Pankreaskarzinome

Gesprächsleiter: Michael H. Schoenberg (München)

Teilnehmer: Markus W. Büchler (Heidelberg) Karel Caca (Ludwigsburg)
Thomas Gaertner (Hildesheim) Thomas Heide (Hildesheim)
Jürgen Hochberger (Hildesheim) Jakob R. Izbicki (Hamburg)
Frank Kullmann (Weiden i.d.OPf) Jürgen Weitz (Heidelberg)
Jens Werner (Heidelberg)

Frage 1. Wann ist ein Pankreaskarzinom primär inoperabel? Welche Kriterien, welche Untersuchungen fordern Sie zur Beurteilung der Inoperabilität? Wie beurteilen Sie die lokale Inoperabilität bei fehlenden Metastasen und fehlender Peritonealkarzinose? Wann ist eine «diagnostische» Laparoskopie sinnvoll?

Büchler/Werner: Ein Pankreaskarzinom ist indikationsbezogen inoperabel bei Vorliegen von Fernmetastasen in z.B. Leber, Lunge oder Peritoneum. Technische Inoperabilität liegt vor bei echter Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior. Als Untersuchung zur Beurteilung der Inoperabilität genügt ein gutes CT von Thorax und Abdomen. Bei vorhandenem qualifiziertem CT ist die Laparoskopie selten (10%) sinnvoll und wird in Heidelberg vor allem bei links lokalisiertem Pankreaskarzinom eingesetzt.

Caca: Ein Pankreaskarzinom gilt als primär inoperabel, wenn durch bildgebende oder weiterführende minimal invasive diagnostische Verfahren eine primäre R0-Resektion nicht möglich erscheint. Hierzu zählen neben dem Ausschluss von Peritonealkarzinose und Fernmetastasen auch die lokale Gefäßinfiltration der Mesenterialwurzel, der Arteria hepatica oder des Truncus coeliacus. Voraussetzung für eine Operationsindikation ist deshalb eine qualifizierte Bildgebung mittels kontrastmittelverstärkter CT oder durch MRT des Abdomens sowie eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax zum Ausschluss pulmonaler Filiae. Hierbei sollte insbesondere die Indikation zur minimal invasiven Laparoskopie großzügig gestellt werden, da eine Peritonealkarzinose und kleinere Leberfiliae mit schnittbildgebenden Verfahren unsicher erfasst werden.

Hochberger/Gaertner/Heide: Inoperabilität besteht in den meisten Fällen bei jeder Form von Aszites mit Malignitäts-

nachweis im Zytospin etc. In Abhängigkeit vom individuellen Befund können eine Infiltration des Vena mesenterica superior als ungünstigster Fall, der A. mesenterica superior oder des Truncus coeliacus (oft intraoperativ Tumor dennoch ablösbar) ein operatives Vorgehen unmöglich machen. Bei gleichwohl eingeschränkter Prognose lässt sich die Pfortader bei Infiltration mitresezieren.

Alter ist per se ohne relevante Komorbidität heute keine Kontraindikation für ein operatives Vorgehen.

Die Indikation zur Laparoskopie besteht für uns bei Grenzbefunden zur Resektabilität in Narkose im OP vor geplanter Laparotomie zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose oder von erkennbaren kleinen Filiae an der Leberoberfläche.

Izbicki: Aus chirurgischer Sicht liegt eine Inoperabilität entweder aus lokalen Gründen (technische Irresektabilität) oder aufgrund einer Fernmetastasierung vor. Lokale Irresektabilität ist z.B. gegeben bei einer Infiltration der A. mesenterica superior oder des Truncus coeliacus. Ersteres kann vorliegen (und bildgebend schwierig bis gar nicht erkennbar sein) beim Uncinatuskarzinom. Zu einer Truncus-coeliacus-Infiltration kommt es beim häufig erst in fortgeschrittenem Zustand diagnostizierten Korpuskarzinom oder bei ausgedehnten Lymphknotenmetastasen am Pankreasoberrand. Zur «Peripherie» hin ist eine Inoperabilität dann gegeben, wenn eine Infiltration der Mesenterialwurzel im Bereich der venösen V.-mesenterica-superior-Zuflüsse vorliegt. Eine alleinige V.-mesenterica-superior/Pfortader-Infiltration hingegen ist keine Kontraindikation für eine Operation in kurativer Intention. Hier haben wir in der Tat die chirurgische Intervention in den vergangenen zwei Dekaden in einem Ausmaß nach vorn entwickelt, dass wir getrost von einem Paradigmenwechsel sprechen können. Mehrere Studien konnten mittlerweile eindrucksvoll aufzeigen, dass ihre En-bloc-Mitresektion mit

nachfolgender angioplastischer Versorgung zumindest in Zentren nicht mit einer erhöhten eingriffsspezifischen Morbidität verbunden ist und das onkologische Ergebnis nahezu identisch mit dem der Standard-Whipple-Operation ist.

