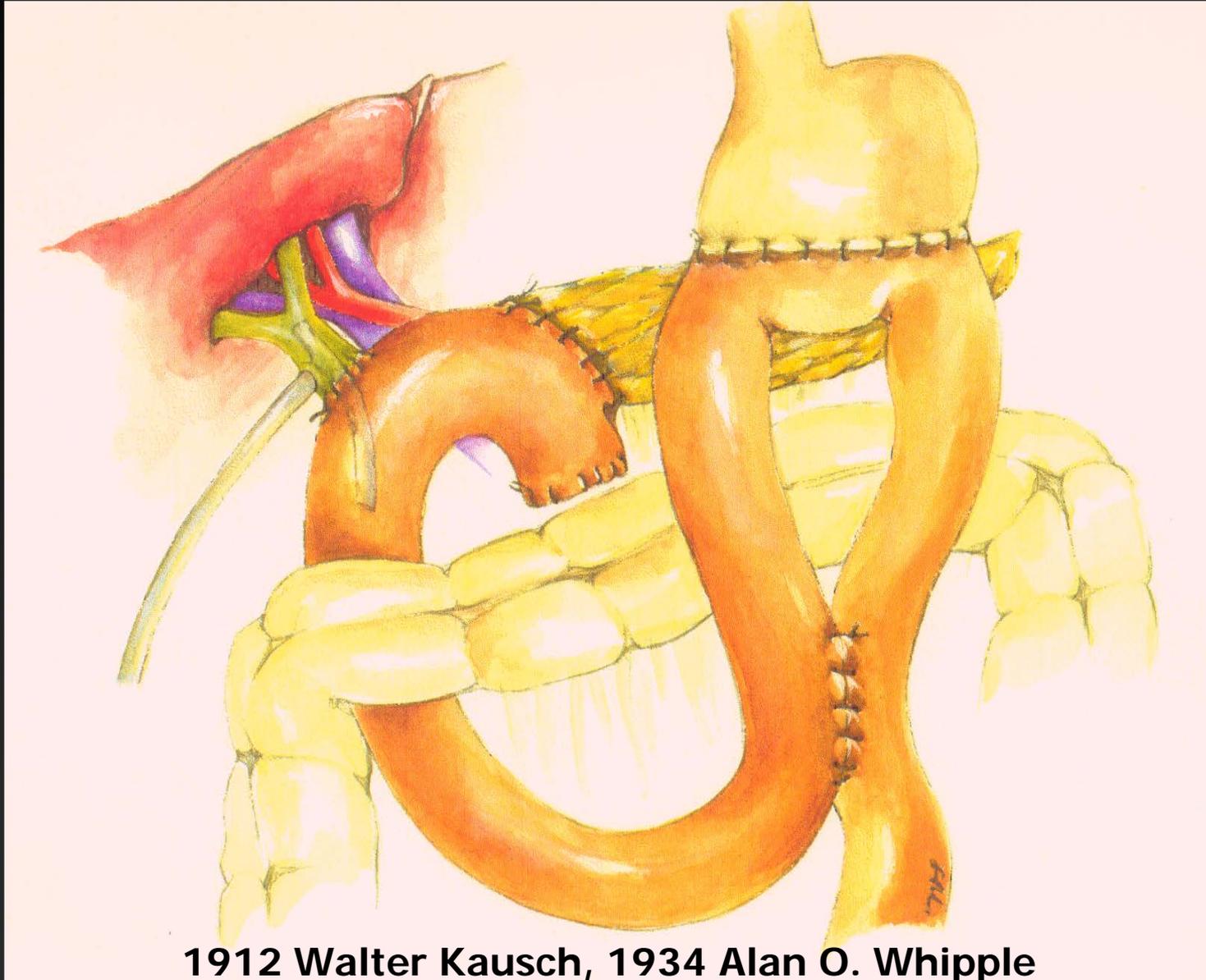
kurativ

- totale Pankreatektomie (1-4 %)
- Linksresektion (ca. 15 %)
- Pankreaskopfresektion (ca. 80 %)
 - klassisch (Kausch-Whipple)
 - pyloruserhaltend

