

I Informationszentrum
S für
T Standards
O in der
O Onkologie



Exokrines Pankreaskarzinom

Auszug aus

Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002

Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen

3. Auflage



W. Zuckschwerdt Verlag
München · Bern · Wien · New York

Koordination:

**Informationszentrum für
Standards in der Onkologie (ISTO)**

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Hanauer Landstraße 194
60314 Frankfurt/Main
Tel: (0 69) 63 00 96 - 0
E – Mail: isto@krebsgesellschaft.de

Produkthaftung:

Für Angaben über Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen kann vom Verlag oder den Autoren trotz sorgsamer Erarbeitung keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen oder der Fachinformationen der Hersteller auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

D¹² Exokrines Pankreaskarzinom

D 12.1 Präoperative Diagnostik (1)

Notwendige Untersuchungen

- ▶ Anamnese und klinische Untersuchung
- ▶ Sonographie Abdomen
- ▶ Spiral-Computertomographie des Abdomens
- ▶ Röntgen Thorax in zwei Ebenen

Im Einzelfall nützliche Untersuchungen

- ▶ Tumormarker (CA 19-9, CEA)
- ▶ Magnetresonanztomographie mit ultraschnellen Sequenzen (falls verfügbar kann dieses Verfahren die anderen bildgebenden Verfahren ersetzen)
- ▶ MDP/Gastroduodenoskopie bei Verdacht auf Infiltration des Magens oder Zwölffingerdarms
- ▶ ERCP bei unklarer Diagnose und zur passageren Stenteinlage
- ▶ Endosonographie zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung
- ▶ Laparoskopie zur Klärung einer Peritonealkarzinose, Lebermetastasierung und Durchführung einer Peritoneallavage für zytologische Untersuchung

D 12.2 Präoperative mikroskopische Diagnosesicherung

Ist eine Laparotomie zur Tumorresektion oder Palliativoperation geplant, ist die präoperative mikroskopische Sicherung entbehrlich und sollte intraoperativ erfolgen (s.u.). Wird bei inkurabler Situation auf eine Laparotomie verzichtet, hat eine zytologische oder histologische Sicherung der Diagnose vor Beginn einer Strahlen- oder Chemotherapie durch sonographisch oder CT-gesteuerte perkutane Punktion oder nach Laparoskopie (Biopsien aus Lebermetastasen, Peritonealabsiedlungen, Lymphknotenmetastasen) zu erfolgen. Anhand der Biopsie sollte, wenn immer möglich, zum histologischen Tumortyp, zum Differenzierungsgrad und zur Gefäßinvasion des Tumors Stellung genommen werden. Für die histologische Einordnung des Tumortyps ist die WHO-Klassifikation 2000 (3) maßgeblich, wobei vor allem auf eine Abgrenzung zwischen dem häufigen duktalem Adenokarzinom sowie den seltenen Tumorformen (z.B. intraduktaler papillär-muzinöser Tumor, muzinös-zystischer Tumor, Azinuszellkarzinom, neuroendokriner Tumor u.a.) geachtet werden muss.

Beim duktalem Pankreaskarzinom und seinen Varianten sollte für die Bestimmung des histologischen Differenzierungsgrades ein Grading-System angewandt werden, welches zwischen drei verschiedenen Differenzierungsstufen (3) unterscheidet. Als „high-grade carcinoma“ werden schlecht differenzierte Adenokarzinome (G3), undifferenzierte (großzellige) Karzinome sowie kleinzellige Karzinome klassifiziert.

D 12.3 Therapie

Präoperative Therapie

Icterus

Bei hohen Bilirubin-Werten im Serum (>20 mg/%) kann als Vorbereitung zur Operation eine Gallenablenkung durch endoskopische Stentimplantation oder nach perkutaner transhepatischer Drainage (PTD) erfolgen, ohne dass prospektive Studien einen Einfluss auf Morbidität und Mortalität der nachfolgenden Operation zweifelsfrei erwiesen haben.