Eine histologische Sicherung ist in jedem Fall zu fordern, weil im Falle eines neuroendokrinen Karzinoms im Gegensatz zum Adenokarzinom auch bei einer Fernmetastasierung grundsätzlich ein chirurgisch-kurativer Ansatz gegeben sein kann, gegebenenfalls auch durch sequentielle Operationen. Ebenso sollte die lokale Inoperabilität histologisch gesichert sein, da gerade das Pankreaskarzinom zu einer erheblichen desmoplastischen Umgebungsreaktion im Sinne einer sogenannten Retentionspankreatitis führen kann. Eine in der Schnittbildgebung beschriebene Gefäßummauerung bzw. «Infiltration» kann durchaus Ausdruck einer solchen peritumoralen Reaktion sein. In diesem Zusammenhang hat die Laparoskopie zur Evaluation der lokalen Operabilität eher eine untergeordnete Rolle, da die mesenterikoportale inklusive der arteriellen mesenterialen Gefäßachse hinter dem Pankreas liegt. Sie ist bereits in der «offenen» Chirurgie schwer zugänglich. Nicht selten (ca. 5%) resultiert in solchen Situationen aus einer intraoperativen Fehleinschätzung heraus eine R2-Situation. Noch schwieriger, nach meiner Erfahrung nahezu unmöglich, ist es, beim Vorliegen solcher desmoplastischer Begleitreaktionen laparoskopisch die Frage der lokalen Resektabilität abzuschätzen. Der Stellenwert der diagnostischen Laparoskopie liegt hingegen in der Beurteilung einer vermuteten, aber bildgebend nicht nachgewiesenen Peritonealkarzinose (z.B. beim Nachweis von Aszites, exzessiv erhöhter Tumormarker bei keiner oder nur geringer Cholestase) oder einer Lebermetastasierung. Des Weiteren kann sie dann indiziert sein, wenn z.B. eine Lebermetastasierung bildgebend zwar nachgewiesen, eine histologische Klärung zur Differentialdiagnose eines neuroendokrinen Karzinoms endosonographisch oder perkutan aber nicht möglich ist bzw. zu keiner konklusiven histologischen Diagnose führt.

Kullmann: Es ist anzunehmen, dass aufgrund der demographischen Entwicklung die Anzahl der Patienten im fortgeschrittenen Alter (>75 Jahre) mit Pankreaskarzinom deutlich ansteigen wird. Somit wird dieses Thema uns im klinischen Alltag neben den rein chirurgischen Kriterien der Inoperabilität zunehmend beschäftigen. Verschiedene Daten zeigen, dass das rein chronologische Alter keine Kontraindikation für operative Eingriffe am Pankreas ist, die operativen Ergebnisse sind mit den von jüngeren Patientengruppen durchaus vergleichbar. Entscheidend in diesem Kontext sind allerdings die Komorbiditäten, welche sehr wohl Kontraindikationen für einen großen viszeralchirurgischen Eingriff darstellen können. Im Vordergrund stehen hier insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, da sie für bis zu 30% aller perioperativen Komplikationen und bis zu 50% aller postoperativen Todesfälle verantwortlich sind. Daher ist vor der Entscheidung einer chirurgischen Machbarkeit einer Resektion eine sorg-

fältige präoperative Abklärung und interdisziplinäre Beurteilung der Gesamtkonstellation erforderlich.

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie ist Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom unabhängig von der Lokalisation die Resektion im Gesunden (R0). Trotz Resektion des Tumors unter kurativer Absicht ist die Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom nach wie vor unbefriedigend. Hier liegt eine klare Diskrepanz zwischen dem Urteil der Pathologen und den klinischen Langzeitergebnissen vor. Mögliche Ursachen sind hier die Biologie des Pankreaskarzinoms, aber auch fehlende Standards bei der Aufarbeitung des Resektats und eine fehlerhafte Anwendung der R-Klassifikation. Inzwischen liegen Daten vor, die zeigen, dass die R-Klassifikation möglicherweise bedeutungslos ist. Es erscheint daher dringlichst erforderlich, die Standards der histopathologischen Aufarbeitung zu überprüfen und die R-Klassifikation korrekt anzuwenden.

Aus onkologischer Sicht besteht sicher Konsens, dass die Infiltration der Pfortader kein Ausschluss für eine Resektion darstellt, die Infiltration der V. mesenterica superior lässt zwar seltener eine Resektion im Gesunden zu, sollte jedoch im Rahmen einer Pankreasresektion durchgeführt werden, wenn dadurch eine R0-Resektion möglich ist, zumal die Morbidität und Mortalität des Eingriffs mit der von Patienten ohne Pfortader- bzw. V.-mesenterica-superior-Resektion und entsprechendem Krankheitsstadium vergleichbar ist. Die Infiltration des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior erlaubt dagegen fast nie eine Resektion im Gesunden. Auch wenn eine technische Resektion hier möglich scheint, ist diese als experimentell anzusehen und ist hinsichtlich der onkologischen Sinnhaftigkeit als fragwürdig anzusehen. Die Infiltration von Nachbarorganen stellt primär kein Hindernis für eine Resektion des Primarius dar.

Das Arbeitspferd der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik ist die Multidetektor-CT. Hier ist jedoch auf eine adäquate Technik zu achten, die bedauerlicherweise in der klinischen Routine nicht immer gegeben ist. Die CT sollte als Multidetektor-CT mit einem zumindest biphasischen Kontrastmittelprotokoll durchgeführt werden. Die Schichtdicke sollte ≤ 3 mm betragen; manche Zentren bevorzugen eine Seitenlagerung des Patienten bei der Darstellung des Pankreas.

Die Staging-Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen. Einen hohen Stellenwert scheint sie in der Diagnostik der intraperitonealen Metastasierung zu haben. Es liegen Daten vor, dass in bis zu einem Drittel der Patienten nach Laparoskopie eine kurative Resektion ausgeschlossen werden kann. Somit sollte die Laparoskopie zumindest dann erwogen werden, wenn sich minimale Zeichen von freier Flüssigkeit oder exzessiv erhöhte CA-19-9-Werte in dem primären diagnostischen Algorithmus ergeben.

