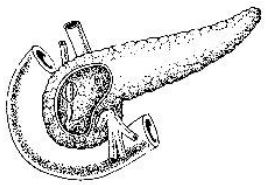
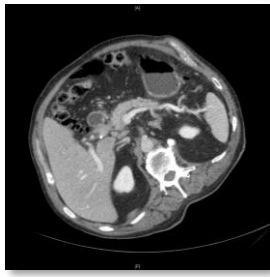
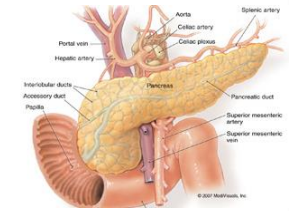
Pankreaschirurgie beim Pankreaskarzinom

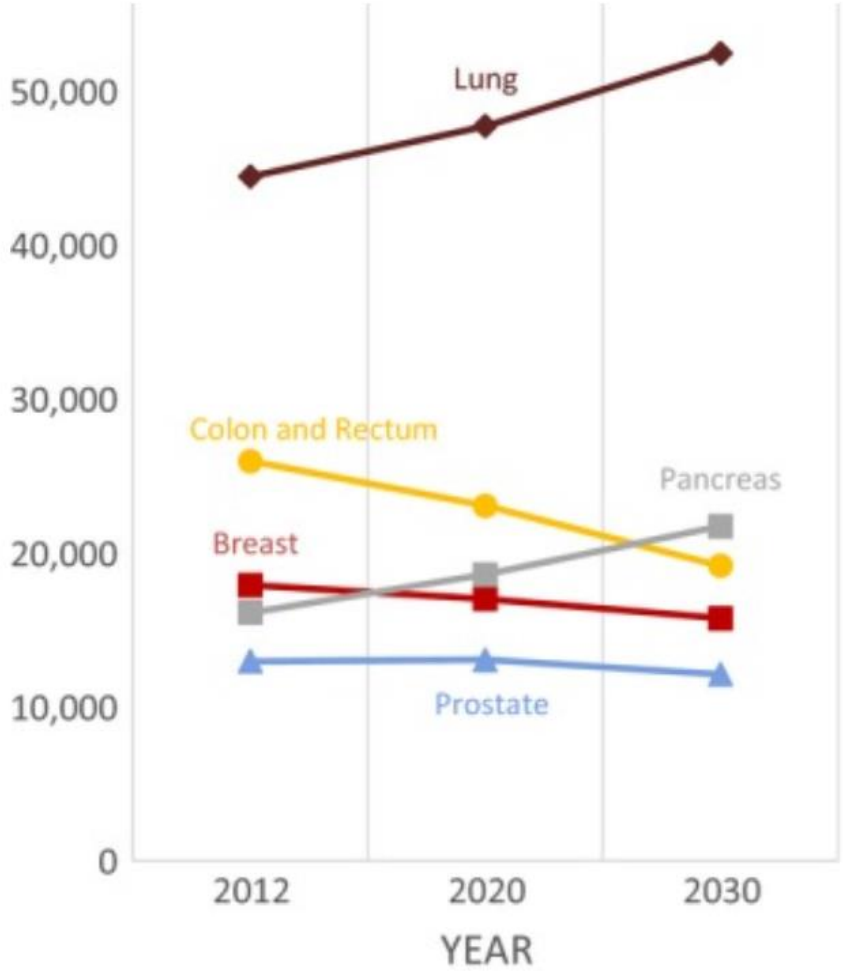
Jens Werner

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
LMU, Klinikum der Universität München

Munich Masterclass Gastroenterologie, München LMU, 25. 09. 2020

Pankreaskarzinom



2030: zweithäufigste krebsbedingte Todesursache

Quante et al, Cancer Med 2016

Zentralisierung

Das Pankreaskarzinom – eine chirurgische Erkrankung ?

Liver and Pancreas

Digestive Diseases

Dig Dis 2007;25:285–288
DOI: 10.1159/000103904

Pancreatic Cancer Is 'Always Non-Resectable'

Klaus Mönkemüller Lucia C. Fry Peter Malfertheiner

Division of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Otto von Guericke Medical School, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

Das Pankreaskarzinom – eine chirurgische Erkrankung ?

In summary, pancreatic cancer has a unique and only partially elucidated biological behavior, which makes it a very aggressive, systemic tumor, even in its early stages. It is evident that only very few pancreatic cancers are potentially resectable and curable, but many times even these small cancers also have poor prognostic factors. Furthermore, upon surgery, many of the patients who were preoperatively considered to have resectable tumors are found to have widespread disease. The problem of

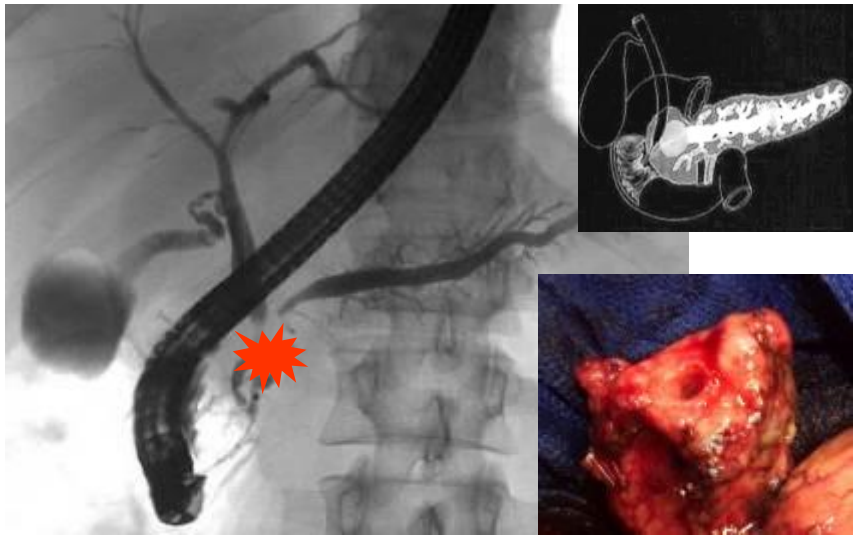
gery. Furthermore, the stress of surgery is poorly tolerated by many patients, who either die, develop complications or are then unable to receive adjuvant chemotherapy. In the end, although many patients undergo resection of these tumors, only very few will benefit from a true surgical cure. The bottom line is that pancreatic cancer is

Mönkemüller et al., Dig Dis 2007

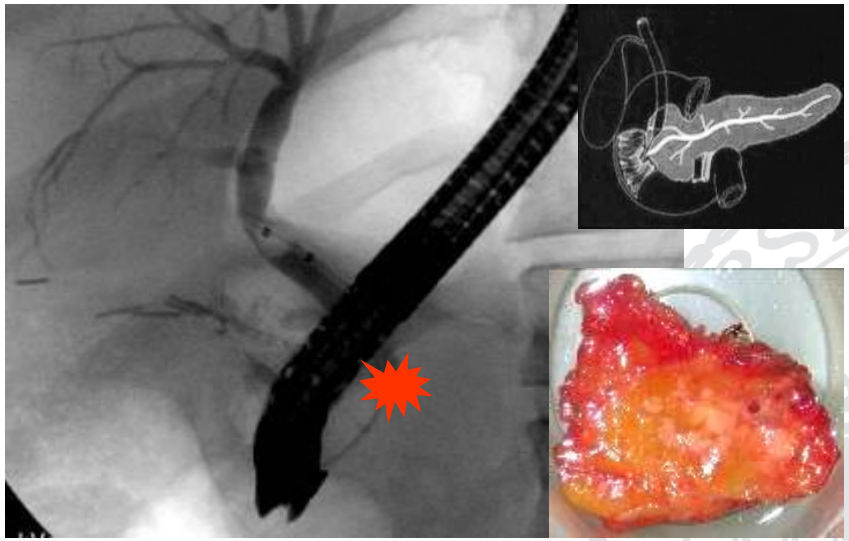
OP-Technik:Anastomose

komplikationsträchtig:

- kleiner Gang
- weiches Gewebe



Pancreascarcinom



Distales Choledochuscarcinom

Komplikationen in der Pankreaschirurgie

Auftreten einer Komplikation

↓

Kaskade von Folgekomplikationen

„Stein ins Rollen gebracht“

Komplikationsmanagement entscheidend für das Outcome

Complication Management in Pancreatic Centers

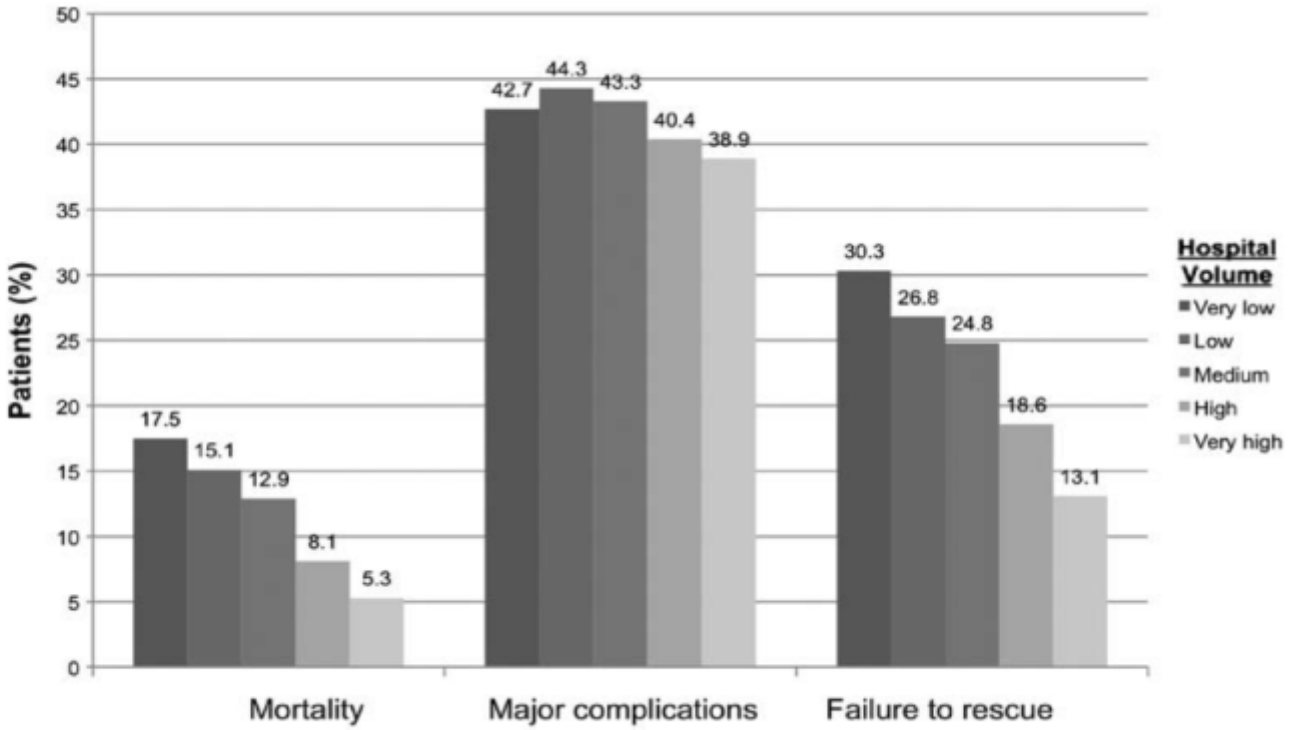
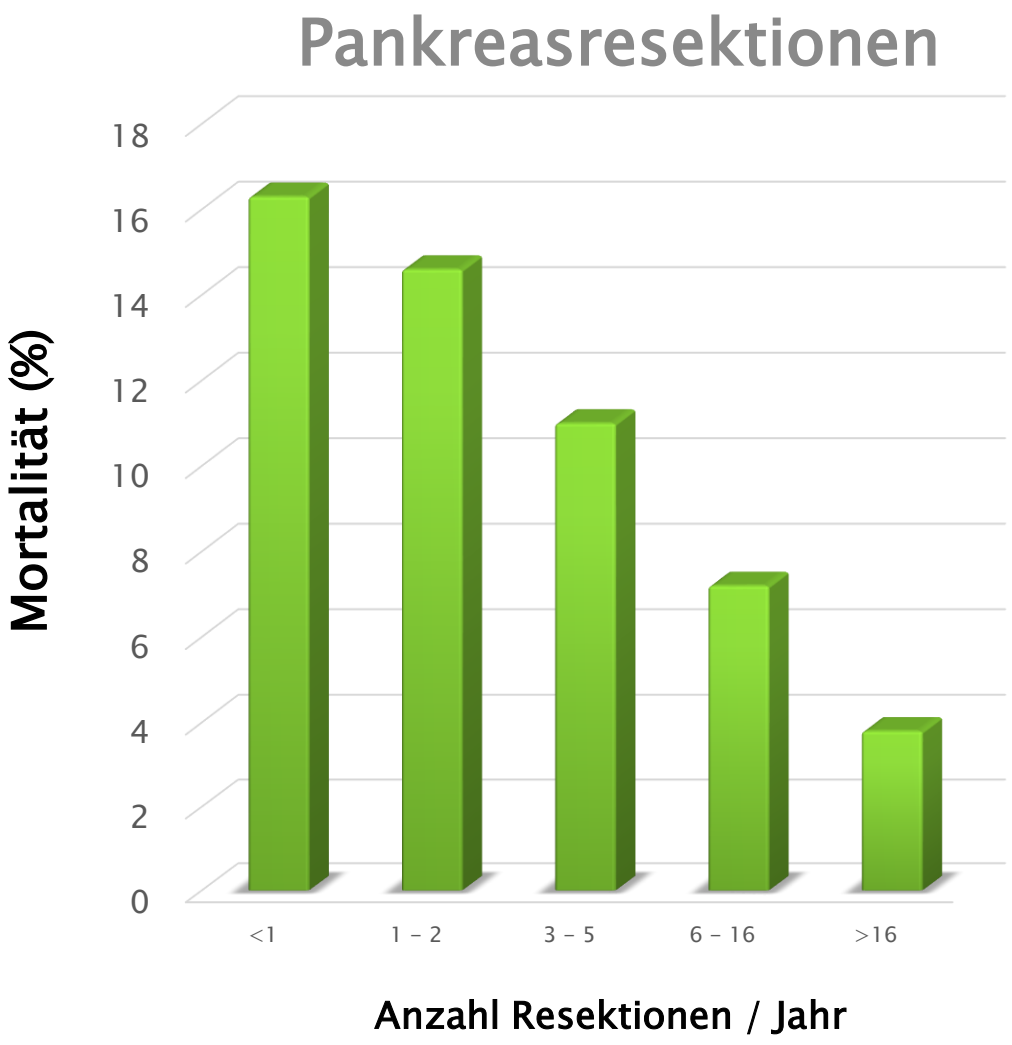


FIGURE 1. Hospital volume-mortality-failure to rescue relationship for 3 high-risk cancer operations combined.

Low Mortality in Pancreatic Centers correlates with Interdisciplinary Management of Complications.

Hospital volume and surgical mortality in the US



Hohe Fallzahlen

Niedrige Letalität

Birkmeyer et al NEJM 2002

ORIGINAL ARTICLE

Volume–outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer

Lydia G.M. van der Geest[1], L. Bengt van Rijssen[2], I. Quintus Molenaar[3], Ignace H. de Hingh[4], Bas Groot Koerkamp[5], Olivier R.C. Busch[2], Valery E.P.P. Lemmens[1], Marc G.H. Besselink[2] & on behalf of the Dutch Pancreatic Cancer Group

Pankreasresektionen

Höhere Fallzahlen

Noch niedrigere Letalität

HPB 2016

Interdisziplinäres und interprofessionelles Team:

Chirurgie
Gastroenterologie (ERCP)
Radiologie
Interventionelle Radiologie (PTCD, Angiographie)
Intensivmedizin

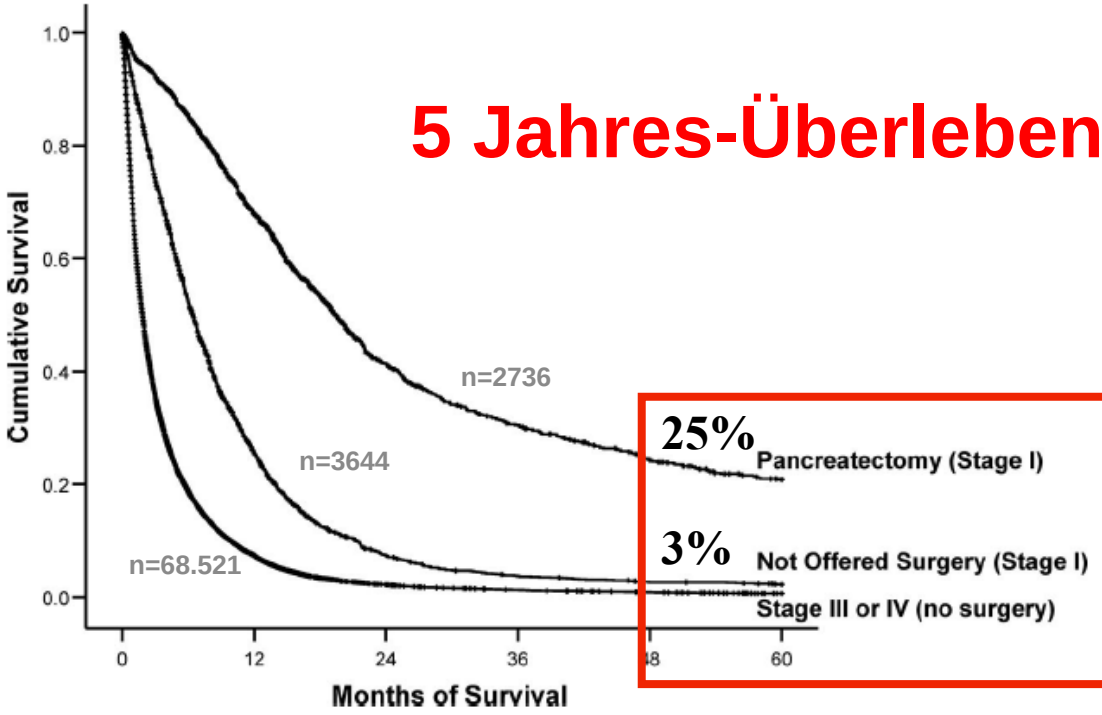
24 / 7 !