palliativ

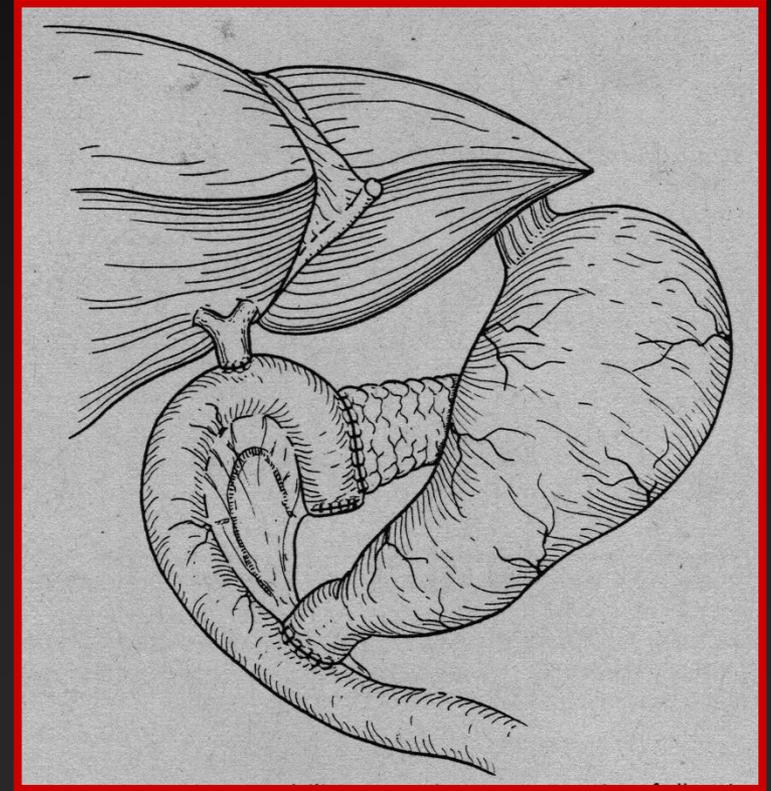
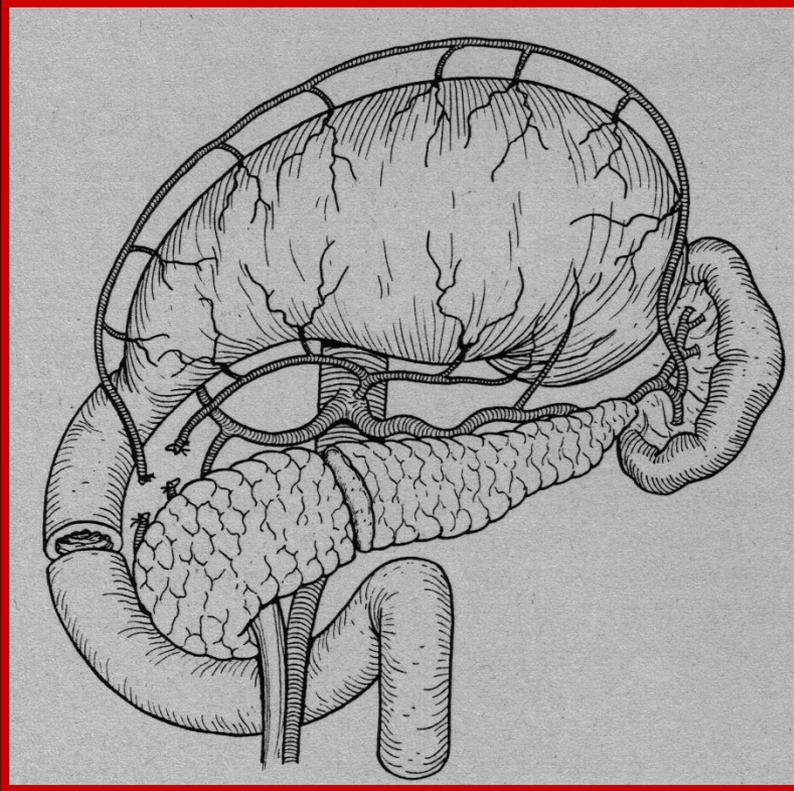
- Gastroenterostomie
- biliodigestive Anastomose
- Doppelbypass
- Ernährungsfistel
- (Resektion)