Weitz: Bei der Frage der Inoperabilität gilt es zunächst zwischen der lokal-technischen Inoperabilität und der aufgrund einer Fernmetastasierung zu unterscheiden. Eine Resektion

des Primärtumors beim Vorliegen von Fernmetastasen ist grundsätzlich nicht sinnvoll, auch wenn in begründeten Einzelfällen hiervon abgewichen werden kann. Eine qualitativ gut durchgeführte CT in arterieller und portalvenöser Phase reicht bezüglich der Diagnostik aus. Wird die Entscheidung gefällt, keine Exploration durchzuführen, sollte eine histologische Sicherung des Tumors durch eine perkutane Biopsie angestrebt werden.

Die Einschätzung der lokalen Inoperabilität ist erheblich von der Erfahrung des Chirurgen abhängig, häufig wird auch zwischen lokal inoperabel und «nicht optimal resektabel» (borderline resectability) unterschieden. Nach einem Vorschlag des M.D. Anderson Cancer Center fallen in die letzte Gruppe Patienten mit einer kurzstreckigen Infiltration der Arteria hepatica, einem Tumorkontakt mit der A. mesenterica superior, der weniger als die halbe Zirkumferenz der Arterie ausmacht, sowie eine kurzstreckige Infiltration bzw. ein Verschluss der Vena portae bzw. der V. mesenterica superior mit der grundsätzlichen technischen Möglichkeit der Resektion und Rekonstruktion. Ausgedehntere Gefäßinfiltrationen werden nach dieser Klassifikation dagegen als «Locally advanced»-Tumoren klassifiziert und als irresektabel eingestuft.

Im eigenen Vorgehen erfüllt eine Infiltration der Pfortader bzw. der V. mesenterica superior dagegen praktisch nie das Kriterium der Irresektabilität, vorausgesetzt zentral und insbesondere auch distal des Tumors findet sich ein anschlussfähiges Gefäß. Auch ein kurzstreckiger Kontakt des Tumors zur Leberarterie bzw. zur A. mesenterica superior erfüllt nach unseren Kriterien nicht das Kriterium der Irresektabilität, da intraoperativ häufig die Gefäßwand nicht infiltriert ist. Eine komplette Ummauerung der arteriellen Strombahn wird dagegen nur in gut ausgewählten Einzelfällen mit dem Ziel einer Resektion und arteriellen Rekonstruktion einer Operation zugeführt.

Eine diagnostische Laparoskopie wird im eigenen Vorgehen aufgrund der hohen Qualität der Schnittbildgebung und der Möglichkeit der interventionellen Radiologie zur Biopsie zunehmend seltener durchgeführt. Eine relativ häufige Indikation ist noch das Pankreasschwanzkarzinom mit fraglichem Aszites oder stark erhöhtem Tumormarker (CA 19-9).

Frage 2. Bei welchen Patienten sollten Gallengangs- und Duodenalstenosen in der palliativen Situation interventionell, bei welchen Patienten operativ versorgt werden? Welche Kriterien sind bei der Entscheidung wichtig?

Büchler/Werner: Bei Verschlussikterus sollte eine biliodigestive Anastomose immer dann angelegt werden, wenn das Abdomen im Rahmen einer Exploration offen ist und die Nichtresektabilität des Tumors festgestellt wurde. Bei rein palliativer Indikation ist die alleinige biliodigestive Anastomose sehr

selten sinnvoll, da der Stent ähnliche Ergebnisse bringt. Bei Ikterus und Duodenalstenose ist der Doppel-Bypass auch in palliativer Indikation sinnvoll.

Caca: Vor dem Hintergrund, dass bei den betroffenen Patienten aufgrund der häufig weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung die mediane Überlebenszeit oft nur wenige Wochen beträgt, sollte aufgrund der kürzeren Krankenhausverweildauer, dem frühzeitigeren Beginn der Wiederaufnahme der enteralen Ernährung und der geringeren Kosten bei vergleichbarer Erfolgsrate primär immer eine endoskopische Intervention bevorzugt werden. Eine Ausnahme ergibt sich, wenn bei vermeintlicher Resektabilität dann intraoperativ eine R2-Situation konstatiert werden muss. In dieser Situation kann bei drohender oder manifester gastroduodenalen Obstruktion die sich unmittelbar anschließende Bypass-Operation sinnvoll sein.

Hochberger/Gaertner/Heide: Gallengangstenosen sollten grundsätzlich großzügig interventionell, bevorzugt mit Metallstents, behandelt werden, da die Erfolgsrate groß, das Interventionsrisiko und der Aufwand hingegen klein sind. Keine primär operative Indikation zur Palliation im Gallengang mehr. Enteralstenting sehen wir nach initialer Euphorie eher zurückhaltend. Bei fehlendem Aszites und gutem Allgemeinzustand bevorzugen wir eine chirurgische Gastroenterostomie. Bei Multimorbidität oder geringem Aszites führen wir enterales und Gallengang(-Doppel)-Stenting in Kombination durch. Bei Peritonealkarzinose und Erbrechen bevorzugen wir eher Port und Ablauf-PEG bei erhöhtem Risiko der Aszites-/Katheter-Infektion.

Izbicki: Ist bereits präoperativ eine Fernmetastasierung gesichert und liegt keine Gallengangsobstruktion (klinisch und bildtechnisch) und Magenausgangstenose vor, so sollte der Patient unverzüglich einer Chemotherapie zugeführt werden. Sollte es dann unter der Chemotherapie zu einer obstruktionsbedingten Cholestase kommen, kann, um die Therapie nicht zu unterbrechen, eine endoskopische Drainage versucht werden. Bei Auftreten einer Magenausgangssymptomatik sollte in Abhängigkeit von Gesamtprognose und Operabilität eher eine Gastroenterostomie versucht werden. Duodenalstents sind doch mit einer erheblichen Morbidität behaftet. Befinden sich die Patienten in einem noch akzeptablen Gesamtzustand, befürworten wir daher chirurgische Bypass-Verfahren gegenüber Duodenalstents.