Präoperative (neoadjuvante) Therapie

Eine präoperative (neoadjuvante) Chemo- und/oder Radiotherapie ist nur im Rahmen klinischer Studien zu vertreten.

Operative Therapie unter kurativer Zielsetzung

Die postoperative Morbidität und Letalität bei Patienten mit Pankreaskarzinom ist in hohem Maße von der Erfahrung des Operateurs und der Institution abhängig, was die Behandlung dieser Patienten in Zentren mit spezieller Erfahrung nahe legt.

Zielsetzung und Kontraindikation

Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung im Gesunden einschließlich des regionalen Lymphabflussgebietes (R0-Resektion).

Nachgewiesene Fernmetastasen (einschließlich Metastasen in nicht-regionären Lymphknoten), eine großflächige tiefe reichende retroperitoneale Infiltration und die ausgedehnte Infiltration der Mesenterialwurzel sind Kontraindikationen für eine Tumorresektion, da im Vergleich zu nicht-resezierenden Palliativmaßnahmen keine Prognoseverbesserung erzielt werden kann. Bei umschriebenem oder fraglichem Befall der V. mesenterica superior oder der Pfortader kann abhängig von der Gesamtsituation eine Gefäßresektion indiziert sein, um eine R0-Resektion zu erzielen. Gleiches gilt für umschriebene oder fragliche Infiltrationen von Magen, Milz oder Kolon.

Intraoperative mikroskopische Sicherung der Diagnose

Nach Laparotomie soll eine mikroskopische (zytologische oder histologische) Bestätigung der Karzinomdiagnose angestrebt werden. In erster Linie sollen fernmetastasenverdächtige Strukturen (Peritoneum, Leber) sowie verdächtige Lymphknoten exzidiert bzw. biopsiert werden. Bei fehlenden Metastasen ist der Primärtumor im Pankreas zu biopsieren. Bei oberflächlich gelegenen Tumoren kann eine Inzisionsbiopsie, ansonsten die Punktion mit der Tru-Cut-Nadel, bei Tumoren im Pankreaskopf transduodenal, erfolgen (oder Feinnadelpunktion). Bleiben die Gewebesenahmen ergebnislos, so kann bei bestehender klinischer Symptomatik, entsprechendem Befund der bildgebenden Verfahren und intraoperativ nach wie vor bestehendem dringenden Verdacht auf ein Pankreaskarzinom eine Tumorresektion auch ohne vorherige mikroskopische Sicherung der Diagnose gerechtfertigt sein.

Operationsverfahren

Das Ausmaß der Operation am Pankreas richtet sich nach der Lokalisation des Tumors (Tabelle 1). Bei Resektionen ist ein makroskopischer Sicherheitsabstand des Pankreasparenchyms von mindestens 2 cm anzustreben. Die Tumorfreiheit der Pankreasresektionsfläche ist im Schnellschnitt zu überprüfen, bei Tumorbefall erfolgt situationsabhängig entweder eine Nachresektion oder die totale Pankreatektomie. Die Beurteilung der R0-Resektion durch den Pathologen ist besonders retroperitoneal erschwert, sodass hier eine Markierung am Operationspräparat erfolgen sollte (4).

Tabelle 1. Operationsverfahren.

Lokalisation ^a	Operationsverfahren ^b
Kopf	partielle Duodenopankreatektomie bzw. pylorus-erhaltende partielle Duodenopankreatektomie, sofern 2 cm Sicherheitsabstand möglich und Pankreas-Resektionsfläche im Schnellschnitt tumorfrei, ansonsten subtotale oder totale Duodenopankreatektomie
Kopf und Körper	subtotale Duodenopankreatektomie, sofern 2 cm Sicherheitsabstand möglich und Pankreas-Resektionsfläche im Schnellschnitt tumorfrei ansonsten (totale) Pankreatektomie
Schwanz	Hemipankreatektomie links
Schwanz und Körper	Subtotale Pankreaslinksresektion
Gesamtes Pankreas	(Totale) Pankreatektomie