Rekonstruktion nach Kausch-Whipple-Operation



1912 Walter Kausch, 1934 Alan O. Whipple

Die Pylorus - erhaltende kephale Pankreatoduodenektomie

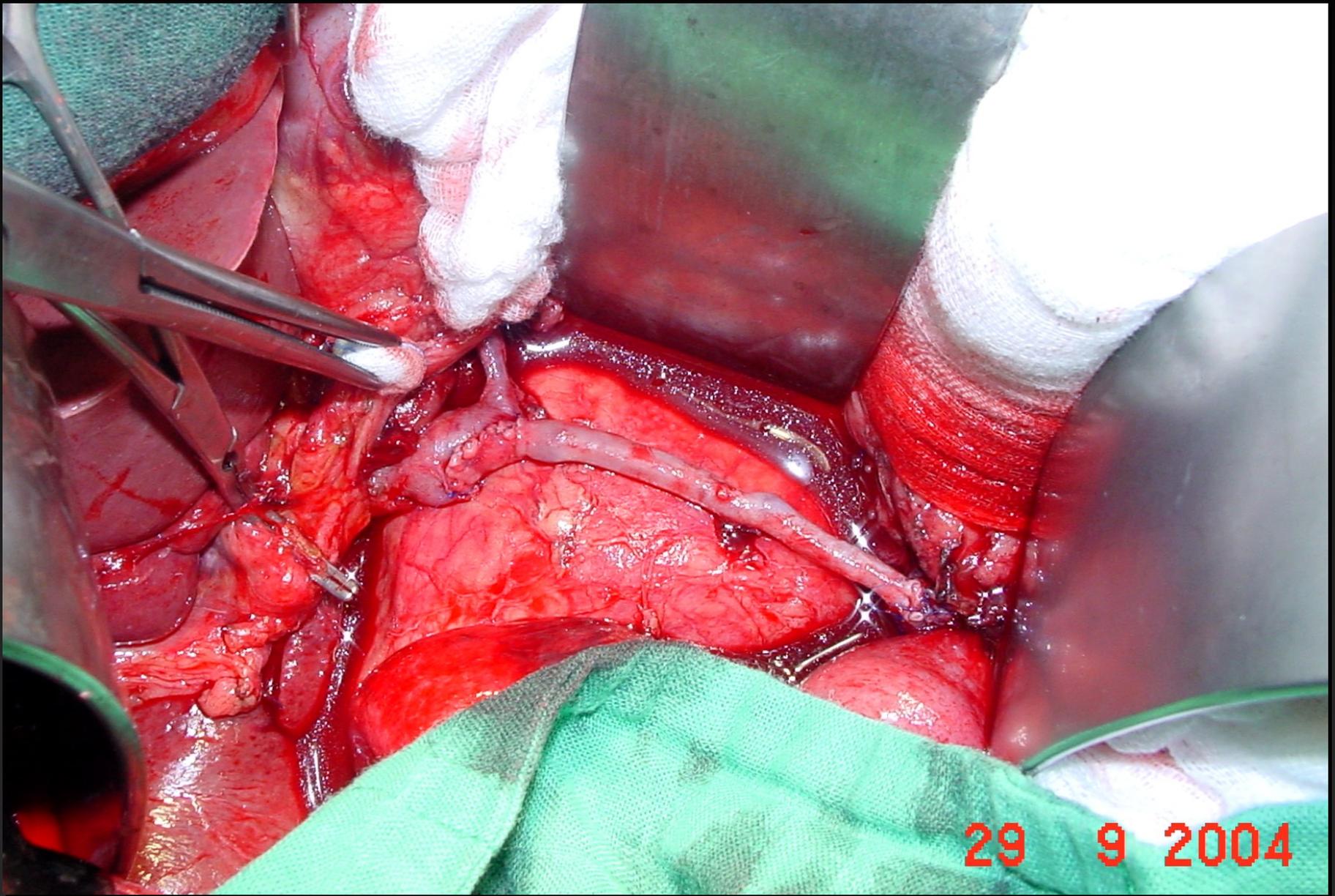


Traverso & Longmire 1978

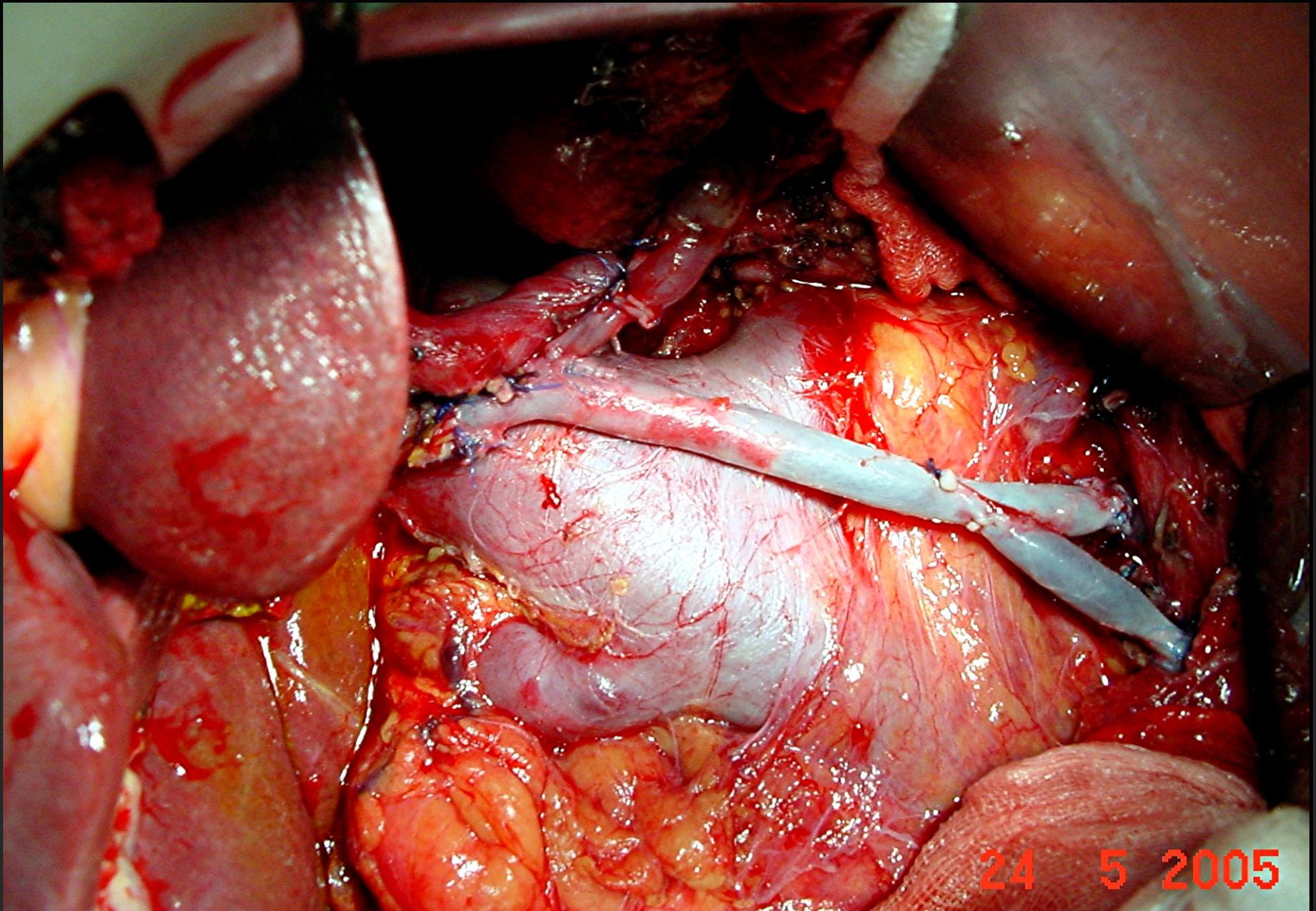
Gleichwertigkeit

(Komplikationen, Lebensqualität, onkol. Verlauf)