DKG
KREBSGESELLSCHAFT
Zertifiziertes Onkologisches Zentrum

Chirurgische Resektion als Voraussetzung einer Kuration

PANKREASKARZINOM -

EINE CHIRURGISCHE ERKRANKUNG ?



5 Jahres-Überleben

Chirurgie
vs.
Ohne Chirurgie

Die kurative Resektion (R0)

ist der wichtigste Faktor für das Langzeitüberleben.

Bilimoria et al., Ann Surg 2007

Verpaßte Therapiechance ?

FEATURE

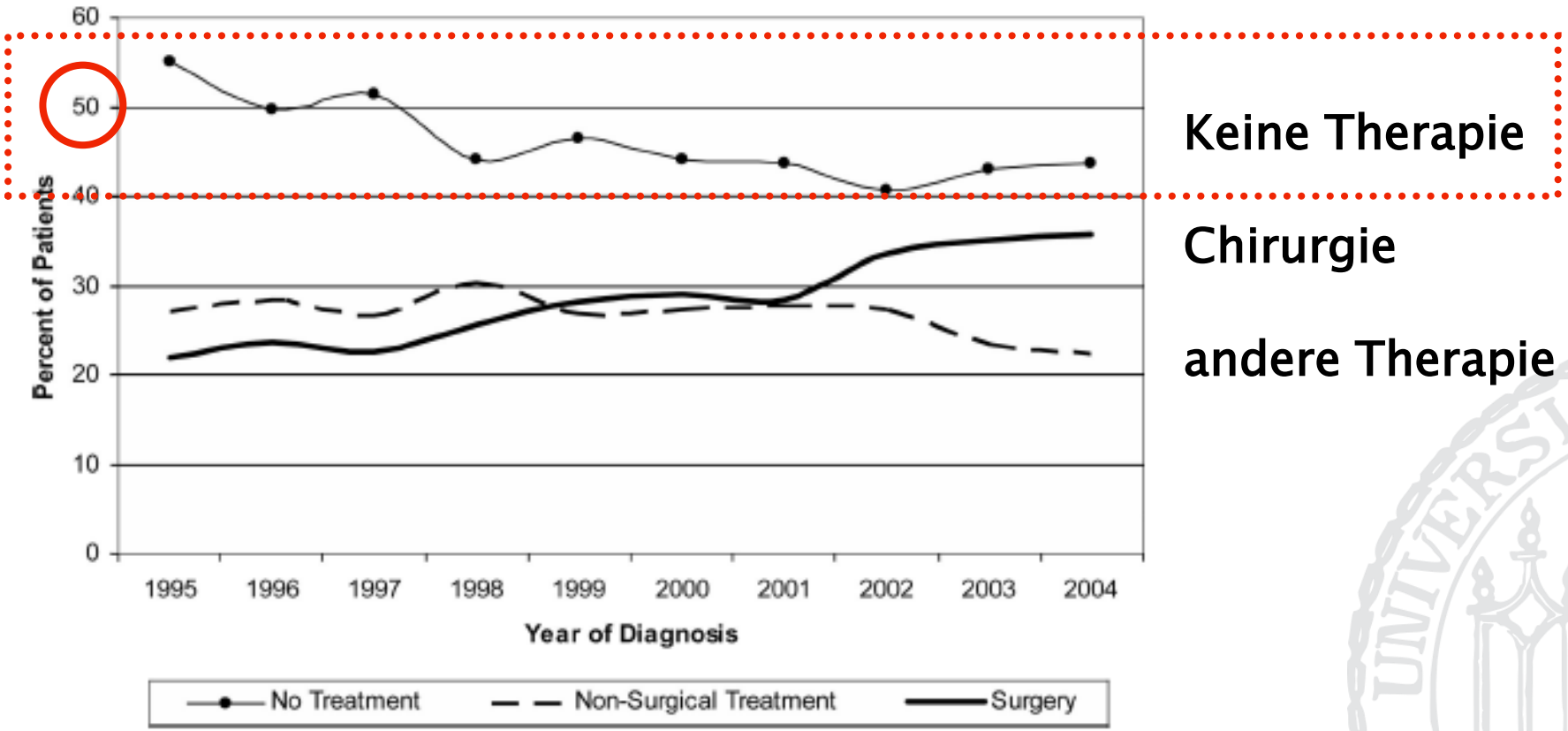
National Failure to Operate on Early Stage Pancreatic Cancer

Karl Y. Bilimoria, MD,† David J. Bentrem, MD,* Clifford Y. Ko, MD, MS, MSHS,†‡ Andrew K. Stewart, MA,† David P. Winchester, MD,†§ and Mark S. Talamonti, MD**

9.559 Pat., Staging PDAC Stadium I
10-Jahreszeitraum, USA

Bilimoria et al., Ann Surg 2007

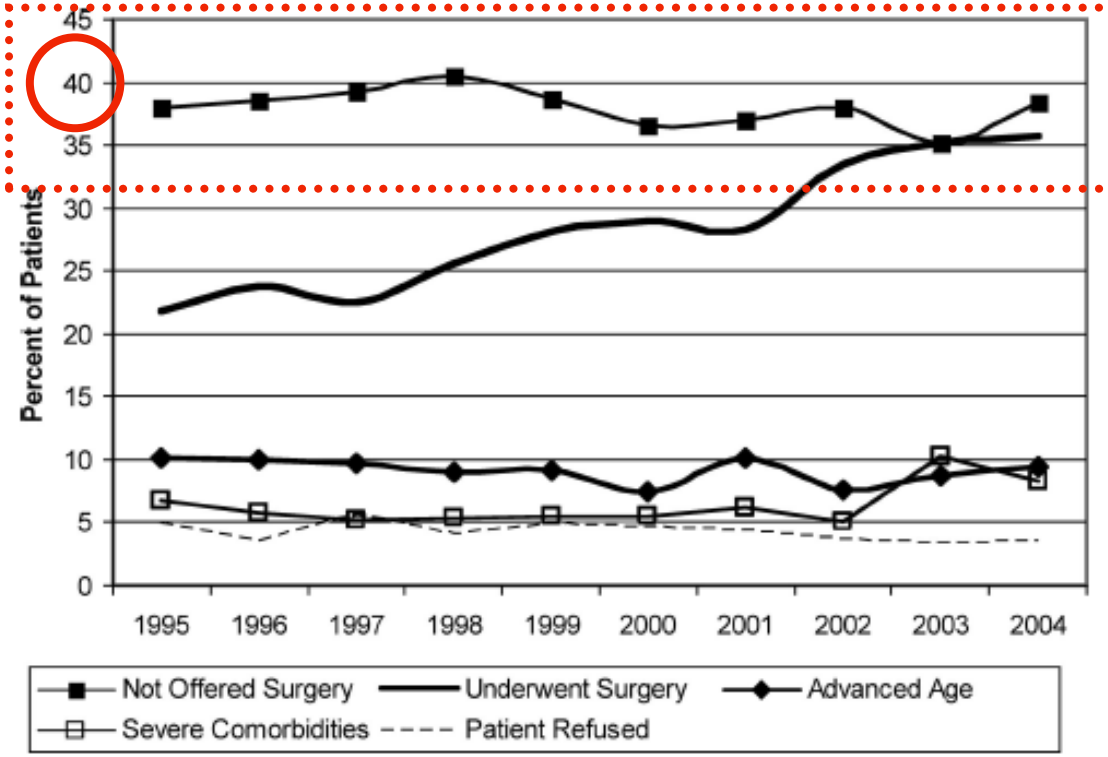
Verpaßte Therapiechance ?



Bilimoria et al., Ann Surg 2007

Verpaßte Therapiechance ?

Ursachen



Chirurgie nicht angeboten

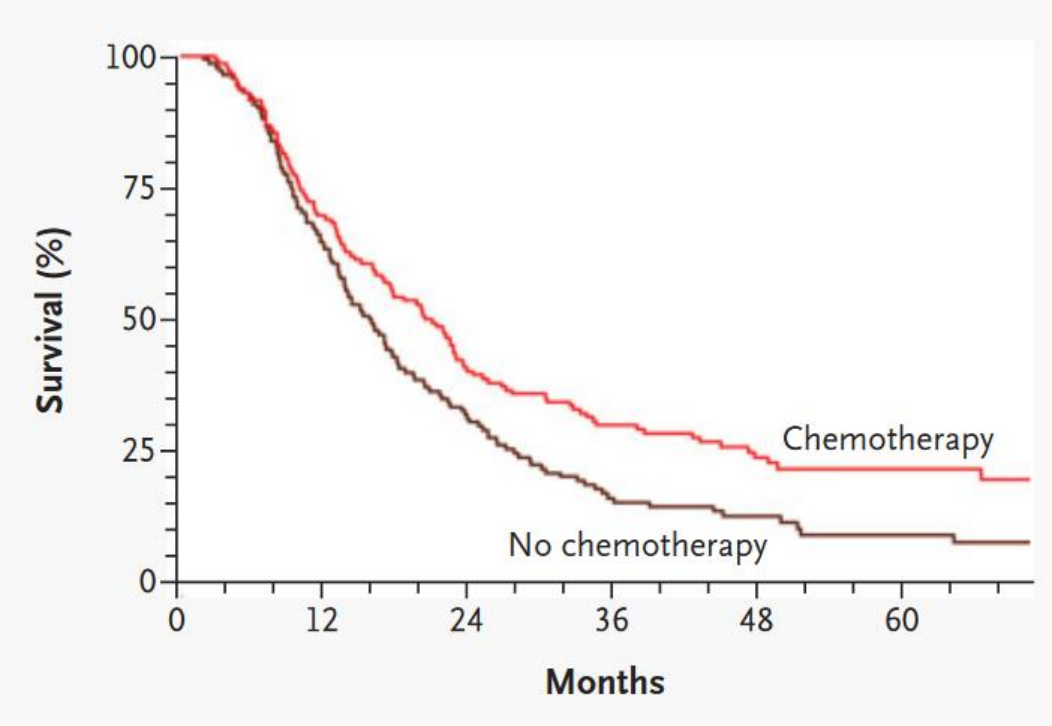
Alter, Comorbidität, etc.

Bilimoria et al., Ann Surg 2007

Pankreaskarzinom – Ergebnisse

2004

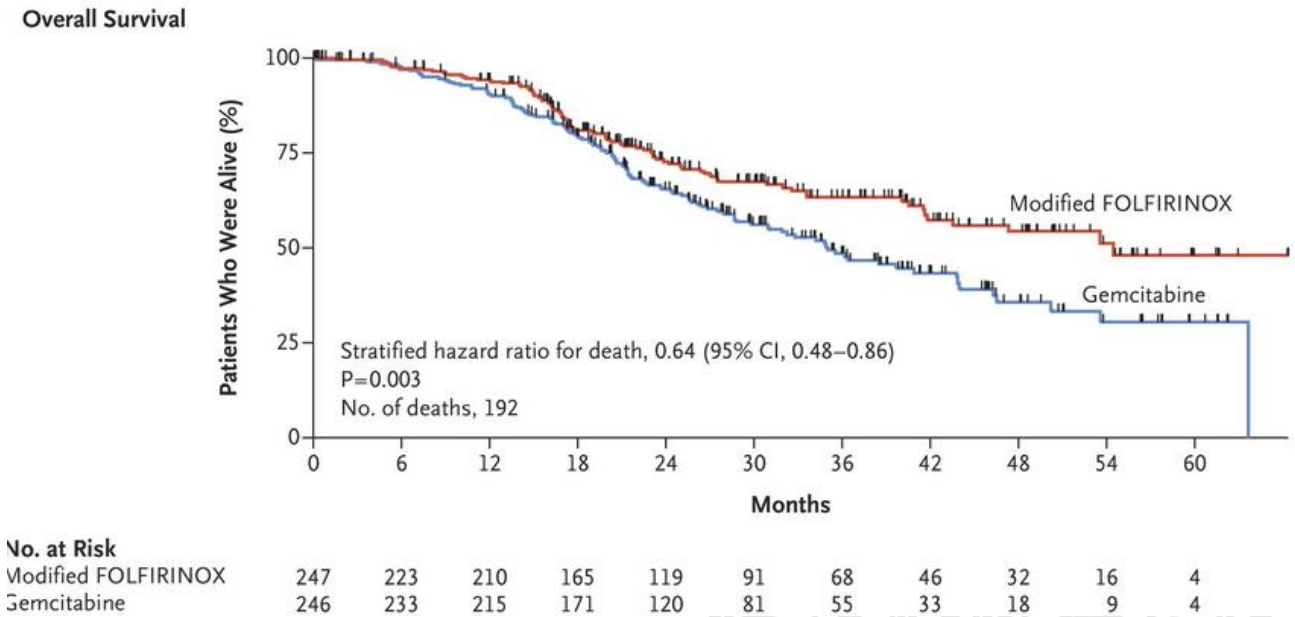
ESPAC-1



Medianes Überleben 20,1 Monate
5-Jahres Überleben 21%

2018

PRODIGE 24/CCTG PA.6

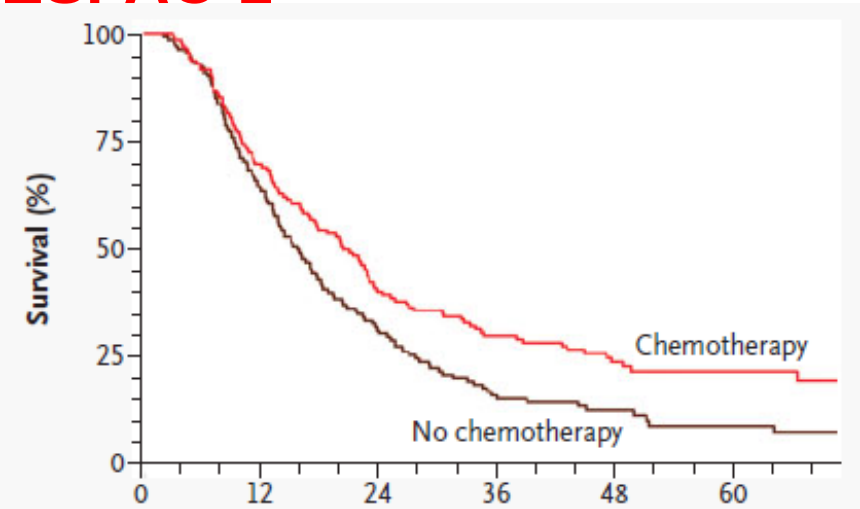


Medianes Überleben 54,4 Monate
5-Jahres Überleben ca. 50%

PANKREASKARZINOM -

EINE CHIRURGISCHE ERKRANKUNG ?

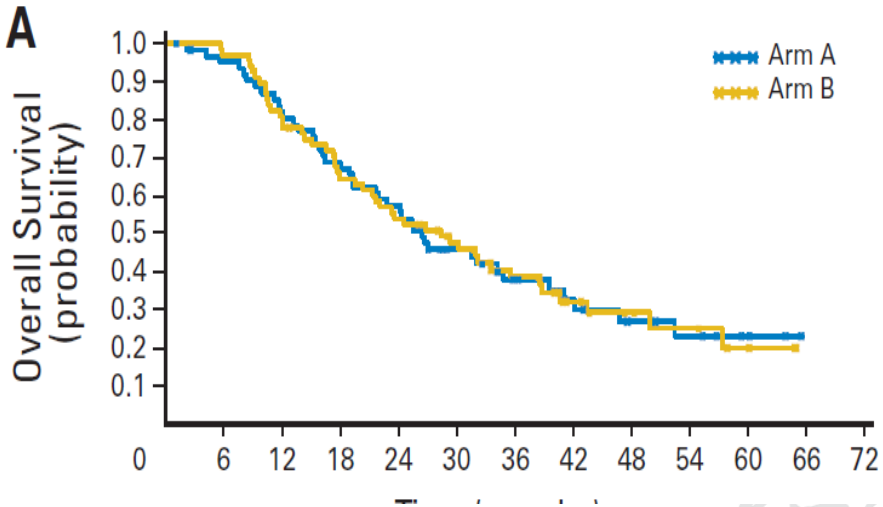
ESPAC-1



Überleben	median	.
CTx (**5-FU**)	20,1 Mon	
Keine CTx	15,5 Mon	p = 0,009

Neoptolemos et al., N Engl J Med 2004

CAPRI-1



Überleben	median
CTx (**5-FU**)	28,5 Mon
CTx (5-FU, Cisplatin, Interferon-a, RT)	26,8 Mon