^a Kopf: Tumor rechts vom linken Rand der V. mesenterica superior (einschl. Proc. uncinatus);
Corpus: Tumor zwischen linkem Rand der V. mesenterica superior und linkem Rand der Aorta;
Schwanz: Tumor links des linken Randes der Aorta

^b Partielle Duodenopankreatektomie (Kausch-Whipple-Operation): Durchtrennung des Pankreas über der V. mesenterica superior; subtotale Duodenopankreatektomie (modifizierte oder erweiterte Kausch-Whipple-Operation): Entfernung von Kopf und gesamtem Corpus mit Durchtrennung des Pankreas am linken Rand der Aorta; Hemipankreatektomie links: Entfernung des Schwanzes und eines Teiles des Corpus mit Durchtrennung des Pankreas am rechten Rand der Aorta; subtotale Pankreaslinksresektion (4/5-Linksresektion): Entfernung des Schwanzes und des gesamten Corpus, ggf. auch von Teilen des Kopfes.

Die Lymphadenektomie umfasst die Lymphknoten der 1. Station (Tabelle 2), bei der Linksresektion und bei der totalen Pankreatektomie auch die Splenektomie, um die Lymphknoten um die Milzgefäße und am Milzhilus mit zu entfernen.

Der Wert der Dissektion auch der 2. Station oder einer Erweiterung auf die paraaortalen und andere Lymphknotenbereiche ist (noch) kontrovers zu beurteilen.

Aufgrund zahlreicher retrospektiver Untersuchungen sind die konventionelle partielle Duodenopankreatektomie sowie die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie hinsichtlich der Überlebensraten als gleichwertig anzusehen. Die geringeren funktionellen Beschwerden sprechen für das magenerhaltende Vorgehen bei nicht organüberschreitenden Pankreaskarzinomen.

Tabelle 2. Regionäre Lymphknoten des Pankreas (5, 6).

	Pankreaskopf	Pankreaskörper und -schwanz
1. Station	suprapankreatische Lymphknoten im Bereich von Kopf (1) und Körper (2)	
	infrapankreatische Lymphknoten im Bereich von Kopf (3) und Körper (4)	
	pankreatikoduodenale Lymphknoten (vordere (5) und hintere (8))	
	pylorische Lymphknoten (6)	Lymphknoten an Milzhilus (10) Lymphknoten an Pankreas-schwanz (11)
2. Station	proximale mesenteriale Lymphknoten (7)	
	Lymphknoten an Ductus choledochus (9)	
	Lymphknoten am Truncus coeliacus (12)	

Intraoperative Radiotherapie

Der Wert der intraoperativen Strahlentherapie ist bislang nicht abschließend beurteilbar, sodass diese nur im Rahmen von Studien erfolgen soll.

Postoperative pathohistologische Diagnostik (4)

Tumorresektate

Nach radikaler Tumorresektion durch eine partielle Duodenopankreatektomie oder Pankreaslinksresektion sind für die Prognose und evtl. weitere Therapieplanung Aussagen über die lokale Ausdehnung des Tumors (insbesondere Einwachsen in das peripankreatische Fettgewebe), Invasivität (lymphatisch-perineural),

den Lymphknotenstatus und die lokoregionäre Vollständigkeit der Tumorentfernung notwendig. Diese Parameter werden in der pTNM-Klassifikation (5) mit zusätzlicher R-Klassifikation festgehalten. Zur Erfassung des Lymphknotenstatus sind alle im Tumorresektat befindlichen Lymphknoten sorgfältig zu präparieren und histologisch zu untersuchen. Einer verlässlichen pN0-Diagnose sollte die histologische Untersuchung von mindestens zehn regionären Lymphknoten zugrunde liegen.