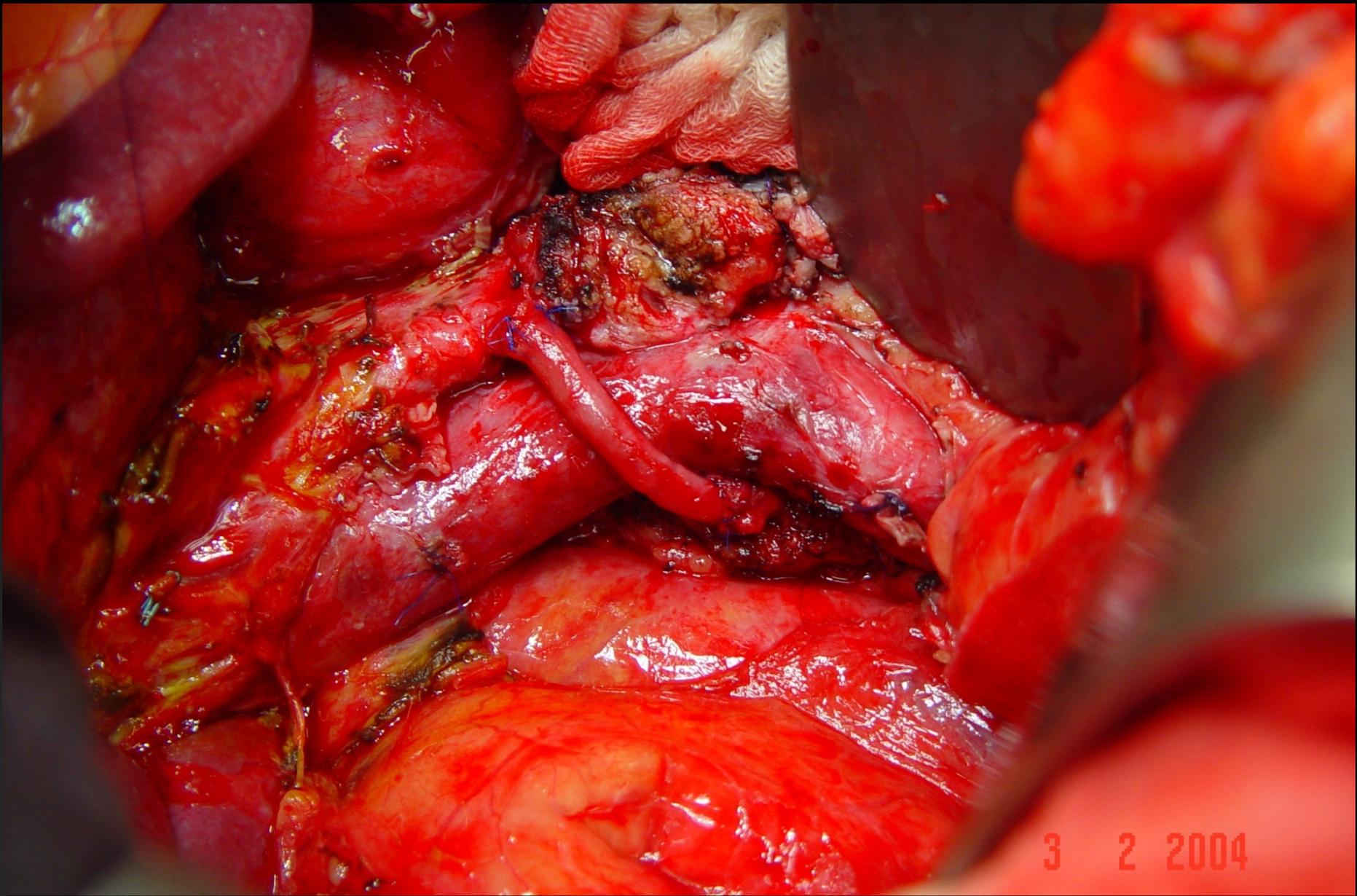
- klassischer Kausch-Whipple vs. Pylorus-Erhalt
- Pancreatojejunostomie vs. Pancreatogastrostomie
- Warren-Cattell vs. Blumgart Anastomose (bei Kopf-Rx)
- Stumpfverschluss mit Stapler vs. Handnaht (bei Links-Rx)



Saphena-Interponat im Bereich der V. mesenterica superior



3 Saphena-Interponate zur Rekonstruktion der Mesenterialvenen



Saphena-Interponat zwischen Aorta und A. hepatica communis

Prognose (medianes Überleben)

unbehandelt:	5,91 Monate (Placebo) ¹
palliative Chemo-Tx:	6,24 Monate (Gemzar + Tarceva) ¹
	6,80 Monate (Gemzar mono) ²
	11,10 Monate (FOLFIRINOX) ²
R0 ohne adjuvante Tx	14,0 Monate ³
R0 + adjuvante RCTx	15,5 Monate ³
R0 + 5-FU/FA adjuvant	23,0 Monate ⁴
R0 + Gemzar adjuvant	23,6 Monate ⁴

5-Jahres-Überleben R0-Resezierter

5 – 15 (35) %

¹Moore MJ et al: J Clin Oncol 2007; 25: 1960-1966 (Tarceva)

²Conroy T et al.: N Engl J Med 2011; 364: 1817-1825 (FOLFIRINOX)

³Neoptolemos JP et al.: Lancet 2001; 358: 1576-1585 (ESPAC 1)

⁴Neoptolemos JP et al.: JAMA 2010; 304: 1073-1081 (ESPAC 3)