Grundsätzlich anders stellt sich die Frage, wenn erst intraoperativ eine Fernmetastasierung oder lokale Inoperabilität festgestellt wird. Ist in solchen Situationen vom intraoperativen Befund her eine baldige Ductus-hepatocholedochus(DHC)-Obstruktion zu erwarten, so favorisieren wir eine Bypass-Operation (Gastroenteroanastomose und biliodigestive Anastomose). Bei unauffälligem Verlauf können diese Patienten innerhalb von 2 Wochen einer Chemotherapie zugeführt werden.

Kullmann: Die tumorbedingte Cholestase ist ein klinisch relevantes Symptom, die bei Patienten mit Pankreaskopfkarcinom eine palliative Therapie notwendig macht. Das Fazit einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2006, dass die Anlage selbstexpandierender Metallstents die Therapieoption der Wahl ist, hat sich bis zum heutigen Tag nicht verändert. Im Falle eines sehr schlechten Performancestatus des Patienten kann alternativ auch eine Plastikstentanlage in den Ductus choledochus erfolgen. Transpapilläres oder perkutanes Stenting ist im Allgemeinen mit geringeren Frühkomplikationen verbunden, wohingegen ein chirurgisches Vorgehen eine geringere Rate an Spätkomplikationen aufweist. Theoretisch wäre daher ein chirurgisches Vorgehen als Langzeitoption denkbar, jedoch scheint dies aufgrund der sehr limitierten Überlebenszeiten in der palliativen Situation für die absolute Mehrheit der Patienten nicht in Frage zu kommen.

Bei einer tumorbedingten Obstruktion im Duodenum stehen grundsätzlich zwei palliative Therapieverfahren zur Verfügung, zum einen die endoskopische Stenteinlage und zum anderen die chirurgische Gastroenterostomie. Wird intraoperativ eine Irresektabilität diagnostiziert, so erscheint nach aktuellem Wissensstand die Anlage einer prophylaktischen Gastroenterostomie sinnvoll.

In der primär rein palliativen Situation muss das Vorgehen an dem jeweiligen Patienten ausgerichtet werden. Die Datenlage hinsichtlich der beiden Verfahren ist äußerst dürftig. Dominierend finden sich in der Literatur monozentrische Sammelkasuistiken. Die sogenannte Sustent-Studie bei Patienten mit Magenausgangsstenose (hauptsächlich Pankreaskarzinom) verglich 18 Patienten mit Gastrojejunostomie und 21 Patienten mit Stenteinlage. Die Patienten mit Stenteinlage zeigten eine schnellere Nahrungsaufnahme, wohingegen die Langzeitverbesserung der Nahrungsaufnahme bei der Gastrojejunostomie besser war. Betrachtet man die Stentokklusion als Majorkomplikation, so zeigte sich bei den Patienten mit Stenteinlage eine höhere Komplikationsrate. Aus solchen Daten lassen sich sicherlich keine allgemeinen Empfehlungen ableiten. Hier wird bis auf Weiteres die Individualentscheidung unter Berücksichtigung der jeweiligen klinischen Gesamtsituation des Patienten im Vordergrund stehen müssen.

Weitz: Ganz generell kann bezüglich dieser Frage festgestellt werden, dass interventionelle Verfahren gegenüber operativen Maßnahmen den Vorzug der geringeren initialen Invasivität bei allerdings höherer Reinterventionsrate im Langzeitverlauf aufweisen. In einzelnen Studien war beispielsweise die Rate einer erneuten Intervention beim nichtoperativen Vorgehen siebenmal so hoch wie beim chirurgischen Vorgehen, mit einer entsprechenden längeren Gesamtkrankenhausverweildauer. Es gilt also immer die individuelle Situation des Patienten zu betrachten. Der typische Pankreaskarzinompatient mit einer kurzen Lebensdauer in der palliativen Situation wird sicherlich eher von einem nichtoperativen Vorgehen profitieren, in Einzelfällen sollte dagegen durchaus über die

chirurgische Option mit dem Patienten gesprochen werden. Anders ist die Situation, wenn erst intraoperativ die palliative Situation diagnostiziert wird. Bei bestehendem Ikterus bzw. einer Magenausgangsstenose wird im eigenen Vorgehen ein Doppel-Bypass angelegt. Bezüglich asymptomatischer Patienten liegen Daten aus zwei randomisierten Studien vor, die zeigen, dass ein prophylaktischer Bypass mit einer geringeren Rate einer späteren Magenausgangsstenose assoziiert ist. Im eigenen Vorgehen machen wir die Entscheidung von der individuellen Situation des Patienten abhängig und legen bei einer ausgedehnten Tumorlast bzw. negativen prognostischen Faktoren des Patienten eher keinen Bypass an, bei längerer erwarteter Lebensdauer dagegen schon.

Frage 3. Welche «best supportive therapy» empfehlen oder initiieren Sie neben der (Radio-)Chemotherapie?

Büchler/Werner: Radiochemotherapie ist per se keine «best supportive therapy», sondern echte Therapie. «Best supportive therapy» ist für das Endstadium des Pankreaskarzinoms angebracht und besteht aus Schmerz- und Ernährungstherapie.

Caca: Schmerztherapie, ernährungsmedizinische Betreuung mit gegebenenfalls enteraler Optimierung oder parenteral-supportiver Ernährung bis hin zur totalparenteralen Ernährung sowie begleitende psychoonkologische Betreuung.

Hochberger/Gaertner/Heide: Optimierung von Schmerz- und Ernährungstherapie (enteral, gegebenenfalls parenteral). Gemcitabin als Chemotherapeutikum hat bekanntermaßen vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt.