Schmidt et al., J Clin Oncol 2012

Pankreaskarzinom 2020

Optimales Staging + Selection

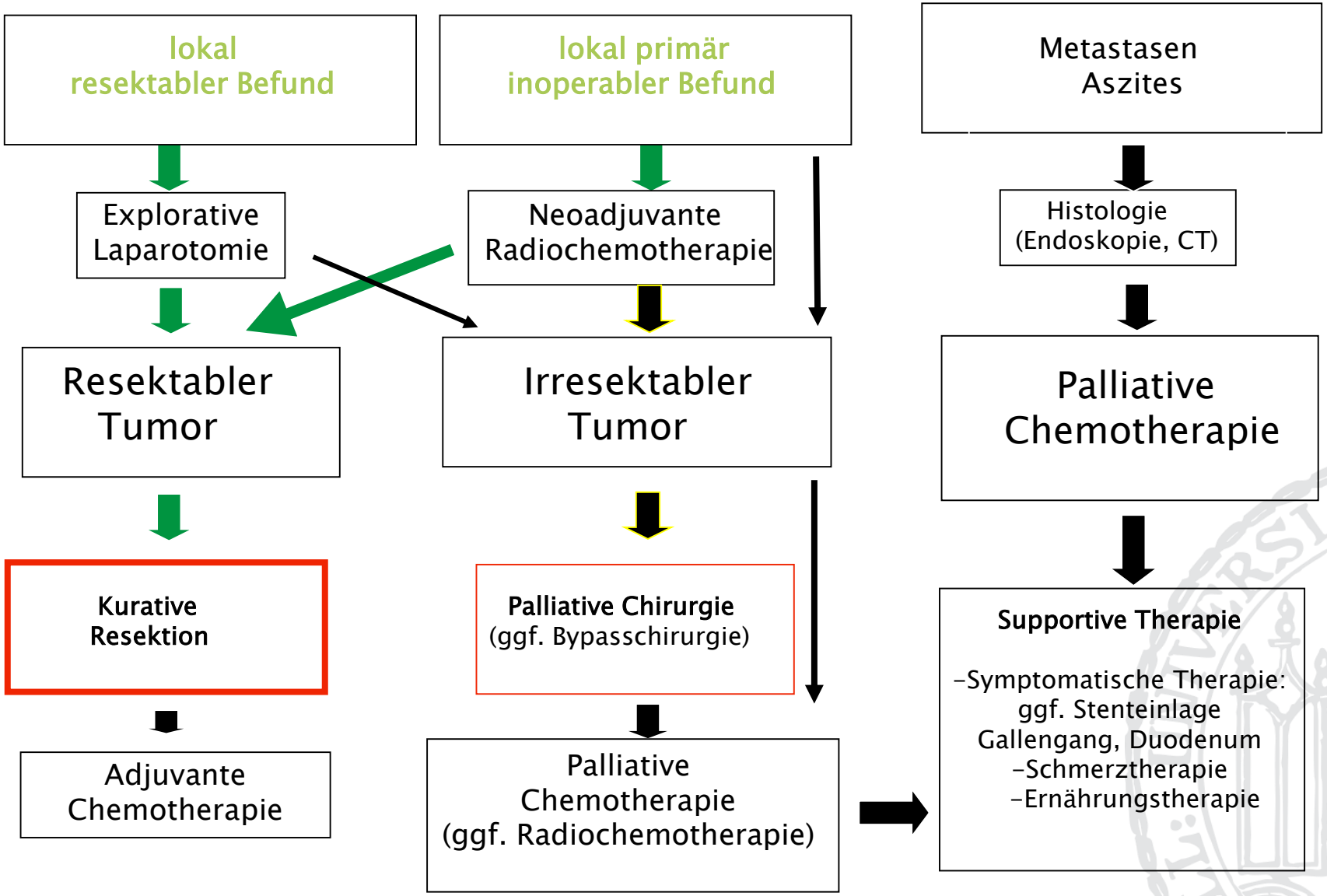
→ *Neoadjuvante Therapie*

Chirurgische Resektion:

Center of Excellence

→ **„Adjuvante“ Therapie**

Therapiealgorithmus Pankreaskarzinom



Resektabilität

Resektabilität

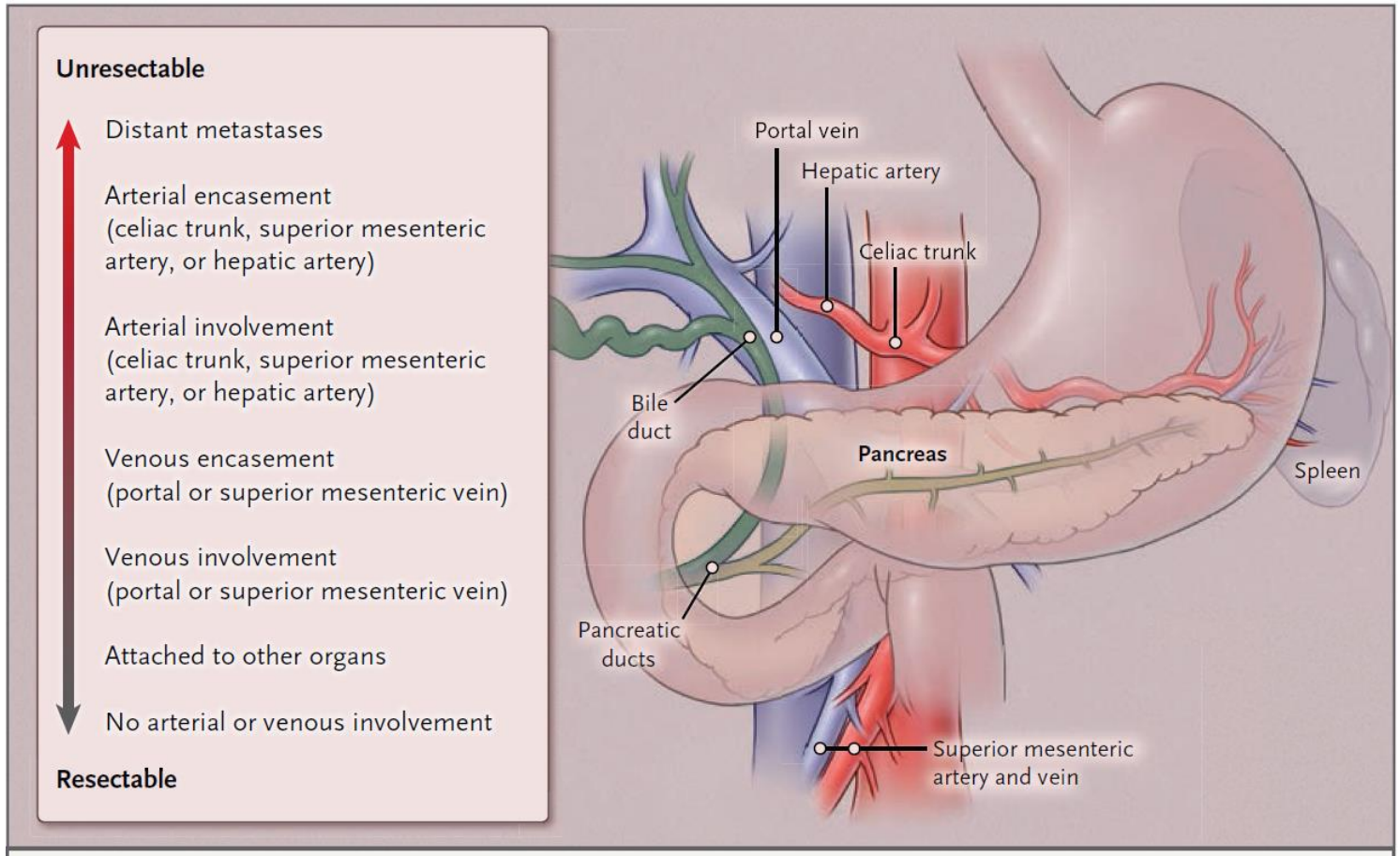
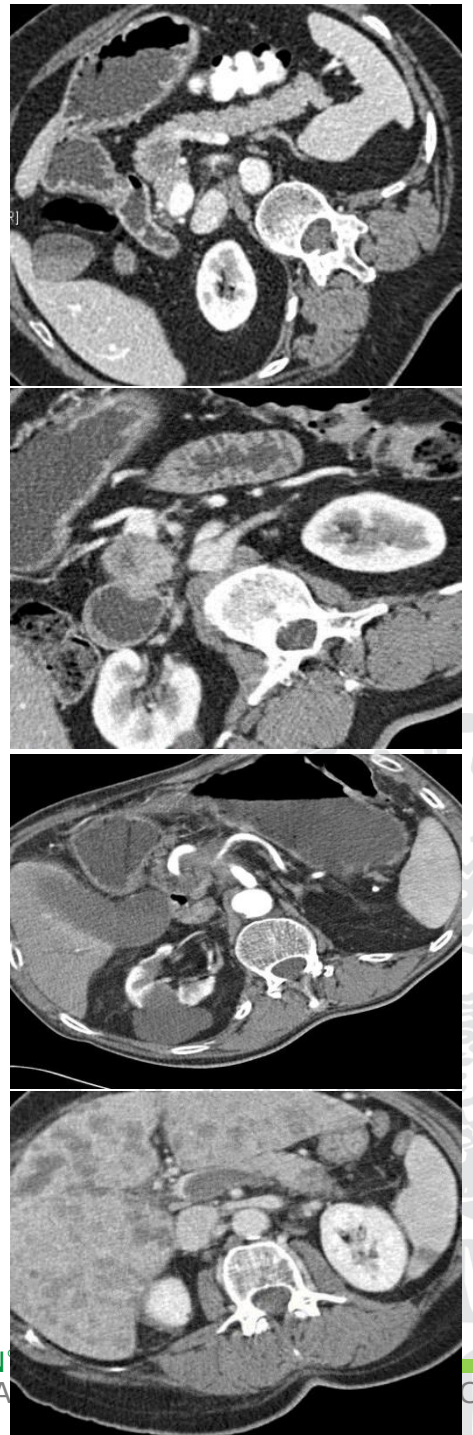


Figure 3. Anatomy and Surgical Resectability of Pancreatic Cancer.
Pancreatic cancers are categorized on a continuum from resectable to unresectable according to the involvement of adjacent structures and the presence of distant metastases.

Werner et al, Nature Rev. 2013, Ryan et al., NEJM 2014



RESEKTABILITÄT

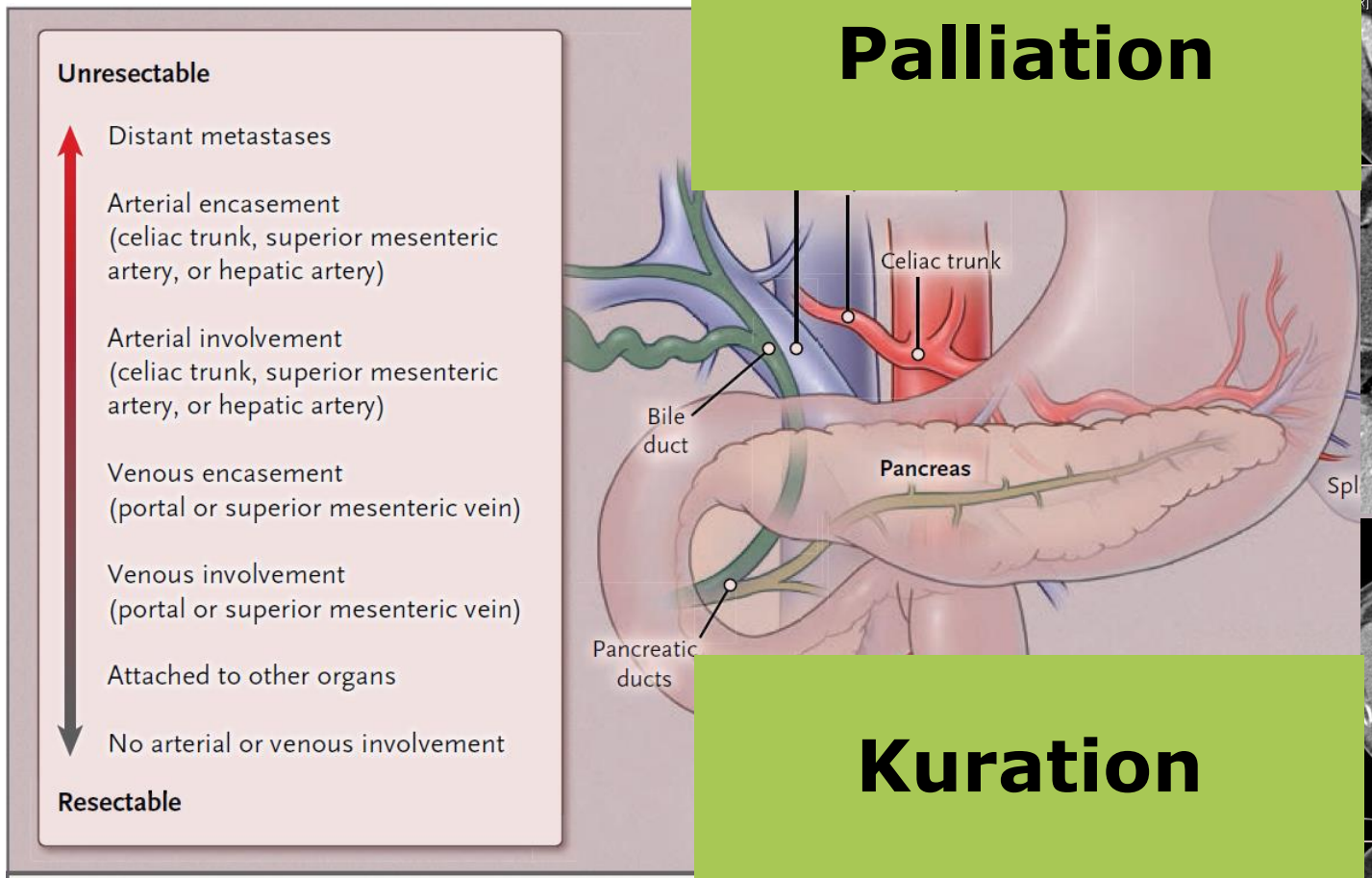
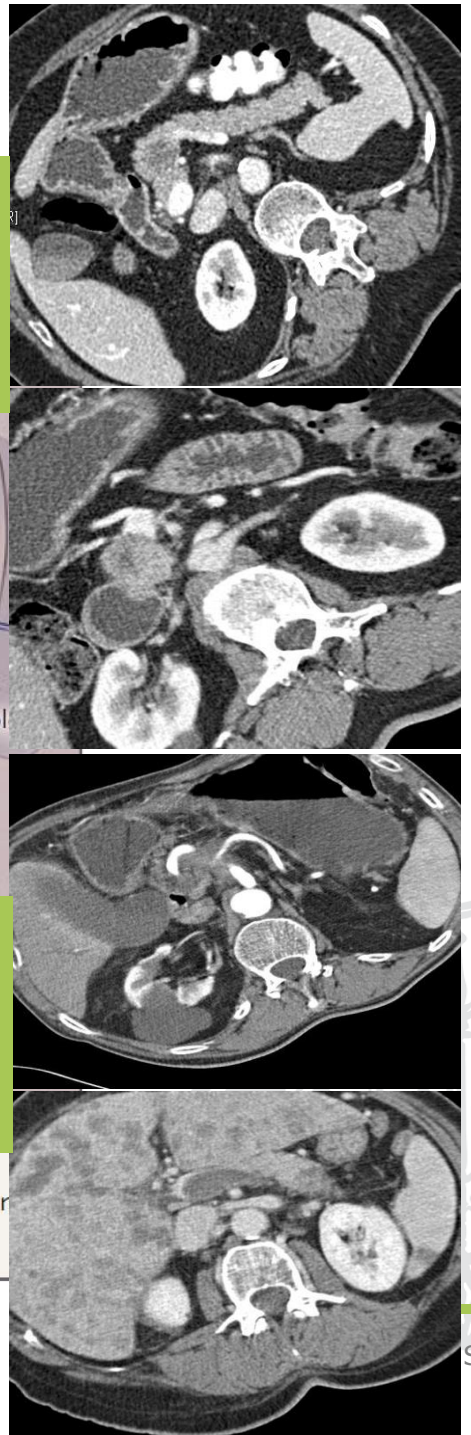


Figure 3. Anatomy and Surgical Resectability of Pancreatic Cancer.
Pancreatic cancers are categorized on a continuum from resectable to unresectable according to the involvemer of adjacent structures and the presence of distant metastases.

Palliation

Kuration



Werner et al, Nature Rev. 2013, Ryan et al., NEJM 2014

Resektabilität – International Consensus Definition

	Alliance A021101[13]	JPS classification 7th edition (2016)[15]	NCCN 2016[12]
Resectable: R		• SMV/PV:no tumor contact or contact of less than 180° without occlusion • SMA, CA, CHA: no tumor contact/invasion	• SMV/PV: no tumor contact, or contact of less than 180° without vein contour irregularity. • SMA, CA, CHA: no arterial tumor contact
Borderline resectable: BR	No subclassification according to SMV/PV invasion alone/arterial invasion.	Subclassified according to SMV/PV invasion alone or arterial invasion.	No subclassification according to SMV/PV invasion alone or arterial invasion.
BR-PV (SMV/PV invasion alone)	• SMV/PV: tumor-vessel interface 180 or more degree and/or reconstructable occlusion	• SMV/PV: tumor contact/invasion of 180° or more/occlusion, not exceeding the inferior border of the duodenum. • SMA, CA, CHA: no tumor contact/invasion	• SMV/PV: solid tumor contact of 180° or more, contact of less than 180° with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessel proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction. • IVC: solid tumor contact
BR-A (arterial invasion)	• SMA, CA: tumor-vessel interface less than 180°. • CHA: reconstructable, short-segment tumor-vessel interface of any degree	• SMA, CA: tumor contact/invasion of less than 180° without showing stenosis/deformity. • CHA: tumor contact/invasion without showing tumor contact/invasion of the PHA and/or CA. (In case of contact/invasion to both portal vein and peripancreatic arteries, it was graded as BR-A.)	Pancreatic head/uncinate process: • SMA: solid tumor contact of less than 180° • CHA: solid tumor contact without extension to CA/hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction. • Presence of variant arterial anatomy (RHA, CHA) and the presence of tumor contact as it may affect surgical planning Pancreatic body/tail: • CA: solid tumor contact of less than 180° • CA: solid tumor contact of 180 or more degree without involvement of the aorta and with intact and uninvolved GDA

Isaji et al Pancreatology 2018

Resektabilität – Anatomische Faktoren

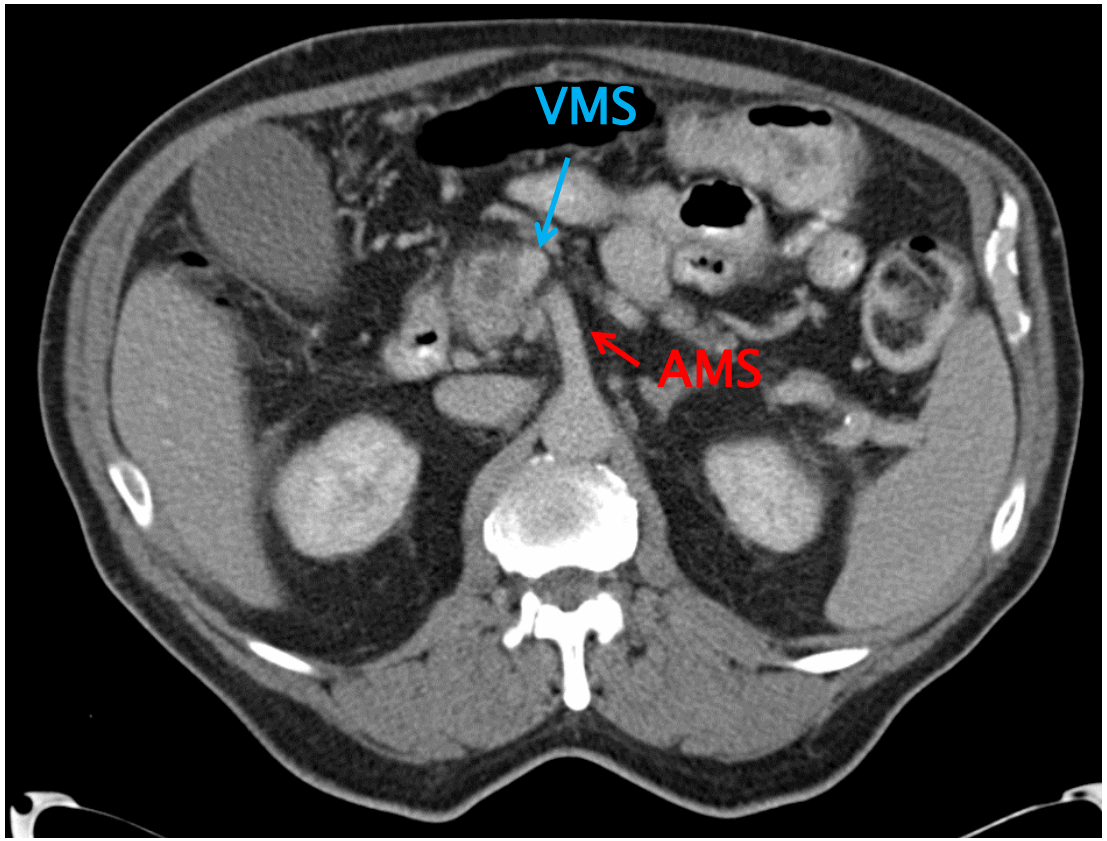
International consensus of classification of BR PDAC based on anatomical definition using CT imagings including coronal and sagittal sections.