Günstige Prognosefaktoren

Table 3. Univariate Survival Analysis of Categorical Variables^a

Factor	No.		Survival Rate, %		Survival, Median (95% CI), mo	HR (95% CI)	Log-Rank χ^2	P Value
	Patients	Deaths	12 mo	24 mo				
Sex								
Men	598	427	78.7	46.4	21.7 (20.3-24.2)	1 [Reference]	3.4	.06
Women	490	326	80.1	51.3	24.9 (22.7-27.5)	0.87 (0.76-1.01)		
Smoking status								
Never	396	271	82.8	52.6	25.5 (22.6-29.2)	1 [Reference]	8.1	.02
Past	399	281	78.3	48.0	22.9 (21.1-25.9)	1.12 (0.95-1.32)		
Present	165	128	75.8	42.0	20.4 (17.6-23.8)	1.36 (1.10-1.67)		
Performance score								
0	371	243	80.7	54.4	25.8 (23.6-28.6)	1 [Reference]	8.5	.02
1	589	418	79.9	47.1	22.6 (21.1-24.9)	1.20 (1.03-1.41)		
2	128	92	72.1	38.2	19.2 (16.9-22.6)	1.37 (1.08-1.74)		
Resection margins								
Negative	704	460	82.8	51.4	24.7 (22.8-26.9)	1 [Reference]	16.3	<.001
Positive	384	293	73.0	43.4	19.9 (17.7-23.0)	1.35 (1.17-1.56)		
Tumor grade								
Well differentiated	147	86	90.7	57.3	27.9 (23.9-36.1)	1 [Reference]	24.2	<.001
Moderately differentiated	663	457	81.7	51.4	24.7 (22.6-26.4)	1.31 (1.04-1.65)		
Poorly differentiated	260	199	66.6	36.5	17.1 (15.3-20.1)	1.79 (1.39-2.31)		
Lymph nodes								
Negative	307	161	86.1	63.1	35.0 (29.4-40.6)	1 [Reference]	52.3	<.001
Positive	778	589	76.7	43.2	21.0 (19.4-22.3)	1.89 (1.59-2.26)		
Tumor stage ^b								
I	104	53	87.0	57.0	32.8 (22.3-∞)	1 [Reference]	31.8	<.001
II	298	186	83.6	58.0	28.1 (24.8-31.7)	1.31 (0.96-1.77)		
III	622	468	76.2	42.9	20.7 (18.8-22.3)	1.88 (1.41-2.50)		
IVa	42	31	73.2	43.2	22.6 (15.1-27.0)	1.75 (1.13-2.73)		
Local invasion								
No	587	397	80.5	51.5	24.8 (22.3-27.1)	1 [Reference]	6.6	.01
Yes	434	326	77.5	44.7	21.8 (19.9-23.8)	1.21 (1.05-1.40)		
Treatment								
Fluorouracil + folinic acid	551	388	78.5	48.1	23.0 (21.1-25.0)	1 [Reference]	0.74	.39
Gemcitabine	537	365	80.1	49.1	23.6 (21.4-26.4)	0.94 (0.81-1.08)		

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

^aReporting where log-rank $P < .10$.

^bInternational Union Against Cancer (fifth ed, 1997) stages III and IVa are both equivalent to American Joint Committee on Cancer (seventh ed, 2010) stage IIB.

NR

AZ

R0

G1

N0

UICC

LI

Kann durch eine neoadjuvante Therapie die Rate von R0-Resektionen erhöht werden?

Curative intent resection in BL and LA patients after neoadjuvant chemotherapy can be achieved with reasonable mortality and morbidity and an encouraging 3-year survival (21.2 %). After neoadjuvant therapy, resection provides a better overall survival for BL compared to LA cancer patients. (Review, n = 45)

Addeo P et al.: *Oncology* 2015; Mar 7 [Epub ahead of print]

Although there is currently no high-level evidence to recommend neoadjuvant therapy for all patients, there are data to suggest that wider application of neoadjuvant therapy may be beneficial. (Review)

Winner M et al.: *Semin Oncol* 2015; 42: 86-97

Various regimens of neoadjuvant therapy are recommended only in the setting of prospective trials at high-volume centers. (ISGPS Consensus)

Bockhorn M et al.: *Surgery* 2014; 155: 977-988

Eine neoadjuvante Therapie sollte derzeit bei Patienten mit resektablem Tumor außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.

S3-Leitlinie, Oktober 2013

Neoadjuvante Therapie: die ersten Studienergebnisse unter Berücksichtigung der neuen NCCN-Definitionen

FOLFIRINOX (5-FU, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin)

n = 40 (BL/LA) vs. 87 primär Operierte, retrospektive Analyse

R0 Resektion = 92 %

signifikant geringere Rate an LK-Metastasen (35 % vs. 79 %)

radiologische Befunde sind nach neoadjuvanter FOLFIRINOX Therapie unzuverlässig

Ferrone CR et al.: *Ann Surg* 2015; 261: 12-17

GTX (Gemcitabine, Docetaxel, Capecitabine): 11 Pat. mit komplexer Veneninfiltration

GTX followed by Gemcitabine + Capecitabine (GX) + radiation therapy (RT):