Izbicki: Im Vordergrund stehen Schmerzfreiheit, Sicherstellung ausreichender Kalorienzufuhr und die Behandlung eines sich nicht selten einstellenden Diabetes mellitus. Diese Aspekte sind auch für den zügigen Beginn der Chemotherapie vorrangig. Dies erfordert ein hohes Maß an gelebter Interdisziplinarität. Eine enge Zusammenarbeit zwischen auf diesem Gebiet erfahrenen Schmerztherapeuten, Diätberatern und gegebenenfalls Endokrinologen ist daher von zentraler Bedeutung.

Kullmann: Für die Diagnostik und Therapie von Schmerzen beim Pankreaskarzinom gelten die allgemeinen Regeln der Tumorschmerztherapie. Das WHO-Stufenschema ist zur medikamentösen Schmerztherapie geeignet und muss nicht spezifisch modifiziert werden. Eine Besonderheit beim Pankreaskarzinom ist die Tatsache, dass Schmerzen beim Pankreaskarzinom von der Nahrungsaufnahme abhängig sein können, so dass hier vermehrt Durchbruchschmerzen auftreten können. Das Behandlungsschema ist daher entsprechend durch beispielsweise schnell wirksame Opiate zu adaptieren. Auch haben invasive neuroablativ Verfahren einen Stellenwert.

Hier ist insbesondere die Coeliacus-Blockade zu nennen. Möglicherweise verbessert die Plexus-Blockade die Schmerzreduktion im Vergleich zur systemischen Therapie allein. Ausreichende Daten zum optimalen Zeitpunkt einer Coeliacus-Blockade liegen nicht vor. Ähnliches gilt für die optimale technische Durchführung. Vergleichende Studien, die die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Techniken (CT, Fluoroskopie, Ultraschall, endosonographischer Ultraschall) beschreiben, existieren nicht. Wir bevorzugen die endosonographisch gestützte Coeliacus-Blockade. Die Indikation für eine Radiotherapie mit dem alleinigen Ziel einer Schmerztherapie bildet beim Pankreaskarzinom eher die Ausnahme.

Für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. Es sollte jedoch bei Patienten mit malignem Pankreaskarzinom aufgrund des progredienten Gewichtsverlusts auf eine energetisch ausreichende Nahrungszufuhr geachtet werden. Diese kann bei nicht ausreichender spontaner Nahrungsaufnahme um eine ergänzende oder totale parenterale Ernährung erweitert werden. Bei Patienten mit lang dauernder Pankreasgangobstruktion oder Pankreatektomie müssen dringlichst die Konsequenzen einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz beachtet werden. Hier ist bei der Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz auf eine ausreichende Gabe der Pankreasenzyme zu jeder Mahlzeit zu achten.

Weitz: Die «best supportive therapy» setzt sich im Wesentlichen aus den Komponenten optimale Schmerztherapie, frühe Ernährungstherapie bei Kachexie, körperliches Bewegungstraining und psychoonkologische Unterstützung bei Bedarf zusammen. Ganz wichtig ist die Einbindung des Patienten und seiner Angehörigen in die Planung der supportiven Maßnahmen.

Frage 4. Welchen Stellenwert hat die neoadjuvante Therapie in Ihrer Klinik und bei welchen Patienten wird sie angewandt?

Büchler/Werner: Bei lokal technisch inoperablen Patienten (echte Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior) wird die neoadjuvante Radiochemotherapie standardmäßig zum Downstaging eingesetzt.

Caca: Die neoadjuvante Therapie hat nach aktueller Studienlage außerhalb von Studien keinen Stellenwert in der Behandlung von Pankreaskarzinomen.

Hochberger/Gaertner/Heide: Im Einzelfalle besteht die Möglichkeit, verschiedenen Studien sind hier jedoch aktuell widersprüchlich und die Situation ist noch offen. Routinemäßig besteht keine Indikation.

Izbicki: Derzeit spielt die neoadjuvante Radiochemotherapie

beim Pankreaskarzinom weder bei uns noch in anderen großen europäischen Zentren eine relevante Rolle. Grundsätzlich erleben wir in dieser Frage eine Art von europäisch-amerikanischer «Wasserscheide», d.h. die Frage, wie man behandelt wird, hängt nicht von der «Evidenzlage» ab, sondern mehr davon, ob man diesseits oder jenseits des Atlantiks lebt. Viele amerikanische Kliniken, namentlich die M.D. Anderson-Klinik, führen neoadjuvante Regime durch – ohne dass prospektive Studien irgendeinen Vorteil neoadjuvanter Therapieregime nachgewiesen hätten. Kontrolliert-randomisierte Studien zu dieser Frage liegen ohnehin nicht vor.

Dennoch sind solche Studien unter zweierlei Aspekten mehr als überfällig. Erstens haben wir es beim Pankreaskarzinom mit einer Erkrankung zu tun, die auch beim Vorliegen einer potentiell-kurativ resektablen Situation mit einer hohen Wahrscheinlichkeit bereits okkult metastasiert hat. Beleg hierfür ist das mediane rezidivfreie Überleben von nur ca. 10 Monaten auch nach kurativer Resektion. Zweitens führt entgegen althergebrachter Annahmen auch die «kurative» Operation nach mehreren übereinstimmenden Studien der vergangenen 5 Jahre regelmäßig in etwa 60–75% zu einer nicht-kurativen R1-Situation. Bei anderen soliden Tumoren, bei denen aufgrund der präoperativen Tumorausdehnung eine primäre Operation mit hoher Wahrscheinlichkeit in eine R1-Situation führen wird, sind neoadjuvante (Radio-)Chemotherapieregime etabliert. Dies gilt z.B. für das Magenkarzinom, das Rektumkarzinom, das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom etc. Ausgerechnet beim Pankreaskarzinom mit der höchsten R1-Rate von ca. 70% (ausgenommen allenfalls das anaplastische Schilddrüsenkarzinom) tun wir dies nicht. Daher sind kontrolliert-randomisierte Studien zum Stellenwert einer neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom zwingend erforderlich.