Nachbarorgane

Eine tumoröse Infiltration des Duodenums und des Gallengangs sollte erwähnt werden, scheint aber prognostisch keine Bedeutung zu besitzen. Wichtig ist dagegen, eine mesenteriale Gefäßinvasion und Peritonealkarzinose festzuhalten.

Histopathologische Untersuchungsmethodik: (siehe (1) und (4))

Adjuvante Therapie

Nach potenziell kurativer Resektion kann die kombinierte simultane Radiochemotherapie nur innerhalb von Studien empfohlen werden, z.B. bestehend aus externer Bestrahlung kombiniert mit 5-Fluorouracil. Auch die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie ist bisher nicht gesichert und sollte nur in Studien zur Anwendung kommen.

Palliativmaßnahmen

Zur Palliativbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms stehen medikamentöse, endoskopische, interventionell radiologische, strahlentherapeutische und operative Maßnahmen zur Verfügung, die individuell abhängig von den im Vordergrund stehenden Beschwerden und dem Allgemeinzustand des Patienten zur Anwendung kommen. Die adäquate Schmerztherapie hat dabei Priorität. Hierzu stehen lokale Maßnahmen (Blockade des Ganglion coeliacum intraoperativ oder perkutan) oder systemische Maßnahmen (WHO-Schema) (7) zur Verfügung. Bei einem Ikterus ist eine biliodigestive Anastomose indiziert, wenn sich anlässlich einer Probelaparotomie die Inoperabilität des Tumors ergibt. Ist aufgrund der präoperativen Diagnostik die Inoperabilität des Tumors unzweifelhaft, sind endoskopische oder interventionell radiologische Verfahren angezeigt. Bei einer Magenausgangsstenose ist eine Gastroenterostomie angezeigt, die konventionell oder laparoskopisch erfolgen kann.

Beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom gilt die kombinierte simultane Radiochemotherapie (Gesamtreferenzdosis 54–59 Gy/1,8 Gy ED: 5-FU Woche 1+5 (650–1000mg/m²/24 h an Tag 1–5 und 29–33) derzeit als wirksamste Therapiemaßnahme. Rechnerplanung und „Shrinking field“-Technik sind obligat. Diese Therapie sollte nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand angeboten werden. Auch nach R1-Resektion ist eine Radiochemotherapie bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand zu erwägen. Die Patienten sollten möglichst in Studien behandelt werden.

Bei Patienten mit Fernmetastasen stellt die Chemotherapie eine therapeutische Option dar. Dazu kommen folgende Zytostatika in Frage: Gemcitabin, 5-Fluorouracil/ Folinsäure, Mitomycin, Adriamycin, Epirubicin.

D 12.4 Nachsorge (2)

Der Wert einer strukturierten Tumornachsorge zur Rezidivfrüherkennung und Prognoseverbesserung ist bisher nicht belegt. Die Nachsorge sollte symptomorientiert erfolgen. Eine strukturierte Nachsorge ist nur in Therapiestudien angezeigt.

D 12.5 Rehabilitation

Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sollten so weit notwendig ausschließlich in besonders erfahrenen Tumornachsorgekliniken durchgeführt werden, die mit der speziellen somatischen, psychischen, sozialen oder beruflichen Rehabilitationsbedürftigkeit von Patienten mit Abdominaltumoren vertraut sind. Auf die Selbsthilfegruppen für Pankreatektomierte sollte hingewiesen werden (Arbeitskreis der Pankreatektomierten e.V., Krefelder Str. 3, 41539 Dormagen).

Nach totaler Pankreatektomie, unvollständiger Tumorresektion sowie bei Inoperabilität ist grundsätzlich von einem Grad der Behinderung (GdB) von 100% auszugehen. Bei den anderen Patienten ist der GdB in Abhängigkeit von den operationsbedingten Funktionsstörungen anzusetzen. Er beträgt mindestens 60%. Aufwändigere berufliche Rehabilitationsmaßnahmen kommen kaum in Betracht.