34 Patienten mit Arterien-Infiltration

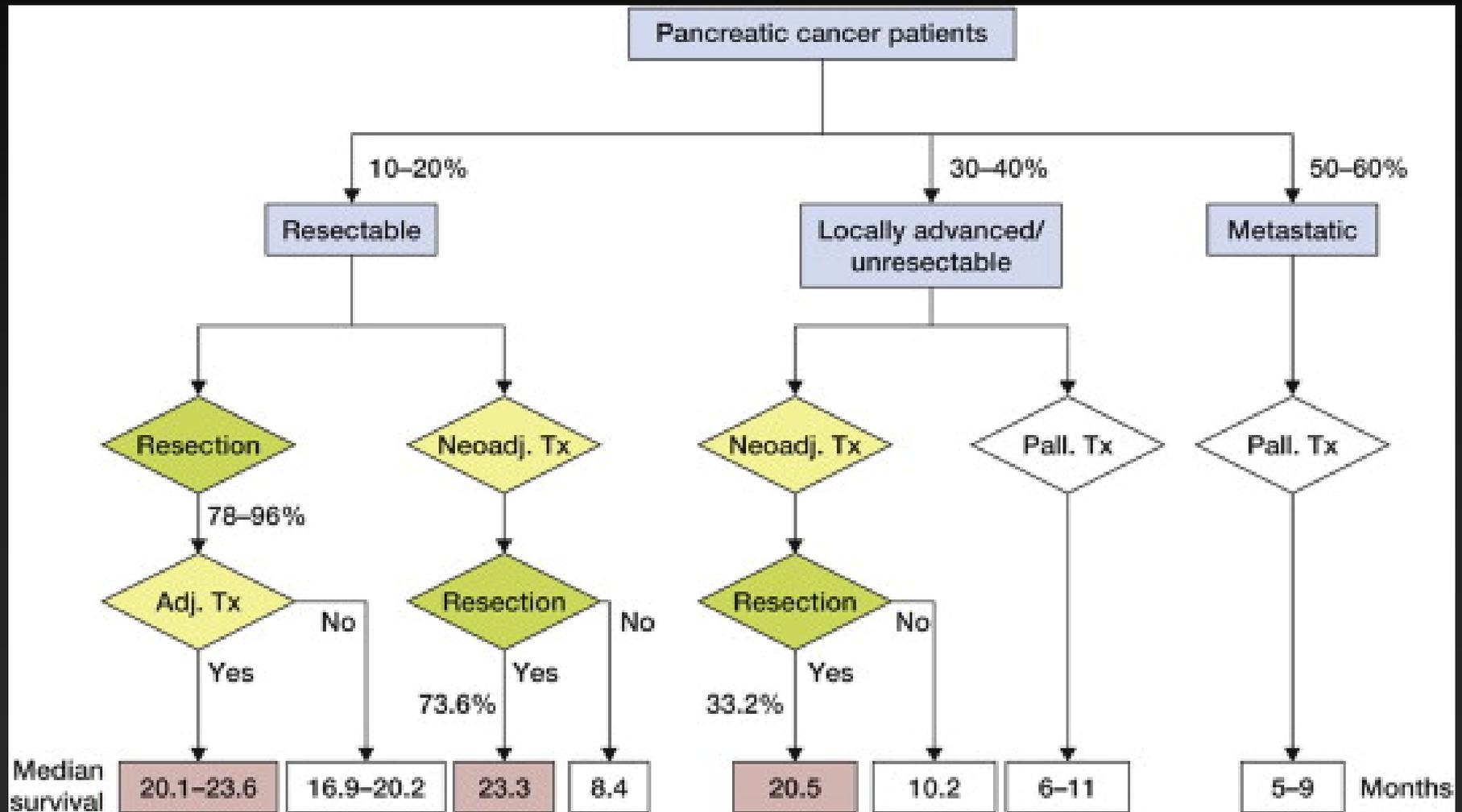
prospektiv, nur LA

8 R0-Resektionen in der GTX-Gruppe (median survival nach 42 Monaten noch offen)

20 R0-Resektionen in der GX/RT-Gruppe (median survival 29 Monate)

Sherman WH et al.: *Cancer* 2015; 121: 673-680

Therapiealgorithmen in Abhängigkeit vom Tumorstadium



Laparoskopische und Roboter-assistierte Resektionen

Alle Standard-Resektionen am Pankreas sind heute auch laparoskopisch oder Roboter-assistiert möglich.

- an Zentren bis zu 10 % aller Pankreasresektionen („infancy“, „underuse“)
- hohe operative Qualität
- adäquate onkologische Langzeit-Ergebnisse
- spezialisierte Operateure
- selektionierte Patienten
- längere Op-Zeiten
- gesundheitliche Risiken für den Chirurgen ?