Kullmann: Die aktuelle Leitlinie formuliert: «Eine neoadjuvante Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie ist derzeit beim Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht indiziert». Eine Umfrage der Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie und der chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie zeigte, dass in 75% der Fälle in Deutschland auch so vorgegangen wird. Nur in 3% wurde die neoadjuvante Therapie bereits als Standard bezeichnet, in weiteren 18% der Fälle wurde ein individuelles Vorgehen angegeben. Fakt ist, dass die aktuelle Datenlage eine neoadjuvante Radiochemotherapie nicht rechtfertigt. Datenbankabfragen, z.B. aus der SEER-Datenbank, die einen klaren Überlebensvorteil für neoadjuvant behandelte Patienten zeigen, sind sicherlich keine Evidenzgrundlage für eine solche Therapieform. Eine Studie aus der Universität Erlangen überprüft diesen Ansatz in einer nun schon seit Jahren laufenden, insgesamt schlecht rekrutierenden Studie. Die Studie wird von der chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie, der Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie und der Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie der deutschen Krebsgesellschaft getragen.

Weitz: Bezüglich der neoadjuvanten Therapie müssen drei grundsätzliche Szenarien unterschieden werden: der gut resektable Patient, der «nicht optimal resektabel» Patient und der irresektable Patient. Leider existieren für alle drei Situationen keine ausreichenden Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien. Im eigenen Vorgehen werden als resektabel eingeschätzte Patienten primär exploriert; nach einer Tumorsektion wird außerhalb von Studien entsprechend den Leitlinien eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie wird bei den Patienten eingesetzt, bei denen der Tumor als primär irresektabel eingeschätzt wurde oder bei dem durch ein Downsizing des Tumors eine Verbesserung der Resektabilität zu erwarten ist.

Frage 5. Wenn Metastasen zufällig bei der Operation eines Pankreaskarzinoms entdeckt werden, wie ist Ihr weiteres Vorgehen: Resektion vom Pankreaskarzinom und Lebermetastasen, Bypass-Operation oder den Eingriff als Probeparotomie beenden?

Büchler/Werner: In der Regel wird der Eingriff mit einer Bypass-Operation oder Probeparotomie beendet. Bei jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand und technisch einfacher Entfernung des Primärtumors werden bis zu drei Lebermetastasen gleichzeitig mit entfernt.

Caca: Zeigen sich bei Staginguntersuchungen oder intraoperativ Metastasen eines Pankreaskarzinoms, so ist von einer generalisierten Tumorerkrankung und damit von einer palliativen Behandlungssituation auszugehen. Hierbei besitzt die Metastasenchirurgie im Gegensatz zu beispielsweise kolorektalen Karzinomen nach aktuellem Erkenntnisstand keinen Stellenwert. Im seltenen Einzelfall kann intraoperativ, vor allem bei lokaler minimaler Infiltration beispielsweise in die Leber oder isolierter oberflächlicher Metastase, eine Metastasenresektion mit kurativer Zielsetzung in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn die Metastase erst nach Beginn der Pankreasresektion entdeckt wird. Dies ist aber eine absolute Ausnahme-situation, welche auch gut begründet werden muss. Bei drohender gastroduodenaler Obstruktion ist es in dieser Situation und zu diesem Zeitpunkt sicherlich sinnvoll, wie bereits oben erwähnt, die Bypass-Operation durchzuführen.

Hochberger/Gaertner/Heide: Da lediglich etwa 20–25% aller Patienten eine Duodenalstenose im Verlauf der Erkrankung entwickeln und eine endoskopisch-interventionelle Versorgung der Gallenwegsdrainage optimal ist, beenden wir den Eingriff üblicherweise explorativ. Eine gleichzeitige Resektion von Karzinom und Metastasen ist technisch durchführbar, bringt jedoch keinen sicheren Gewinn.

Izbicki: Grundsätzlich handelt es sich beim Vorliegen von Lebermetastasen um eine palliative Situation. Dementsprechend

hat sich das chirurgische Vorgehen ausschließlich an palliativen Gesichtspunkten auszurichten. Technisch Machbares ist hierbei nicht immer das für den individuellen Patienten sinnvollste. Die anfängliche Euphorie, die zumindest teilweise gegenüber der sogenannten palliativen Whipple-Operation geherrscht hat, ist inzwischen einer zurückhaltenderen Einstellung gewichen. Wesentlich sind eine ausgewogene Würdigung allgemeiner, tumorspezifischer und psychoonkologischer Aspekte. Zu den allgemeinen Aspekten zählen Lebensalter, Komorbidität, Allgemeinzustand etc. Als tumorspezifisch sind Anzahl, Größe und Lage der Metastasen wie auch die Frage einer In-toto-Resektabilität des Primärtumors zu werten. Eine intentional intraläsionale Resektion ist sicher nicht vertretbar. Unter diesem Gesichtspunkt ist auch die Beurteilung der Pankreastextur einzuordnen. Absehbar hochgradig komplikationsträchtige Hochrisikoanastomosen beim sehr «weichen» Pankreas sind gerade in solchen Palliativsituationen ethisch kaum vertretbar. Schließlich ist der mutmaßliche, möglicherweise sogar geäußerte Patientenwunsch ein wesentlicher Aspekt, den es zu beachten gilt. Die Frage, ob, wenn die kritische Würdigung dieser Aspekte zum Entschluss einer palliativen Resektion führt, eine Lebermetastase mit entfernt werden sollte, lässt sich derzeit nicht beantworten. Eine «Wenn schon, denn schon»-Haltung ist jedenfalls sicher nicht angebracht.