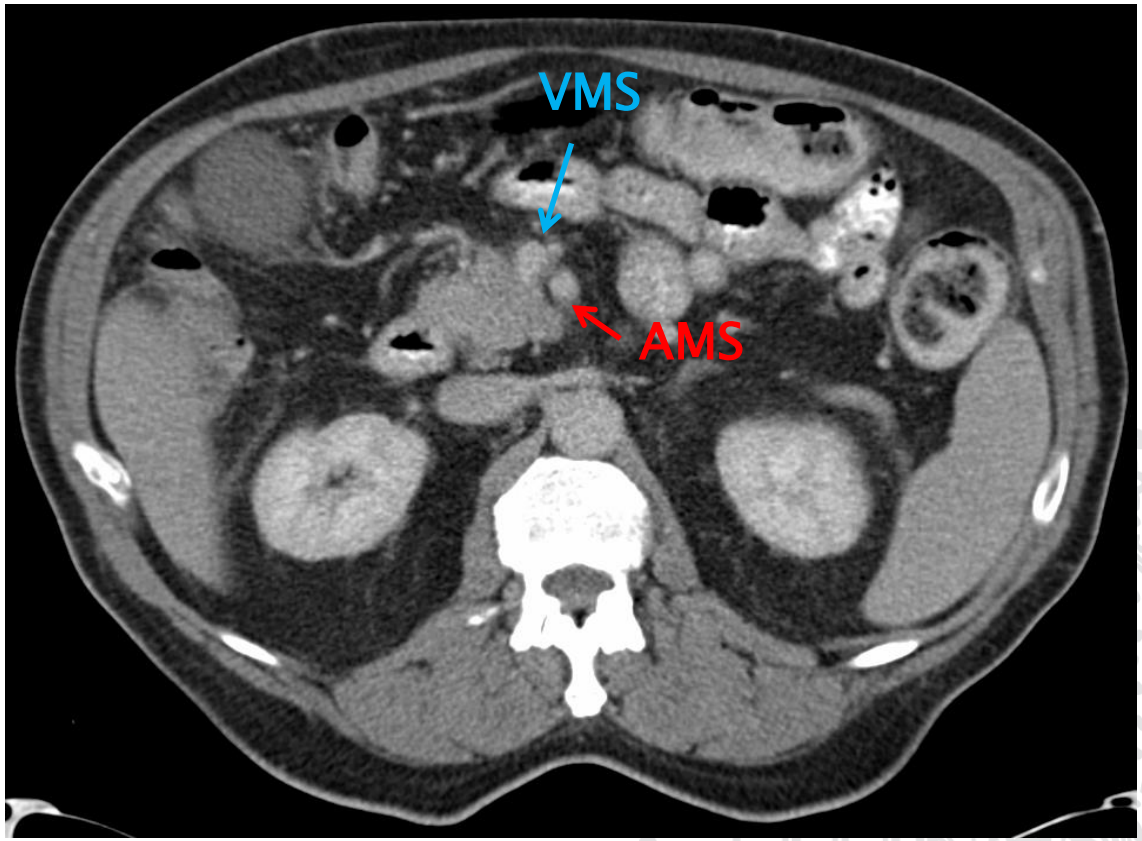
Resectable: R	• SMV/PV: no tumor contact or unilateral narrowing • SMA, CA, CHA: no tumor contact
Borderline resectable: BR	Subclassified according to SMV/PV involvement alone or arterial invasion.
BR-PV (SMV/PV involvement alone)	• SMV/PV: tumor contact 180° or greater or bilateral narrowing/occlusion, not exceeding the inferior border of the duodenum. • SMA, CA, CHA: no tumor contact/invasion
BR-A (arterial involvement)	• SMA, CA: tumor contact of less than 180° without showing deformity/stenosis. • CHA: tumor contact without showing tumor contact of the PHA and/or CA. (The involvement of the aorta is categorized as unresectable. Presence of variant arterial anatomy is not taken into consideration.)
Unresectable: UR	Subclassified according to the status of distant metastasis
Locally advanced: LA	• SMV/PV: bilateral narrowing/occlusion, exceeding the inferior border of the duodenum. • SMA, CA: tumor contact/invasion of 180 or more degree#. • CHA: tumor contact/invasion showing tumor contact/invasion of the PHA and/or CA. • AO: tumor contact or invasion
Metastatic: M	• Distant metastasis $.

SMV: superior mesenteric vein, PV: portal vein, SMA: superior mesenteric artery, CA: celiac artery, CHA: common hepatic artery, PHA: proper hepatic artery, #: In the cases with CA invasion of 180° or more without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery thereby permitting a distal pancreatectomy with enbloc celiac axis resection (DP-CAR) [21], some members prefer this criteria to be in the BR-A category. $: including macroscopic para aortic and extra abdominal lymph node metastasis.