DeRoij T et al.: J Am Coll Surg 2015; 220: 263-270

Joyce D et al.: World J Gastroenterol 2014; 20: 14726-14732

Ricci C et al.: Hepatobil Pancreat Dis Int 2014; 13: 458-463

Shin SH et al.: J Am Coll Surg 2015; 220; 177-185

Lee SY et al.: J Am Coll Surg 2015; 220: 18-27

Liu Z et al.: World J Gastroenterol 2015 21: 1588-1594

Kang CM et al.: J Hepatobil Pancreat Sci 2015; 22: 202-210

Lokal ablative Therapien

Indikation: LA (bisher 1164 Patienten publiziert)

Zugang: percutan, EUS, intraoperativ

Morbidität bis 25 %

medianes Überleben 12.6 – 25.6 Monate

- RFA (Radiofrequenzablation)
- IRE (irreversible Elektroporation)
- SBRT (stereotactic body radiation therapy)
- HIFU (high-frequency focused ultrasound)
- PDT (photodynamische Therapie)
- MWA (Mikrowellen-Ablation)
- Jod-125 Cryochirurgie

Rombouts SJ et al.: Brit J Surg 2015; 102: 182-193

Moir J et al.: Eur J Surg Oncol 2014; 40: 1598-1604

Pandya GJ, Shelat VG: World J Gastrointest Oncol 2015; 7: 6-11

Pasireotide

EBM (Cochrane Database): routinemäßige Prophylaxe mit Somatostatin oder Somatostatin-Analoga vor allen Pankreasoperationen zu empfehlen (Gurusami et al. 2013)

Auch Pasireotide, ein neueres synthetisches Somatostatin-Analogon, reduzierte im Vergleich zu Placebo die Rate postoperativer Pankreasfisteln und Abszesse.

Das Bemerkenswerte an dieser Studie ist, dass durch die zweimal tägliche s.c. Applikation von 900 µg Pasireotide über 7 Tage (beginnend am Op-Tag, **vor** der Operation) auch die Rate von Grad C-Fisteln reduziert werden konnte.

Pasireotide (Signifor®) ist seit 2012 EU-weit für die Behandlung des M. Cushing zugelassen. Die Therapiekosten für 14 Einzeldosen á 900 µg (wie in der Allen-Studie) belaufen sich auf 1179 € (Listenpreis).

Eine vergleichende Untersuchung zwischen Octreotide und Pasireotide ist bisher noch nicht durchgeführt worden.

ITPN: intraduktale tubulo-papilläre Neoplasie

- initial 10 Fälle (5 m, 5 f), mean age 58 years
- intraduktale Ausbreitung (vergleichbar mit intraduktalem Mamma-Ca.)
- vorwiegend tubulopapilläres Wachstumsmuster
- solide Tumorknoten führen zur Gang-Stenosierung und –Dilatation
- Tumorzellen enthalten kein Mucin
- fast immer high-grade IN, häufig Nekrosen und invasives Wachstum
- IHC positiv für Cytokeratin 7 und/oder 19
- IHC negativ für Trypsin, MUC2, MUC5AC, Fascin
- keine KRAS oder BRAF Mutationen
- Metastasierungspotenzial (insbes. Leber)
- Lokalrezidive nach Resektion
- Prognose scheinbar etwas günstiger als beim duktalem Adeno-Ca.

Fazit

- R0 Resektion anstreben
 - ggf. mit (venösem) Gefäßersatz !
 - ggf. nach neoadjuvanter Therapie ?
(theoretischer Nutzen, präliminäre Daten)
- multimodale Konzepte in der Entwicklung
- Frühdiagnose verbessern
- panta rhei

NCCN Guidelines, Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2014: Criteria Defining Resectability Status

Localized and clearly resectable

- no distant metastases
- no radiographic evidence of SMV or PV distortion
- clear fat planes around the celiac axis, hepatic artery and SMA

Borderline resectable

- no distant metastases
- venous involvement of the SMV or PV with distortion or narrowing of the vein with suitable vessel proximal and distal, allowing for safe resection and replacement
- gastroduodenal artery encasement up to the hepatic artery with either short segment encasement or direct abutment of the hepatic artery, without extension to the celiac axis
- tumor abutment of the SMA not to exceed greater than 180° of the circumference of the vessel wall

Unresectable

- distant metastases
- metastases to lymph nodes beyond the field of resection
- HEAD: >180° SMA encasement, any celiac abutment, unreconstructible SMV/PV occlusion, aortic or inferior vena cava invasion or encasement
- BODY: SMA or celiac encasement >180°, unreconstructible SMV/PV occlusion, aortic invasion
- TAIL: SMA or celiac encasement >180°