Unserer Erfahrung nach hat die Bypass-Operation keine Aufschiebung des zeitlichen Beginns der Chemotherapie zur Folge. Insofern nehmen wir in aller Regel die Anlage einer Gastroenterostomie und bei Vorliegen oder drohenden DHC-Obstruktion wird der Eingriff mittels einer biliodigestiven Anastomose als eine Bypass-Operation komplettiert.

Kullmann: Hier sind die Empfehlungen innerhalb der S3-Leitlinien äußerst weich formuliert («im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion trotz gegebener Resektabilität im Regelfall unterbleiben»). Vereinzelt Fallserien zeigen bei gleicher Morbidität und Mortalität gleiche Überlebensraten für resezierte M0- und M1-Patienten. Allerdings fehlen unverändert prospektiv randomisierte Studien, die ein solches Vorgehen (Resektion des Primarius und Resektion der Fernmetastase) rechtfertigen. Ein Tun, weil man es tun kann, ist nach heutigem Wissensstand abzulehnen.

Weitz: Im Allgemeinen wird beim dukalen Adenokarzinom des Pankreas eine Resektion des Primärtumors in der metastasierten Situation nicht empfohlen. Auch die Resektion von Fernmetastasen erscheint nach den vorliegenden Daten und der Kenntnis der Tumorbiologie des Pankreaskarzinoms nicht sinnvoll. Naturgemäß gibt es immer Einzelfälle, bei denen man sich dann doch zur Resektion entschließt. Bei einer kleinen Zahl von Patienten, bei denen eine kombinierte Resektion des Primärtumors und einzelner gut resektabler Lebermetastasen durchgeführt wurde, lag das mediane Überleben

im eigenen Krankengut bei etwa 12 Monaten. Unklar bleibt, ob die Resektion das Überleben dieser Patienten verlängert hat oder es sich hier um Selektionseffekte handelt. Bezüglich der Frage der Bypass-Operation siehe Frage 2.

Frage 6. Wie ist Ihr weiteres Vorgehen, wenn sich nach kurativ operiertem Pankreaskarzinom innerhalb eines Jahres ein Lokalrezidiv ohne weitere Tumormanifestation findet?

Büchler/Werner: Erneute Laparotomie, wenn das Lokalrezidiv resektabel (CT) erscheint, dann Kombination mit intraoperativer Radiotherapie.

Caca: Einleitung einer palliativen Chemotherapie.

Hochberger/Gaertner/Heide: Palliative Chemotherapie. Bei Lokalbefund und M0-Situation: Gemcitabin. Bei Lokalrezidiv und Leberfilia oder allgemein M1: Hier ist der Einsatz von Erlotinib zu diskutieren mit einem Zuwachs an Lebenszeit von wenigen Wochen. Sofern nach 8 Wochen hier kein Rash (Exanthem) als Nebenwirkung eintritt, ist auch die Therapie meist nicht von Erfolg gekrönt und es wird allein Gemcitabin fortgeführt.

Izbicki: Für eine Resektion des Lokalrezidivs gibt es derzeit keinerlei Daten. Insbesondere wenn dieses unter laufender Chemotherapie entstanden ist, ist eine Resektion obsolet. Bei jungen Patienten kann im Einzelfall im interdisziplinären Konsensus der Entscheid zur Exploration und gegebenenfalls Resektion gestellt werden. Hierbei handelt es sich immer um Einzelfallentscheidungen.

Kullmann: Ein alleiniges Lokalrezidiv innerhalb 1 Jahres nach einem kurativ operierten Pankreaskarzinom ist insgesamt ein eher selteneres Rezidivmuster. Hierfür finden sich Angaben in der Literatur um die 15–20%. Die Mehrzahl der Patienten fallen durch eine systemische Metastasierung, insbesondere Lebermetastasen, auf. Das Zeitfenster von 1 Jahr lässt einen die Beurteilung eines R0-Status sicherlich kritisch hinterfragen. Eine generelle Therapiestrategie ist in dieser Situation sicherlich nicht vorzugeben. Hier würden im Tumor Board unterschiedliche Faktoren herangezogen werden – z.B.: «Hat der Patient eine adjuvante Chemotherapie erhalten?» «Wie ist der aktuelle Performance-Status?» «Wie ist die Komorbidität des Patienten?» «Zeitpunkt des Lokalrezidivs» etc. Für die Mehrzahl der Patienten wird jedoch in dieser Situation die systemische Chemotherapie die Therapieoption der Wahl sein.

Weitz: Das Vorgehen in dieser Situation hängt davon ab, ob das Lokalrezidiv zumindest grundsätzlich resektabel ist. Viele dieser Rezidive liegen dorsal der A. mesenterica superior und

sind nur mit größter Schwierigkeit zu reseziieren, zumal häufig intraoperativ die Unterscheidung zwischen Narbe und Tumorzidiv kaum zu treffen ist. Besonders wichtig ist der Ausschluss von Fernmetastasen und die Diskussion des Patienten im Tumor Board mit Prüfung der Indikation zur (neoadjuvanten) Radiochemotherapie. Im eigenen Vorgehen werden selektierte Patienten mit dem Ziel einer Rezidivresektion chirurgisch reexploriert. In der Patientengruppe, bei denen das Rezidiv reseziert wurde, betrug das mediane Überleben 17 Monate im Vergleich zu 9 Monaten, wenn der Eingriff als Exploration beendet werden musste. Eine Resektion scheint also das Überleben der Patienten zu verlängern, wobei der Einfluss der Patientenselektion auf diese Ergebnisse nicht eingeschätzt werden kann. Im eigenen Vorgehen wird die Operation dabei immer in Bereitschaft zur intraoperativen Strahlentherapie durchgeführt.