Isaji et al Pancreatology 2018

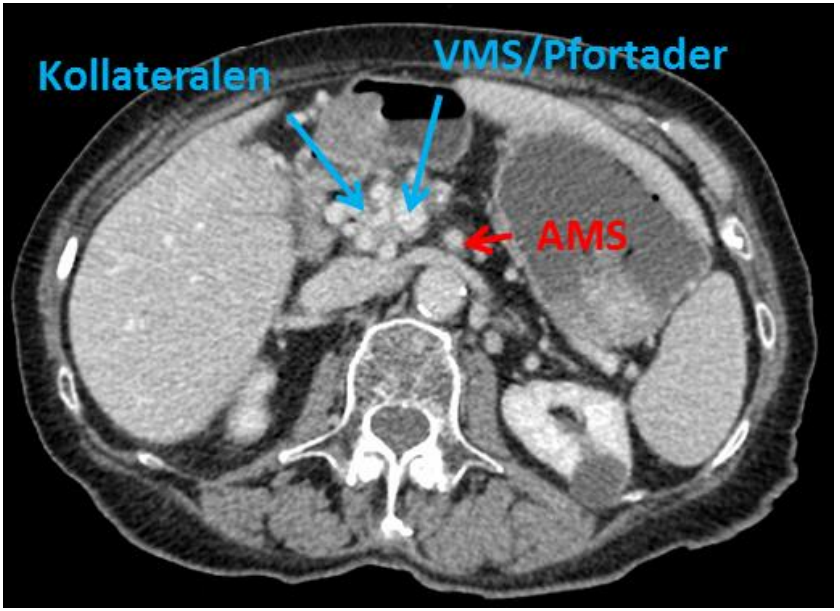
Resektabilität – Resektabel

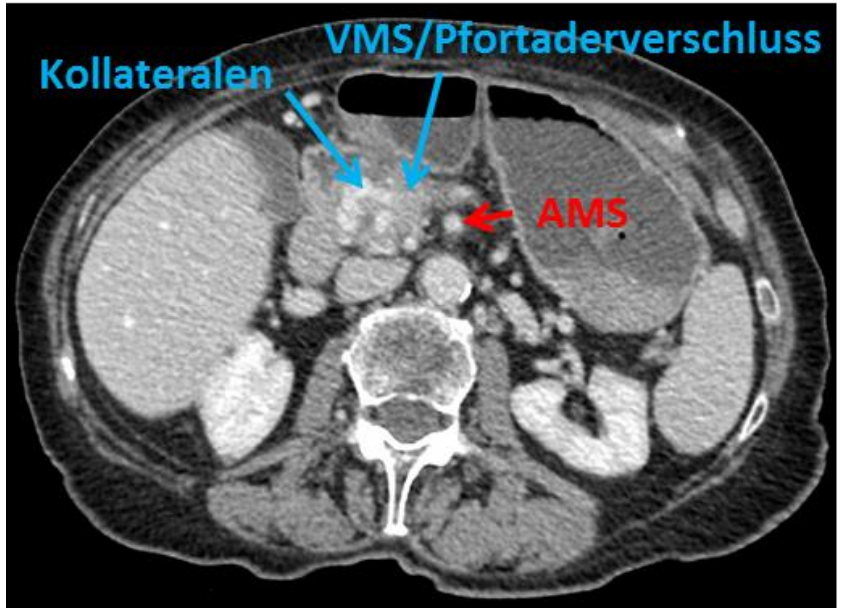


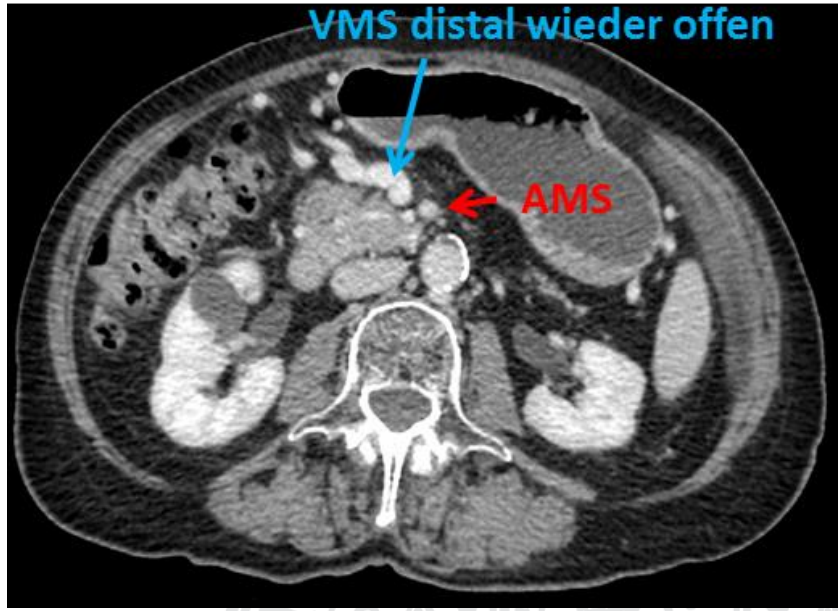


D‘Haese, Werner et al, Der Radiologe 2016

Resektabilität – Borderline Resektabel

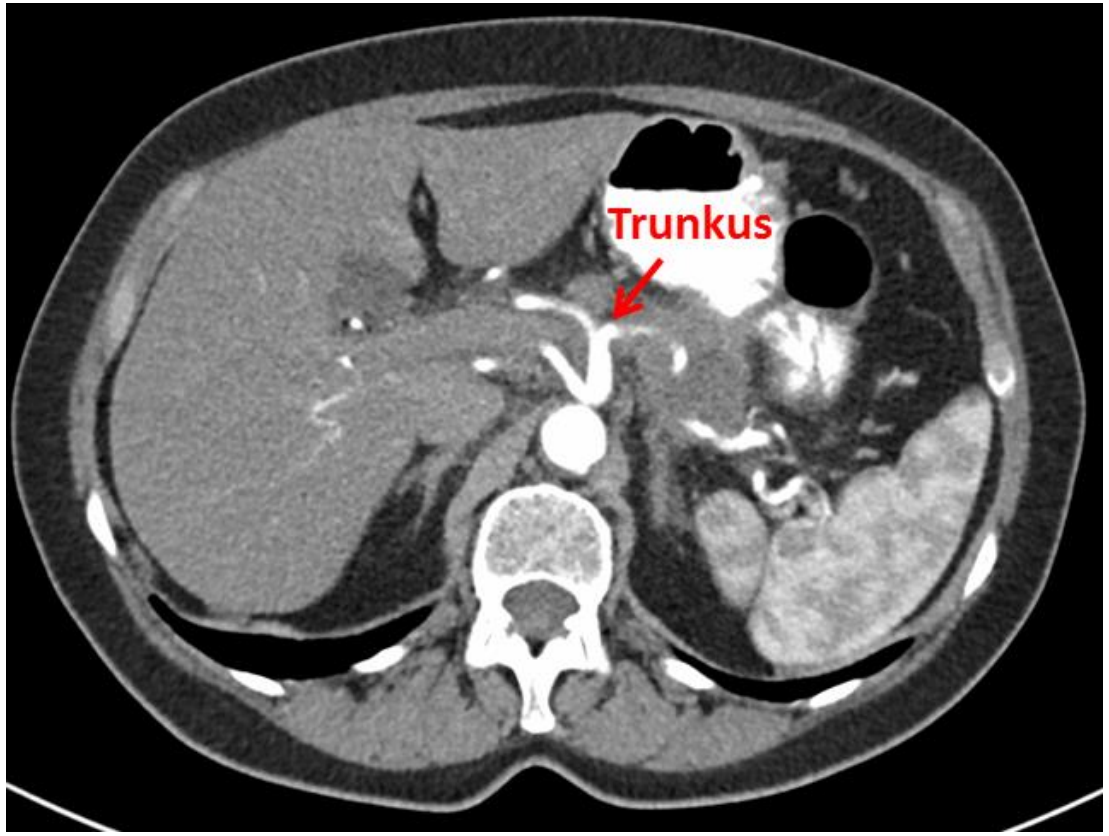




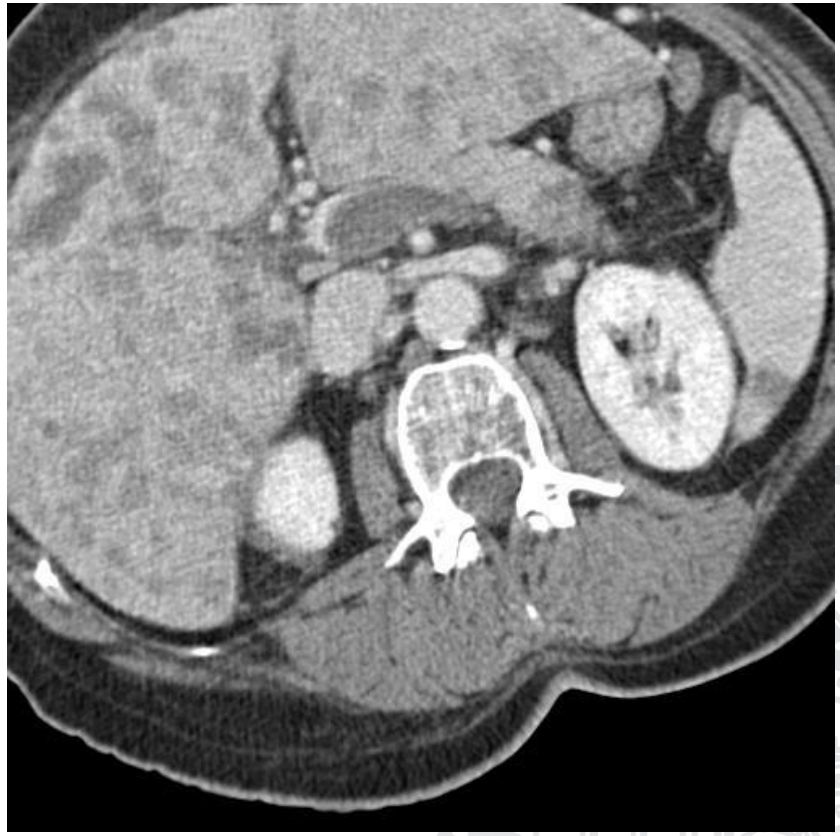


D'Haese, Werner et al, Der Radiologe 2016

Resektabilität – Lokal fortgeschritten/Irresektabel



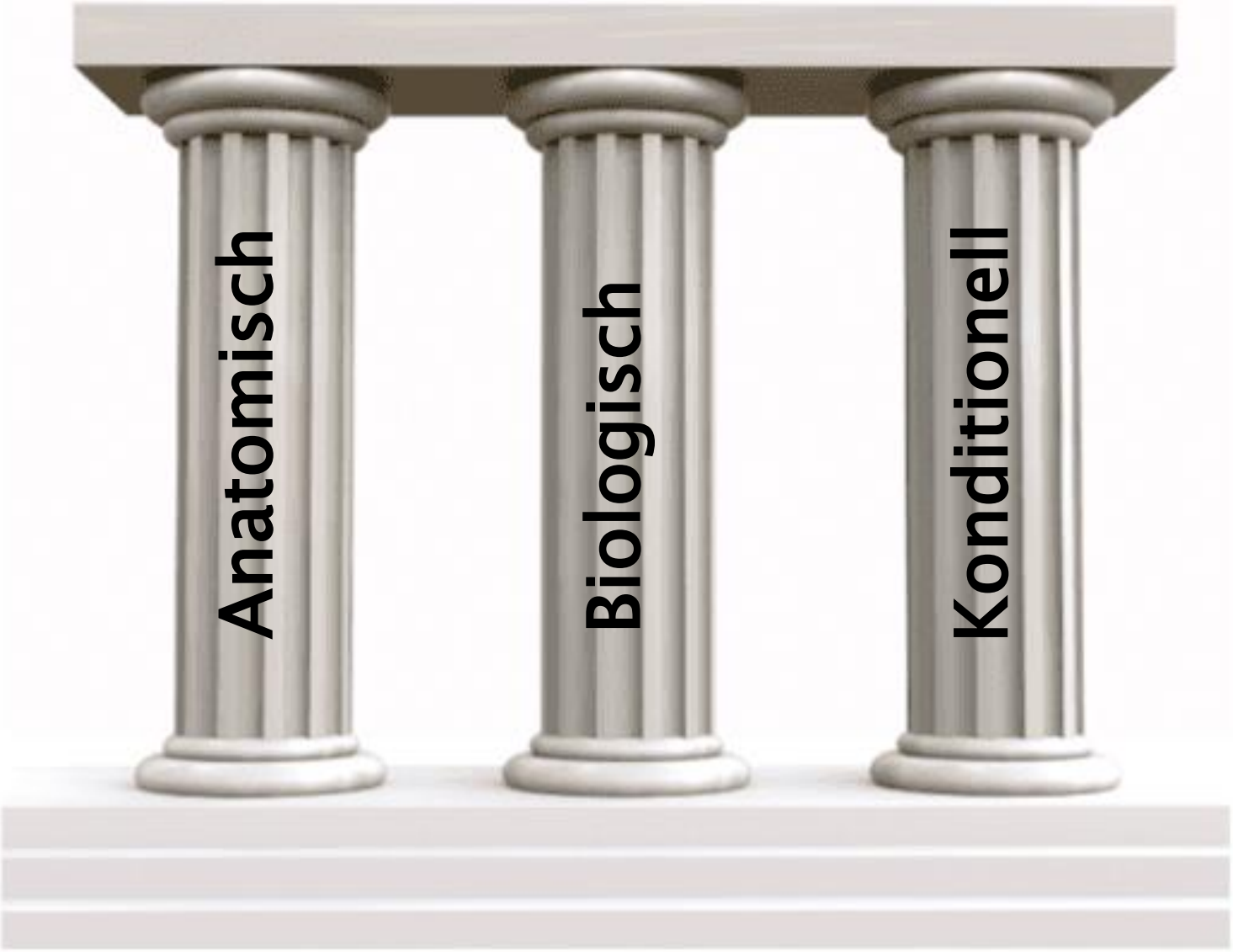
Lokal irresektabel



Systemerkrankung

D'Haese, Werner et al, Der Radiologe 2016

Resektabilität – International Consensus Definition



Isaji et al Pancreatology 2018

Resektabilität – Anatomische Faktoren

Type of definition	Anatomical	Biological	Conditional
R	R-Type A	No: R-Type A	No: R-Type A
		Yes: BR-Type B	Yes: BR-Type C
BR	BR-Type A	No: BR-Type A	No: BR-Type A
		Yes: BR-Type AB	Yes: BR-Type AC
Locally advanced: LA	LA-Type A	No: LA-Type A	No: LA-Type A
		Yes: LA- Type AB	Yes: LA-Type AC

Biological definition:
- CA 19-9 more than 500 IU/ml
- Regional lymph node metastasis (biopsy or PET-CT)

Conditional host-related definition:
- Depressed performance status (PS: 2 or more)

Isaji et al Pancreatology 2018

PANKREASKARZINOM -
EINE CHIRURGISCHE ERKRANKUNG ?

ORIGINAL ARTICLE

Pancreatic Cancer Surgery in the New Millennium

Better Prediction of Outcome

Werner Hartwig, MD, Thilo Hackert, MD,* Ulf Hinz, MSc,* Alexander Gluth,* Frank Bergmann, MD,† Oliver Strobel, MD,* Markus W. Büchler, MD,* and Jens Werner, MD**

1071 resezierte PDAC Patienten

Analyse von prognostischen Parametern:

Patienten-, Tumor-, Resektionscharakteristika

Annals of Surgery • Volume 254, Number 2, August 2011

PANKREASKARZINOM -
EINE CHIRURGISCHE ERKRANKUNG ?

univariate Risikofaktoren:

Alter, ASA-Score, CEA & CA19-9, präoperativer IDDM,
T-, N-, M-, R-, G-Tumorklassifikation, LNR

---

multivariate Risikofaktoren:

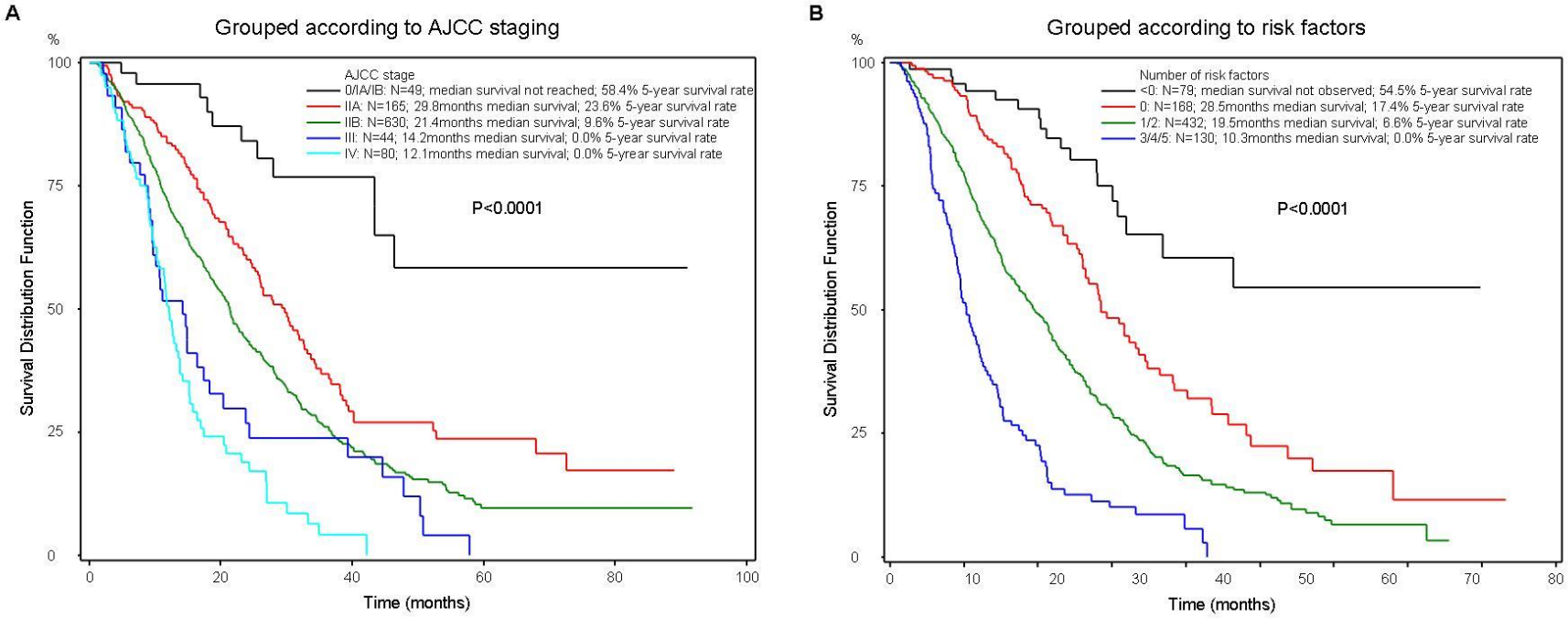
Alter ≥70 a
präoperativer IDDM
CA19-9 ≥400U/ml
T4-, M1- oder G3-Status
R0-Status, LNR>0.2

➡ RISIKOSCORE

Hartwig et al., Ann Surg 2011

PANKREASKARZINOM -

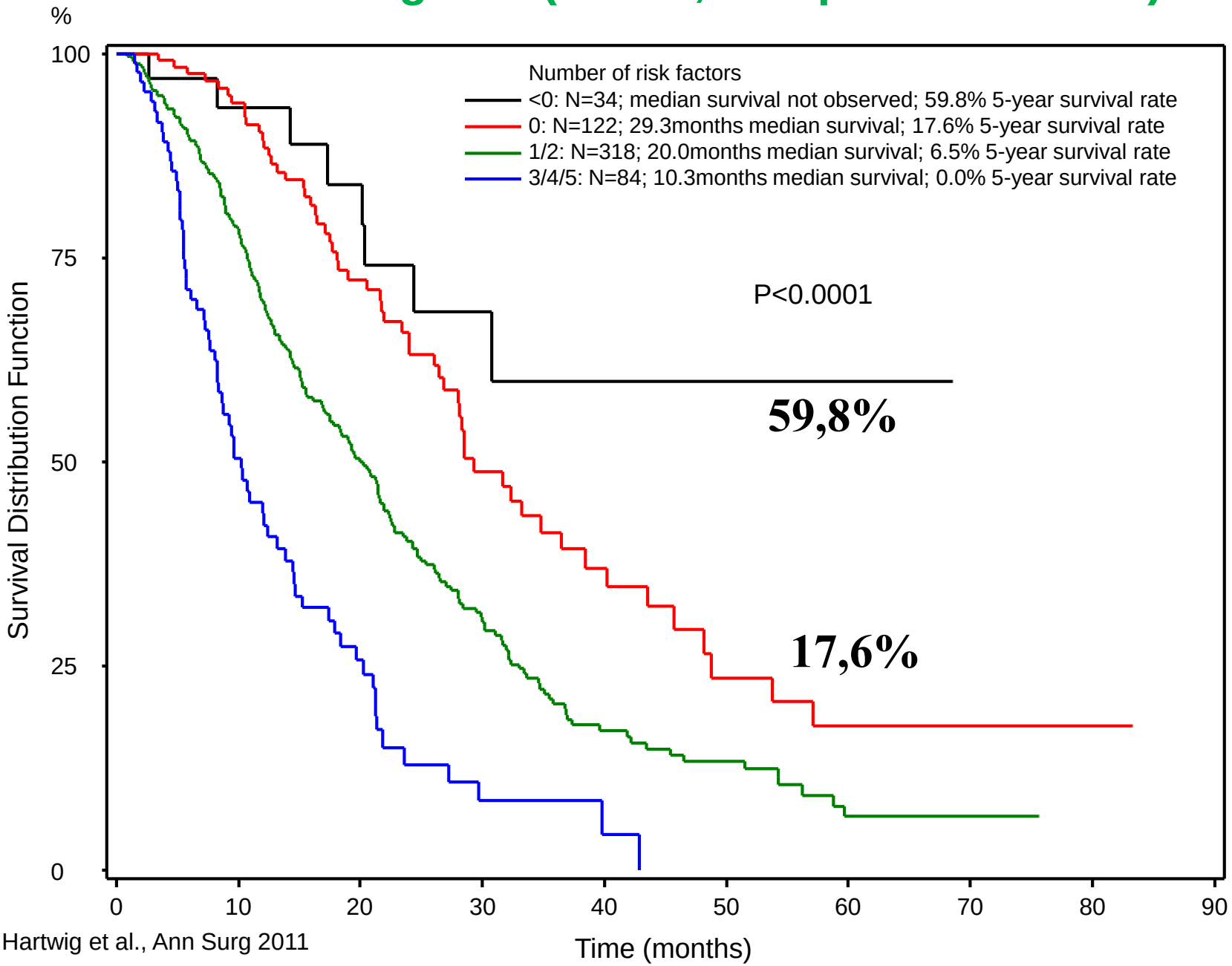
EINE CHIRURGISCHE ERKRANKUNG ?



- ***definierte Risikofaktoren erlauben akkurate Risikostratifizierung***
- ***5-Jahresüberleben bis >50%***

Hartwig et al., Ann Surg 2011

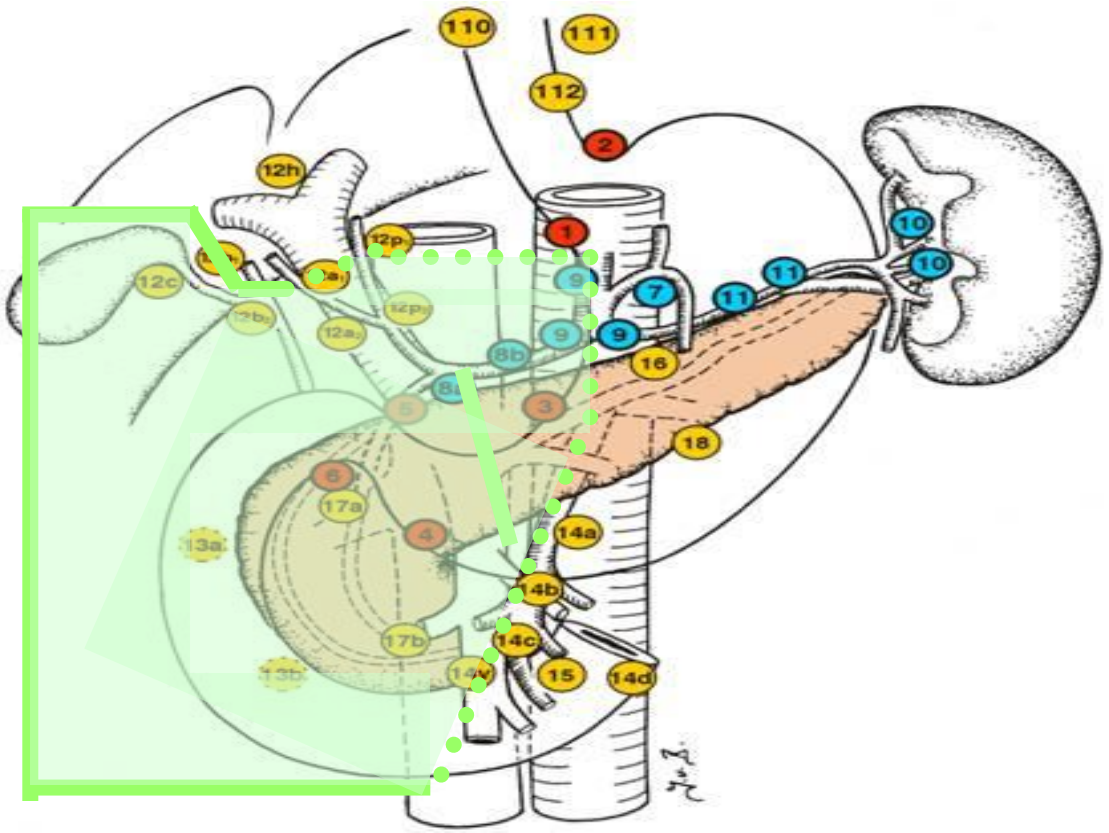
AJCC stage IIB (n=558, complete data sets)



Hartwig et al., Ann Surg 2011

Onkologische Resektion
Technik

Whipple-OP:
Standardisierte Lymphadenektomie



Pankreas:

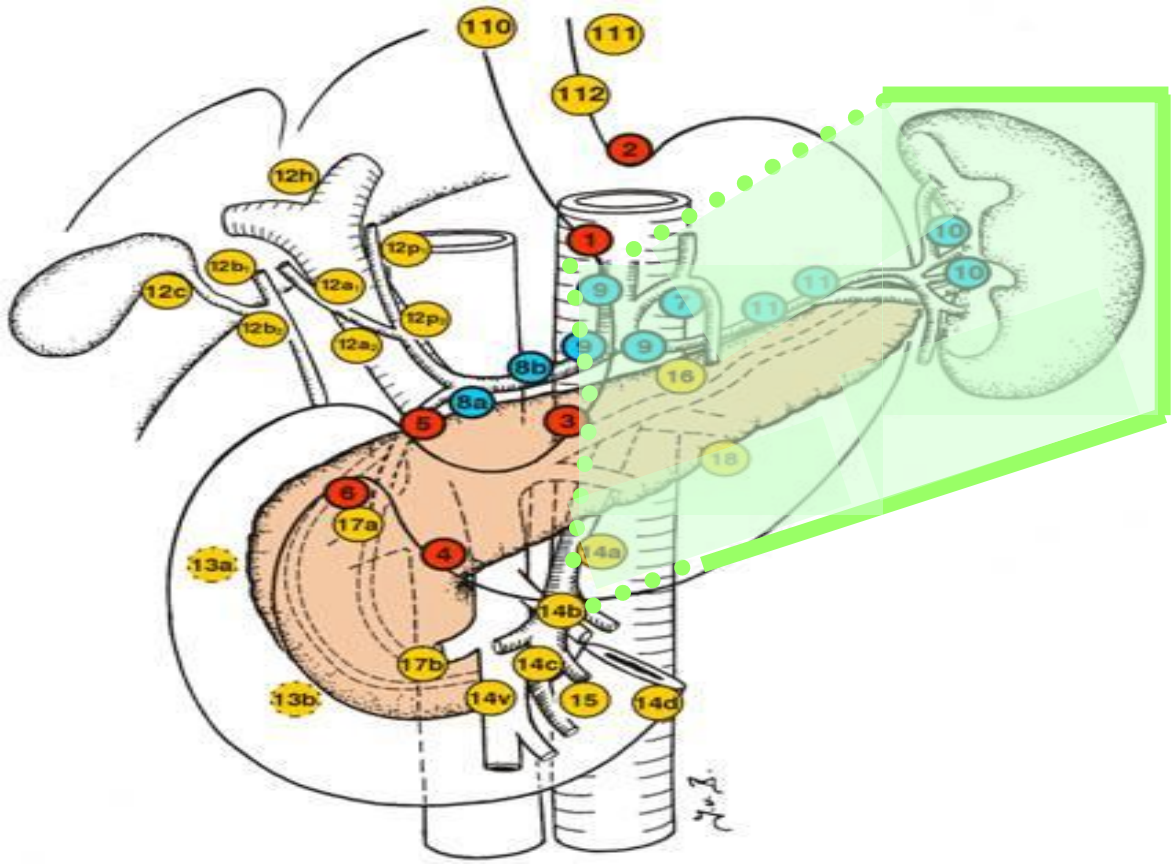
- Links der Pfortader

Lymphadenektomie:

- Lig. hepatoduodenale
- Pfortader / SMV
- A. hepatica
- Rechte Hemicircumferenz von Tr. Coeliacus und SMA

S3-Guidelines, 2007 und 2013

Linksresektion
Standardisierte Lymphadenektomie



Pankreas:

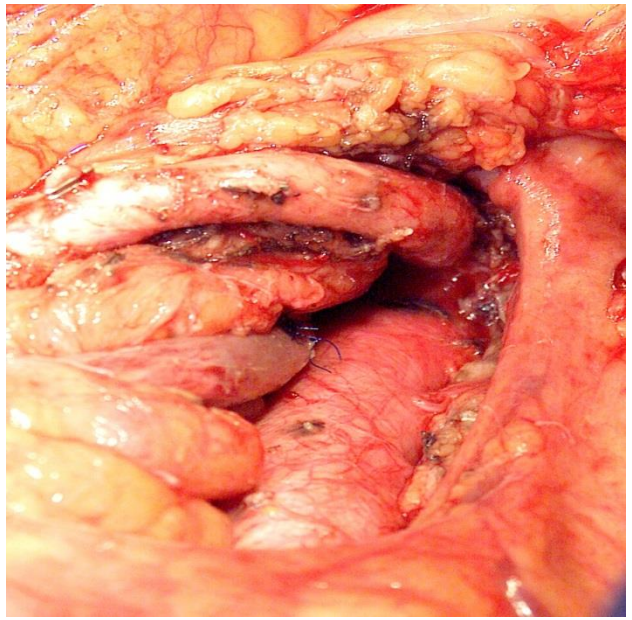
- über Pfortader

Lymphadenektomie:

- Peripankreatisch
- Pfortader/V. mes. sup.
- Rechte Hemizirkumferenz des Trunkus und AMS
- A. gastrica sin.
- Linke Nebenniere

S3-Guidelines, 2007 and 2013

Kurative Resektion – Technische Aspekte

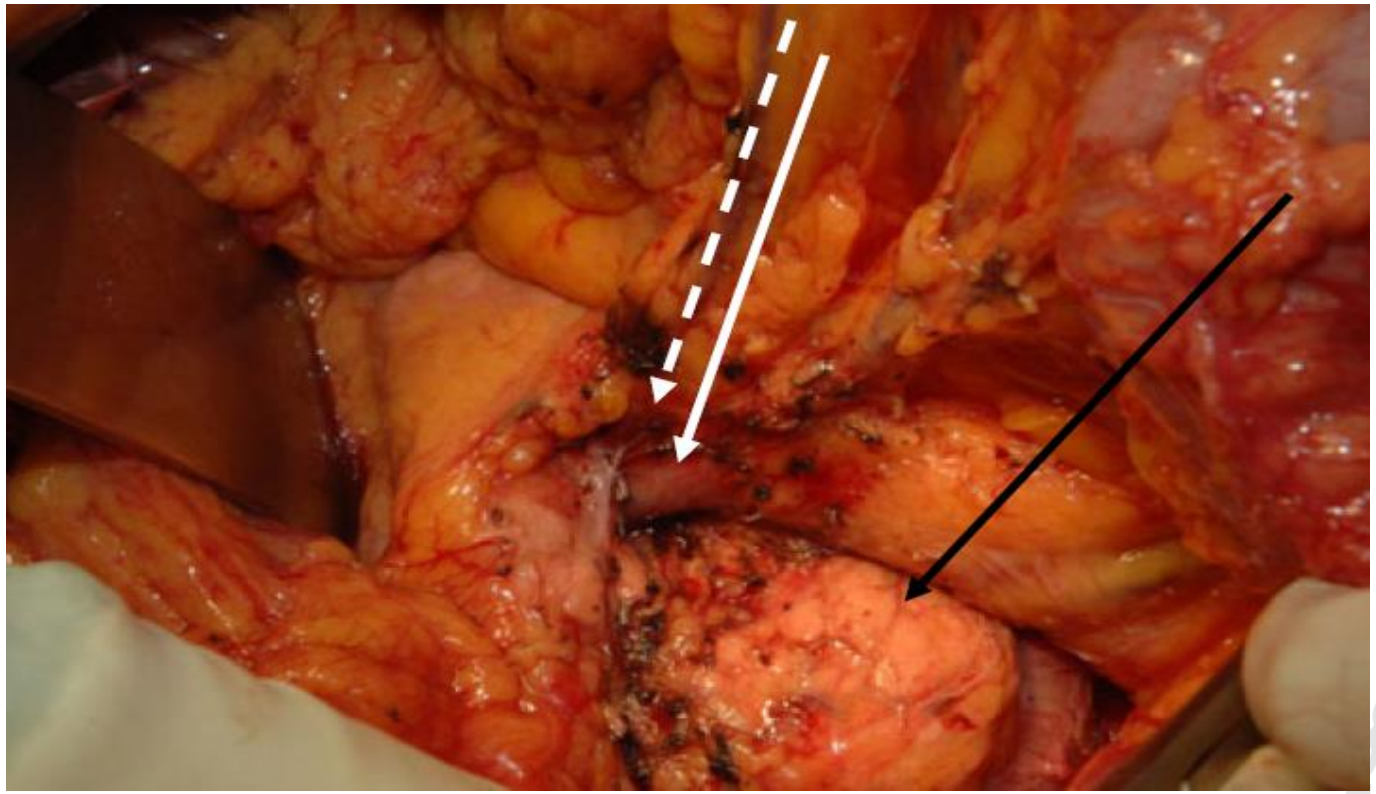


Vermeidung von R1/2 Resektionen „Artery First Approach“

Initiale Dissektion entlang der A. mesenterica superior

J Am Coll Surg 2010

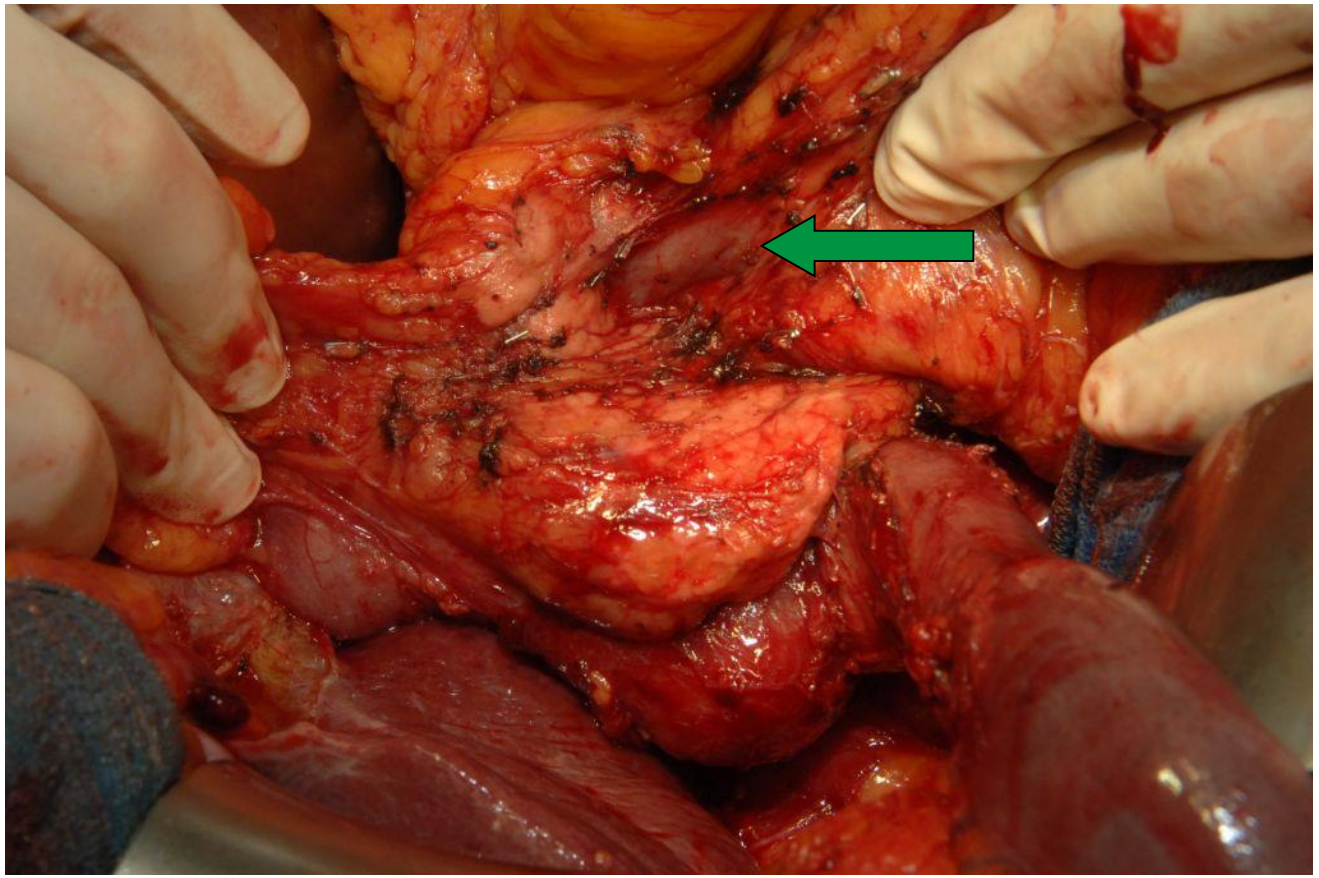
Kurative Resektion – Technische Aspekte



Mobilisation des proc. uncinatus von kaudal nach cranial „uncinate process first approach“

(Hackert, Werner et al, Lang Arch Surg 2010)

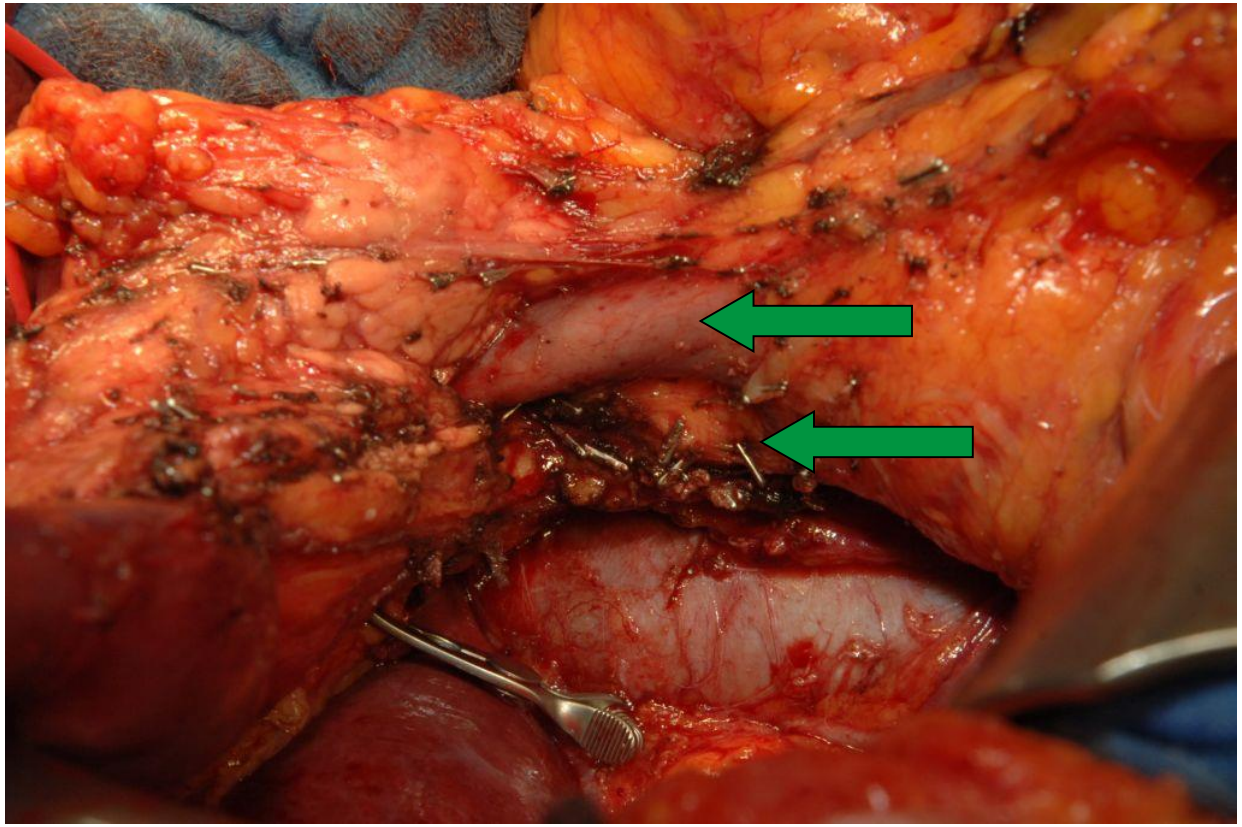
Kurative Resektion – Technische Aspekte



„uncinate process first approach“.

(Hackert, Werner et al, Lang Arch Surg 2010)

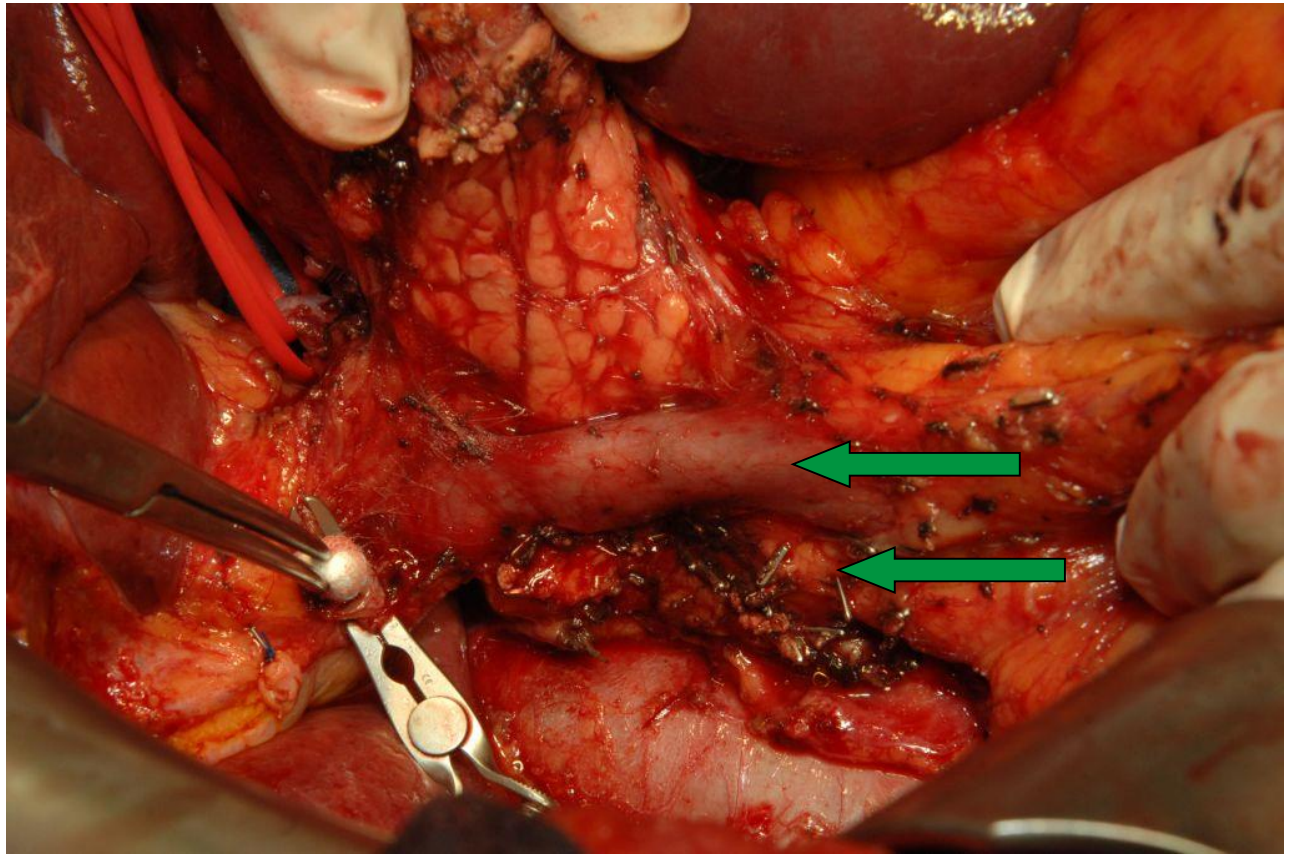
Kurative Resektion – Technische Aspekte



„uncinate process first approach“.