Literatur

- 1 Deutsche Krebsgesellschaft (1995) Qualitätssicherung in der Onkologie 3.1: Diagnostische Standards. Lungen-, Magen-, Pankreas- und kolorektales Karzinom. Hermanek P (Hrsg) Zuckschwerdt, München Bern Wien New York
- 2 Hermanek P, Junginger Th, Hossfeld DK, Müller R-P, Fölsch UR (1999) Nachsorge und Rehabilitation bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. Dtsch Arztebl 96 A: 2084–2088
- 3 Klöppel G, Hruban RH, Longnecker DS (2000) Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: Pathology and genetics of tumours of the digestive system. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds) World Health Organization Classification of Tumours. IARCPress, Lyon
- 4 Lüttges J, Zamboni G, Klöppel G (1999) Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. Gig Surg 16: 291–296
- 5 UICC (1997) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Aufl. Wittekind Ch, Wagner G (Hrsg). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo

- 6 Wagner G, Hermanek P (1995) Organspezifische Tumordokumentation, ADT Tumordokumentation in Klinik und Praxis, Band 2. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- 7 WHO (1986) Cancer pain relief. WHO, Geneva. Deutsche Übersetzung in: Deutsche Krebsgesellschaft (1997) Standards und Qualitätskriterien in der onkologischen Rehabilitation. Qualitätssicherung in der Onkologie 7.1. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, pp 75–77

Verfahren der Konsensbildung

Erarbeitet von den Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft:
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO)
Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO)
Arbeitsgemeinschaft für Radiologische Onkologie (ARO)
Arbeitsgemeinschaft für Rehabilitation und Nachsorge (ARNS)

Mitglieder der Arbeitsgruppe waren

Prof. Dr. F.W. Eigler, Essen (CAO); *Prof. Dr. D.K. Hossfeld*, Hamburg (AIO);
Prof. Dr. Th. Junginger, Mainz (CAO); *Prof. Dr. G. Klöppel*, Kiel (Pathologie);
Dr. P. Kruck, Bad Kreuznach (ARNS); *Prof. Dr. H.-J. Meyer*, Hannover (CAO);
Prof. Dr. R.-P. Müller, Köln (ARO); *Prof. Dr. H. Pichlmaier*, Köln (CAO);
Prof. Dr. W. Stock, Düsseldorf (CAO); *Prof. Dr. M. Trede*, Mannheim (CAO)

Beratend haben mitgewirkt

Prof. Dr. H.G. Beger, Ulm; *Prof. Dr. H. Delbrück*, Wuppertal;
Prof. Dr. H. Gabbert, Düsseldorf; *Prof. Dr. J. Hauss*, Leipzig;
Prof. Dr. P. Hermanek, Erlangen; *Prof. Dr. W. Queißer*, Mannheim;
Prof. Dr. P.M. Schlag, Berlin
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
Deutsche Röntgengesellschaft

Aktualisierung 2001

Die Leitlinie wurde vom Leitlinienkoordinator den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet. Anschließend wurde die Leitlinie folgenden Institutionen vorgelegt und deren Änderungswünsche wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator berücksichtigt.

Arbeitsgemeinschaften

AEK-P
AIO
ARO
ARNS
CAO
AK Supportivmaßnahmen in der Onkologie

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Deutsche Röntgengesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh)

Kooperierende Institutionen

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
Verband der Angestellten-Krankenkassen (VdAK)
Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDS)

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Th. Junginger
Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie
der Johannes-Gutenberg-Universität
Langenbeckstraße 1
D-55101 Mainz

Erste Fassung: November 1998
Zweite Fassung: November 1999

Überarbeitete, aktualisierte Fassung: Oktober 2001

Aktualisierung geplant: Frühjahr 2006

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich sind, wird die aktualisierte Version der Leitlinie im Internet unter <http://www.krebsgesellschaft.de> bzw. unter <http://awmf.org/> veröffentlicht.