Frage 7. Zurzeit ist eine Mindestanzahl von 10 Operationen pro Jahr in der Pankreaschirurgie gefordert. Halten Sie Mindestmengen in der Pankreaschirurgie für gerechtfertigt bzw. ist die Mindestanzahl von 10 Operationen pro Jahr ausreichend?

Büchler/Werner: Die Mindestmenge an Pankreasresektionen (nicht «Pankreasoperationen») sollte bei 20 pro Jahr liegen.

Caca: Anhand zahlreicher Studien ist gut belegt, dass mit steigender Operationsfrequenz die Mortalitätsrate nach Pankreaschirurgie sinkt. Unter dem Aspekt der Zentrumsbildung zeigt sich somit, dass Zentrumserfahrung wie auch Mindestmengen wesentliche Einflussfaktoren für die Ergebnisse der Pankreaschirurgie darstellen. Vor diesem Hintergrund hat der gemeinsame Bundesausschuss im Jahre 2006 die durchzuführende Anzahl von komplexen Eingriffen pro Jahr und Krankenhaus am Organsystem Pankreas von 5 auf 10 erhöht. Auf dem Boden der vorliegenden Evidenz ist es jedoch nicht möglich, explizite Mindestmengen zu definieren.

Hochberger/Gaertner/Heide: Eine Mindestzahlmenge ist zweifelsfrei gerechtfertigt. Da auch an Zentren die Langzeitergebnisse der Chirurgie objektiv gesehen ernüchternd sind, gilt es, den Vorteil der heimatnahen Versorgung gegen die medizinischen Vorteile des Zentrums (optimales perioperatives Management, niedrigere Morbidität und oft Mortalität) abzuwägen und mit dem Patienten zu besprechen. Die Zahl von 10 ist zweifelsfrei arbiträr und ohne Evidenz eher pragmatisch.

Izbicki: Nicht erst seit der britischen West-Midlands-Studie aus den 1990er Jahren ist der Zusammenhang zwischen Mindestmengen und Versorgungsqualität bekannt. Dies gilt insbesondere auch für die Pankreaschirurgie, die eine 24-stündige Sicherstellung einer hoch qualifizierten interdisziplinären

Infrastruktur (Intensivmedizin, Endoskopie, Radiologie und Chirurgie) erfordert. Dies lässt sich nur in spezialisierten Zentren sicherstellen. Eine Mindestvorgabe ist daher zwingend notwendig, liegt aber meines Erachtens mit 10 für die Pankreaschirurgie deutlich zu niedrig. In den entsprechenden Gremien haben wir uns zunächst auf 30 Eingriffe pro Jahr geeinigt.

Weitz: Bei der Mindestmengendiskussion muss man sich immer vor Augen halten, dass eigentlich die Qualität der Operation und des gesamten Behandlungsteams der entscheidende Parameter ist. Da dieser Parameter aber derzeit nicht erfasst wird oder zu erfassen ist, zieht man sich auf einen Surrogatmarker (Menge) zurück. Zahlreiche Publikationen scheinen tatsächlich die Annahme zu unterstützen, dass eine «Volume-Outcome»-Beziehung besteht, auch wenn verschiedene methodologische Kritikpunkte an diesen Studien bestehen. Glaubt man an eine «Volume-Outcome»-Beziehung, dann scheint die Mindestmenge von 10 Operationen pro Jahr (weniger als eine Operation pro Monat) allerdings keinesfalls ausreichend zu sein. Naturgemäß bräuchte man belastbare Daten zur Definition einer wirklich sinnvollen Mindestmenge. Möglicherweise wäre aber die direkte Messung von klinisch relevanten Outcome-Parametern deutlich sinnvoller.

Teilnehmer

Prof. Dr. Markus W. Buechler
Klinik für Allgemeine, Viszerale und Transplantationschirurgie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg, Deutschland
Markus_Buechler@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Karel Caca
Medizinische Klinik I, Klinikum Ludwigsburg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg
Posilipostraße 4, 71640 Ludwigsburg, Deutschland
Karel.Caca@kliniken-lb.de

Dr. Thomas Gaertner
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
St. Bernward Krankenhaus
Treibestraße 9, 31134 Hildesheim, Deutschland
dr.t.gaertner@bernward-khs.de

Dr. Thomas Heide
Medizinische Klinik II Hämatologie und Onkologie
St. Bernward Krankenhaus
Treibestraße 9, 31134 Hildesheim, Deutschland
dr.t.heide@bernward-khs.de

Prof. Dr. Jürgen Hochberger
Medizinische Klinik III Gastroenterologie - Allgemeine Innere Medizin
St. Bernward Krankenhaus
Treibestraße 9, 31134 Hildesheim, Deutschland
prof.dr.j.hochberger@bernward-khs.de

Prof. Dr. med. Prof. h.c. Jakob R. Izbicki
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
Zentrum für Operative Medizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52 / 02,7,064,1, 20246 Hamburg, Deutschland
izbicki@uke.uni-hamburg.de

Prof. Dr. Frank Kullmann
Medizinische Klinik I, Klinikum Weiden
Söllnerstraße 16, 92637 Weiden i.d.OPf., Deutschland
frank.kullmann@kliniken-nordoberpfalz.ag

Prof. Dr. med. Jürgen Weitz
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg, Deutschland
juergen.weitz@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Jens Werner
Klinik für Allgemeine, Viszerale und Transplantationschirurgie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg, Deutschland
Jens.Werner@med.uni-heidelberg.de