(Hackert, Werner et al, Lang Arch Surg 2010)

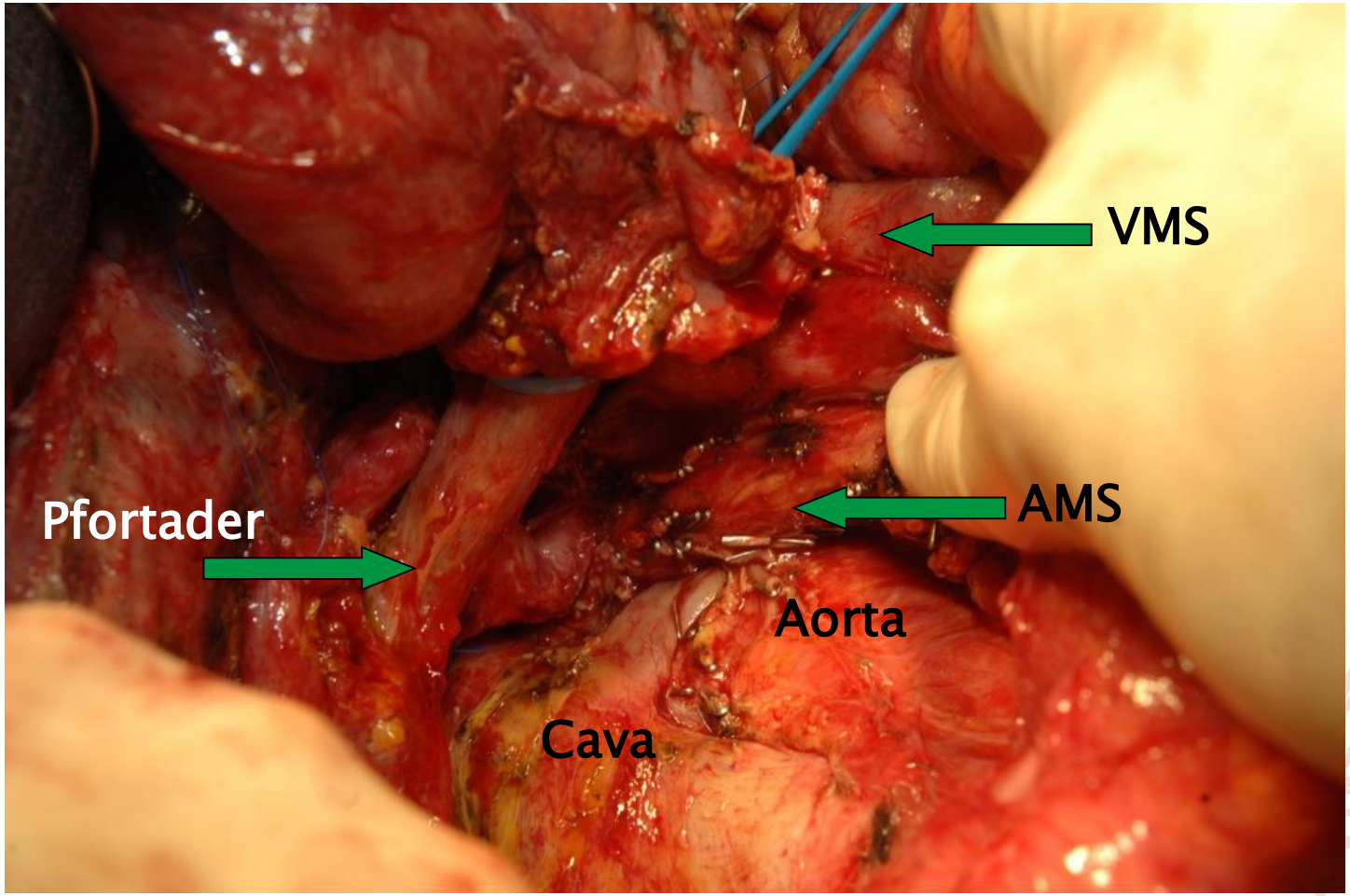
Kurative Resektion – Technische Aspekte



„uncinate process first approach“.

(Hackert, Werner et al, Lang Arch Surg 2010)

Kurative Resektion – Technische Aspekte

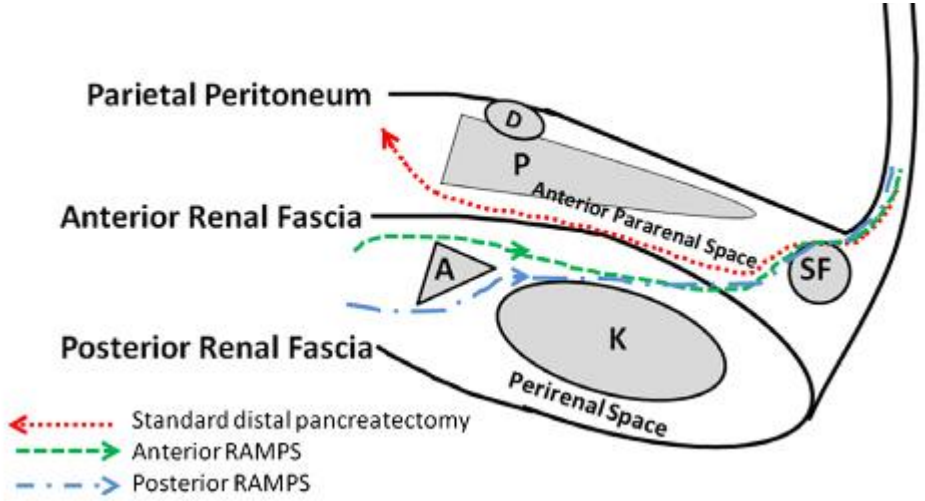


„uncinate process first approach“.

Standardisierte Linksresektion

Long-Term Results of Resection of Adenocarcinoma of the Body and Tail of the Pancreas Using Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy Procedure

Jonathan B Mitchem, MD, Nicholas Hamilton, MD, Feng Gao, PhD, William G Hawkins, MD, David C Linehan, MD, FACS, Steven M Strasberg, MD, FACS



Cancer J 2012
J Am Coll Surg 2012
Surgery 2003

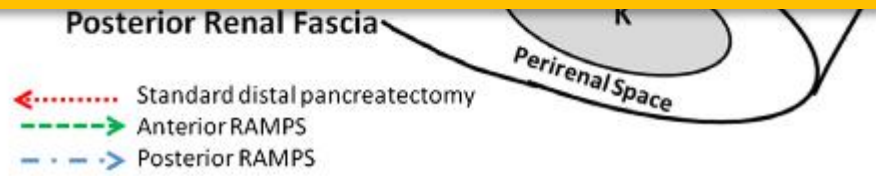
Standardisierte Linksresektion

Long-Term Results of Resection of Adenocarcinoma of the Body and Tail of the Pancreas Using Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy Procedure

Radical antegrade modular Pancreaticosplenectomy

Negative tangential resection margins in 89%

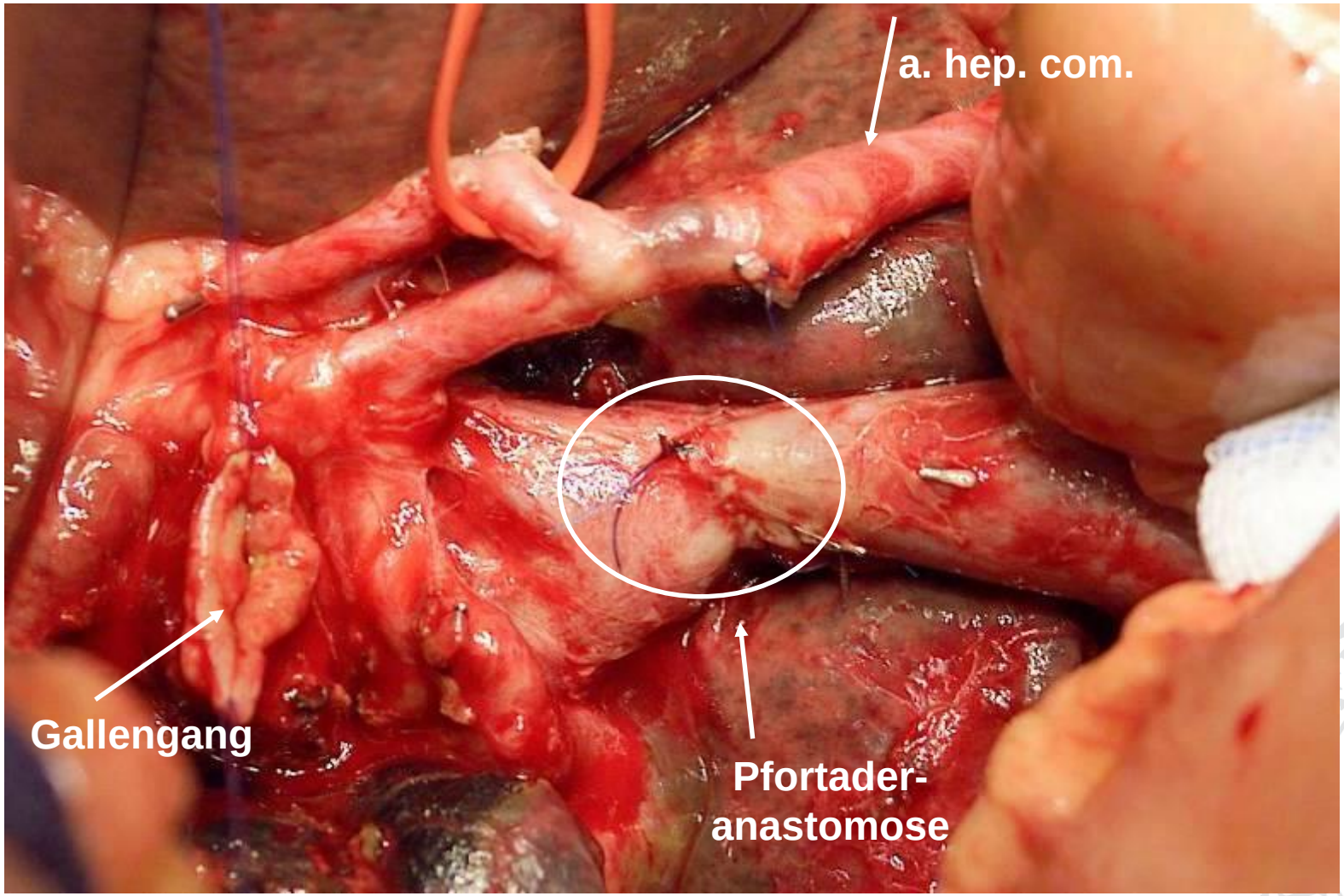
5 Year-Survival 35,5%



Cancer J 2012
J Am Coll Surg 2012
Surgery 2003

Grenzen der Resektabilität

Venöse Resektion



Venöse Resektion

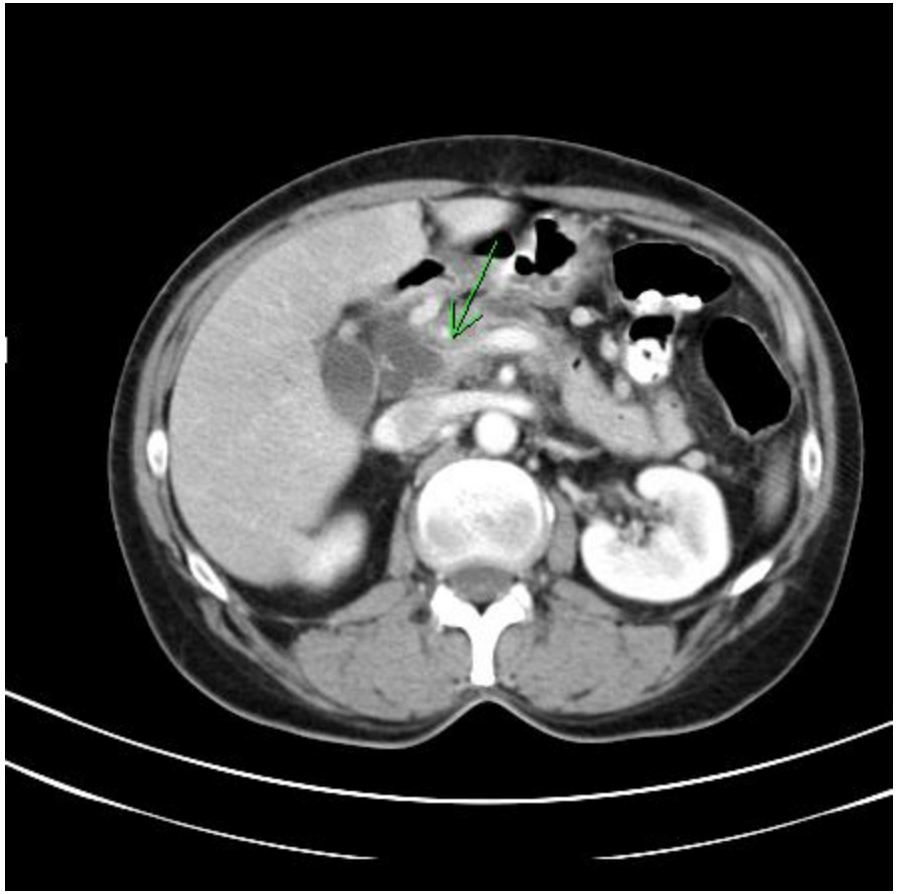
Author (Year of publication)	Number of PD with VR	Mortality [%]	Morbidity [%]	Survival
Tseng[21] (2006)	110	2	21	23.4 months (median) #
Siriwardana[19] (2006)°	1.646	5.9 #	42 #	13 months (median); 5-YS: 7% #
Riediger[22] (2006)	53	3.8 #	23 #	5-YS: 15% #
Al-Haddad[16] (2007)	22	0	NA	5-YS: 20% #
Yekebas[23] (2008)	136	3.7 #	40.3 #	15 months (median); 2-YS: 34% #
Overall	**1.967**	**3.1**	**31.6**	

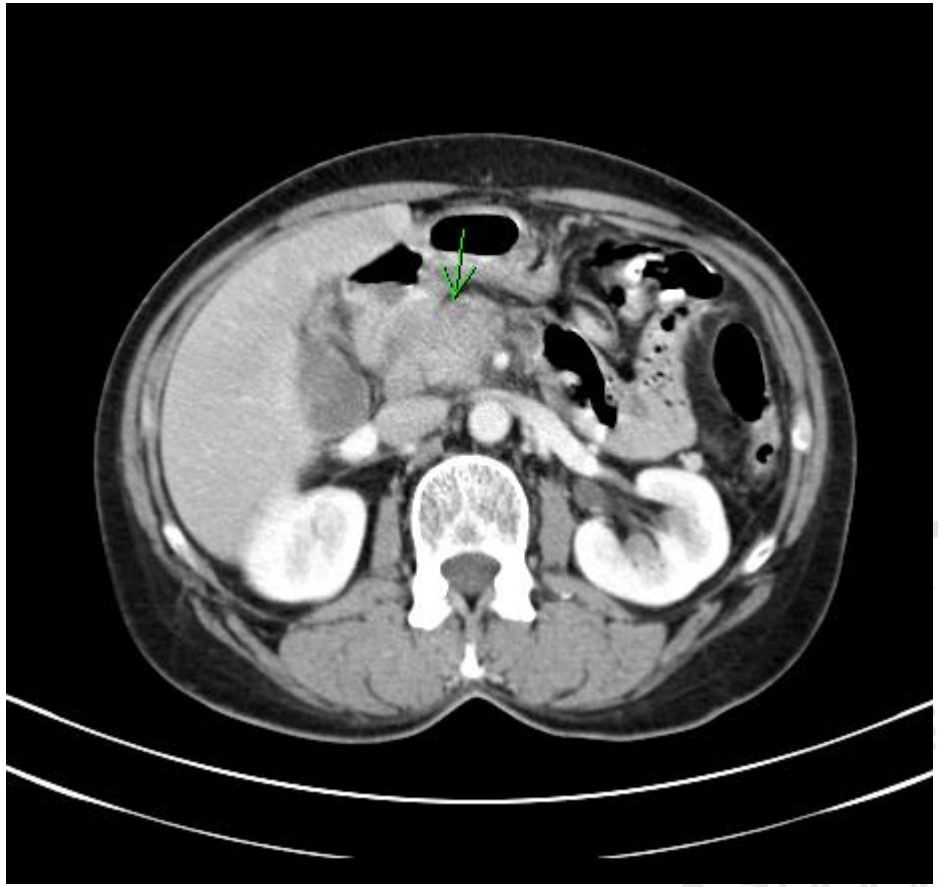
- technisch sicher
- keine erhöhte Morbidität und Letalität
- onkologisch identisch zu OP's ohne venöse Resektion

Sollte immer durchgeführt werden!

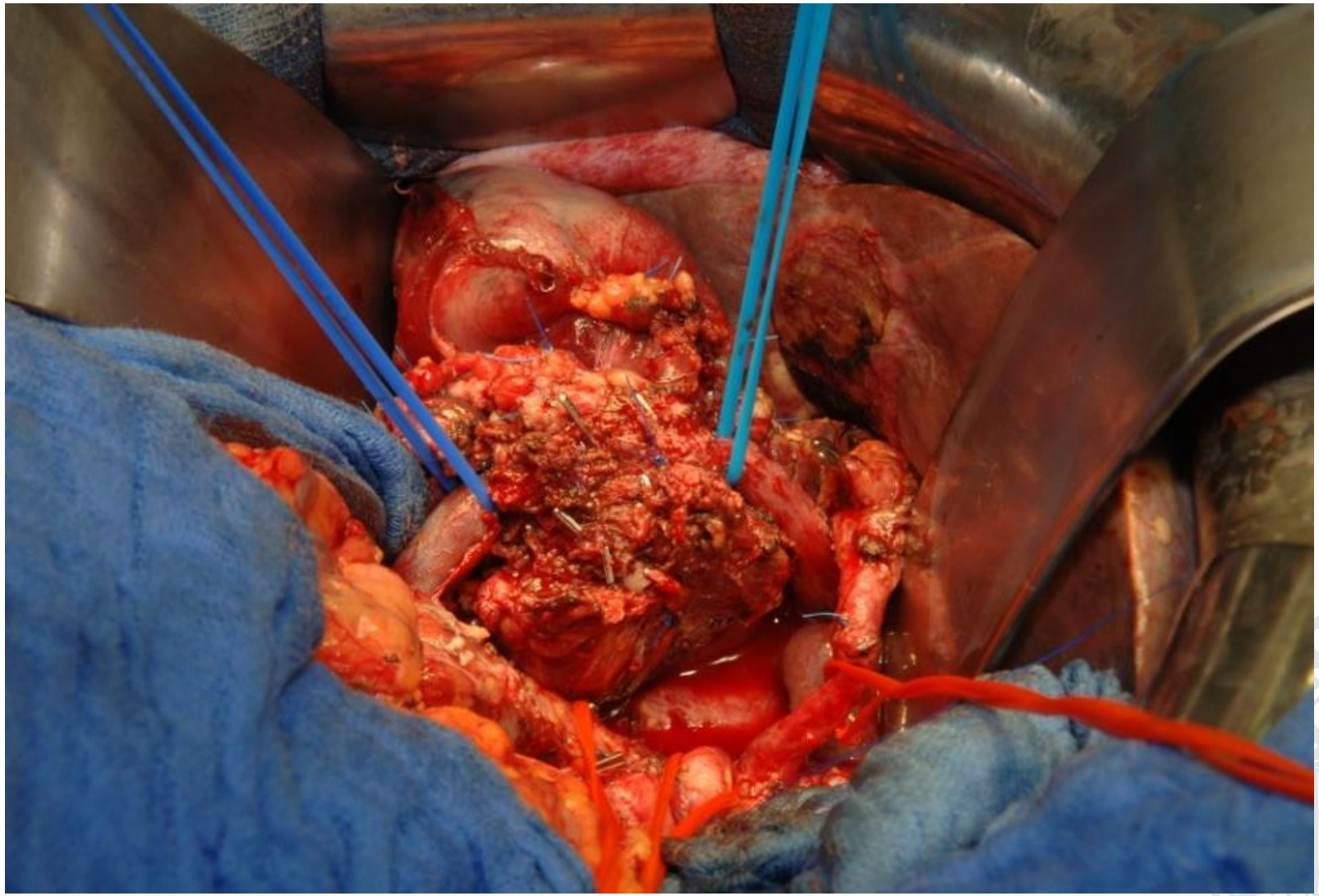
Glanemann et al., World J Surg Oncol 2008
Werner et al, Nat Rev 2013

Pfortaderresektion – Technische Aspekte

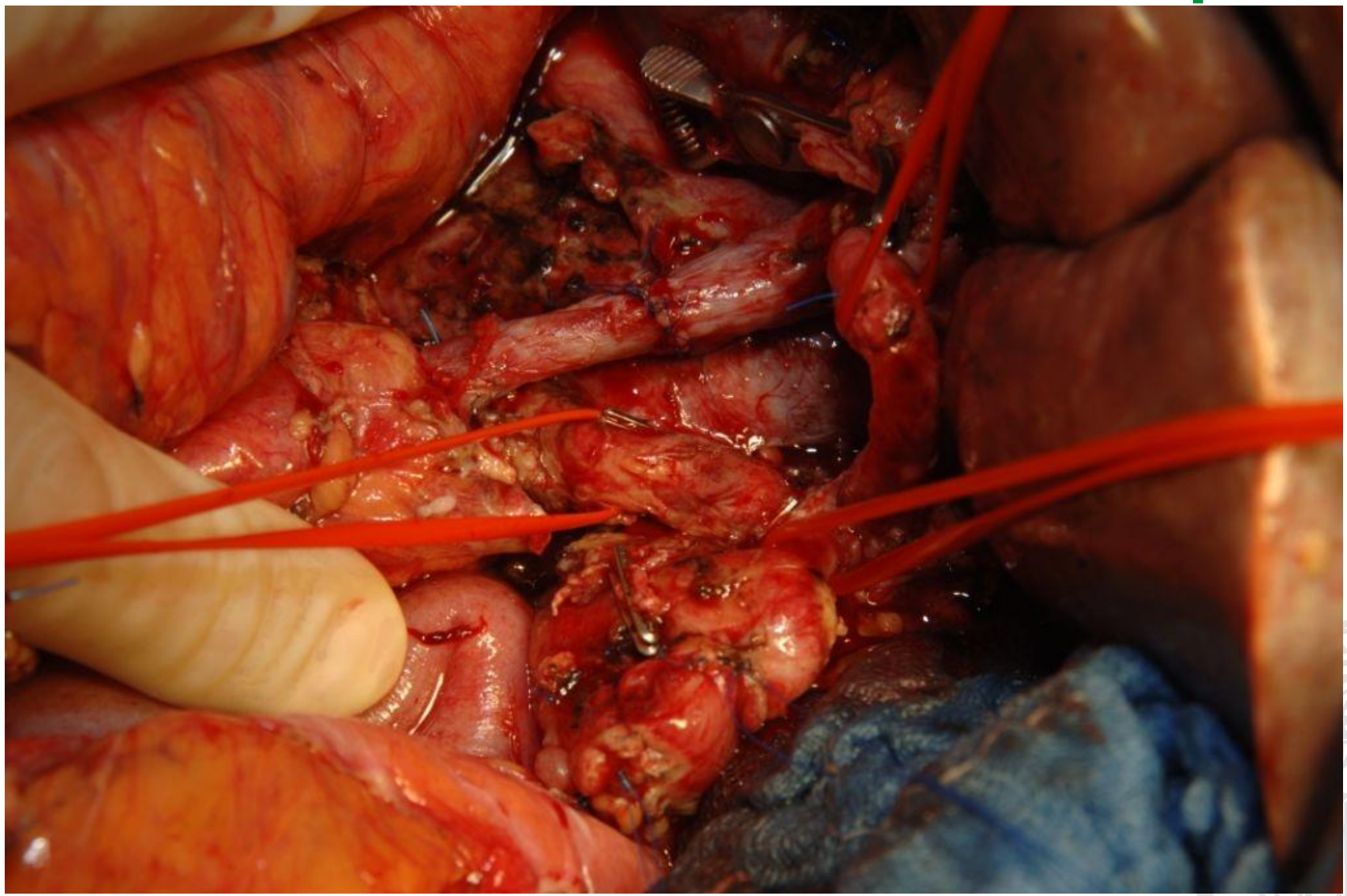




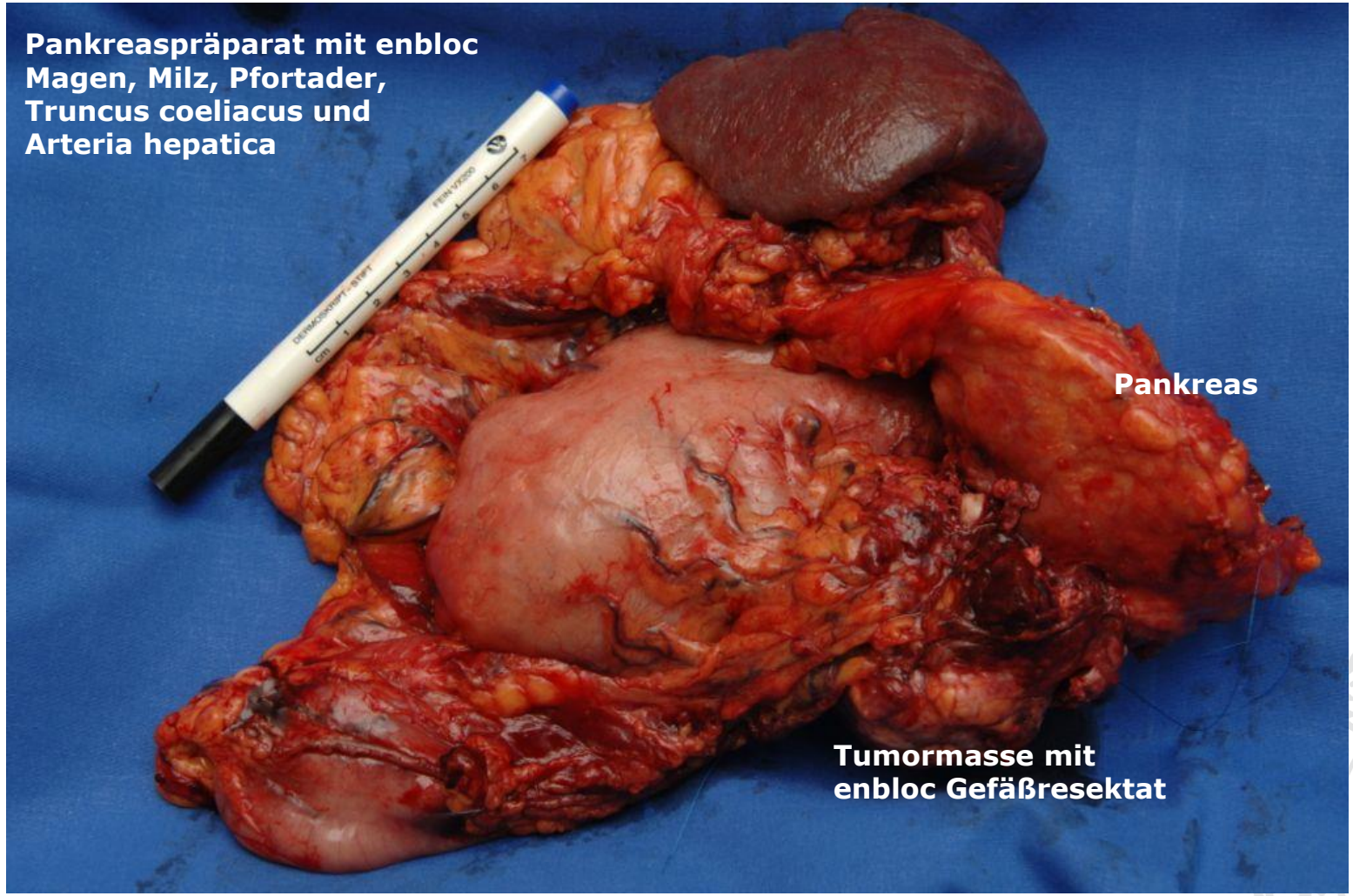
Portal Vein Resection – Technical Aspects



Pfortaderresektion – Technische Aspekte



MULTIVISZERALRESEKTION



MULTIVISZERALRESEKTION

Multivisceral Resection for Pancreatic Malignancies

Risk-Analysis and Long-Term Outcome

Werner Hartwig, MD, Thilo Hackert, MD, Ulf Hinz, MSc, Matthias Hassenpflug, MD, Oliver Strobel, MD, Markus W. Büchler, MD, and Jens Werner, MD

101 Patienten, multiviszerale Resektionen

21 Pankreatoduodenektomien

60 Pankreaslinksresektionen

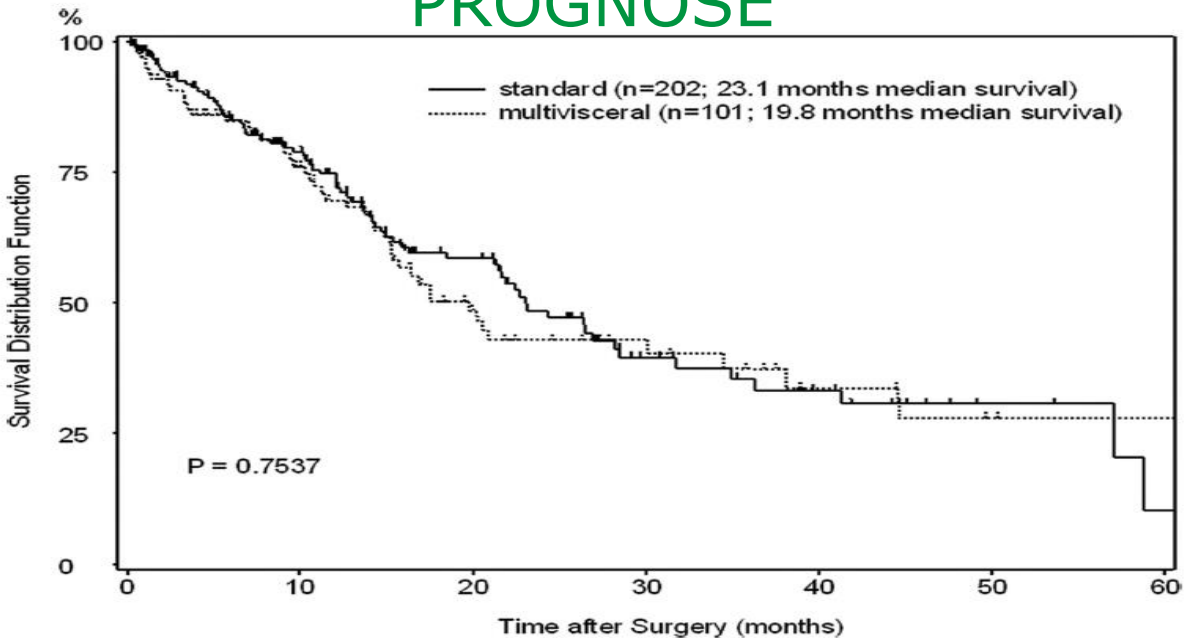
20 totale Pankreatektomien

1 - >4 beteiligte Organe mitreseziert

zudem 21% Pfortaderresektionen

Hartwig et al., Ann Surg 2009

MULTIVISZERALRESEKTION
PROGNOSE

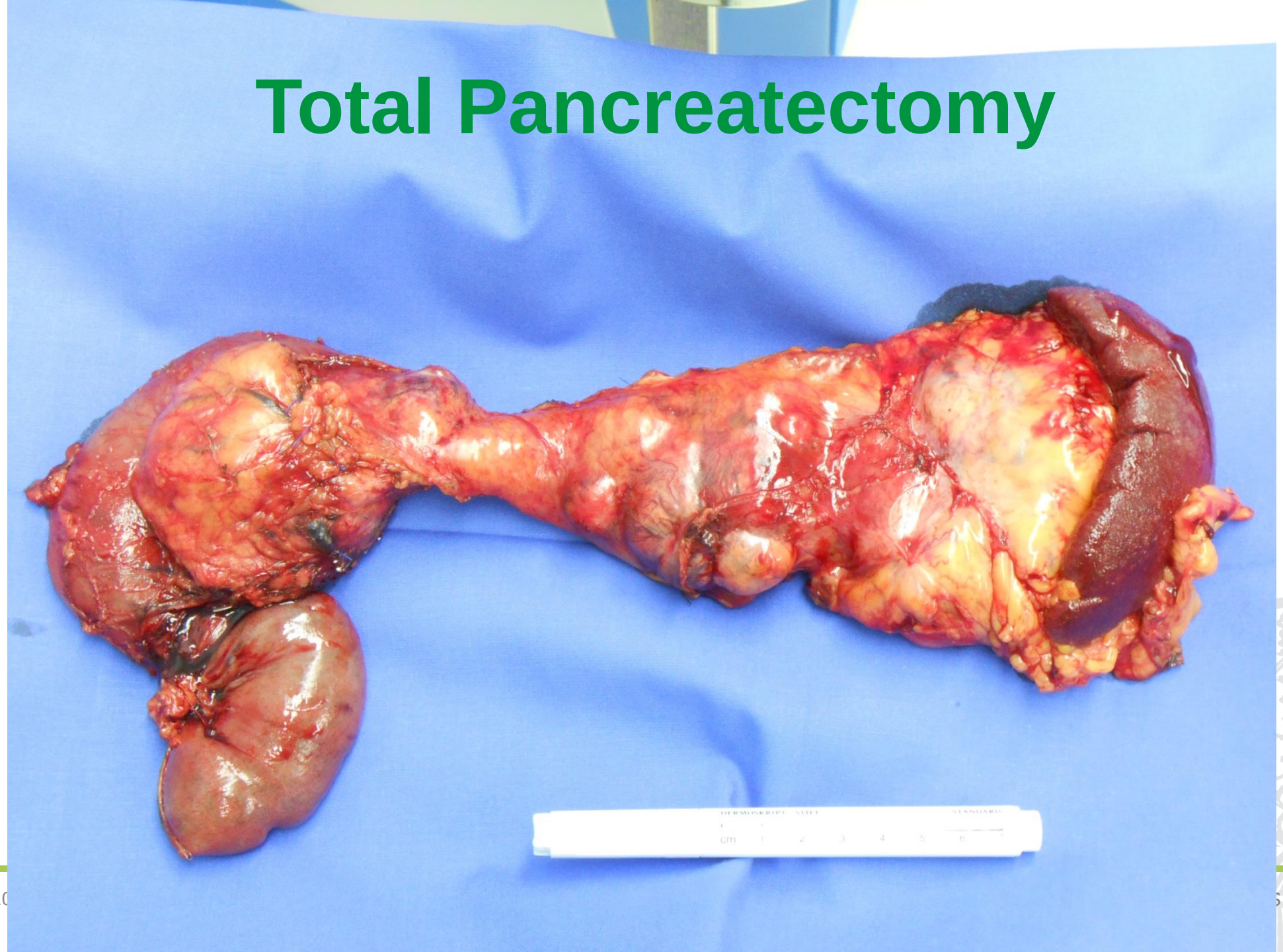


technisch sicher durchführbar
längerer Aufenthalt auf Intensivstation
medianes Überleben 19.8 Monate

onkologisches Ergebnis und Überleben vergleichbar mit Standardresektionen

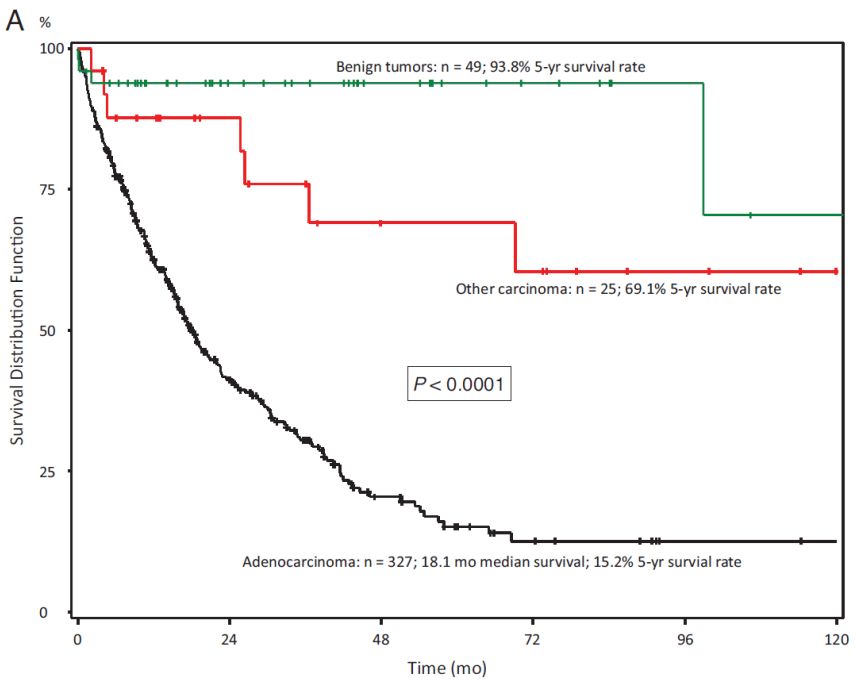
Hartwig et al., Ann Surg 2009 und 2016

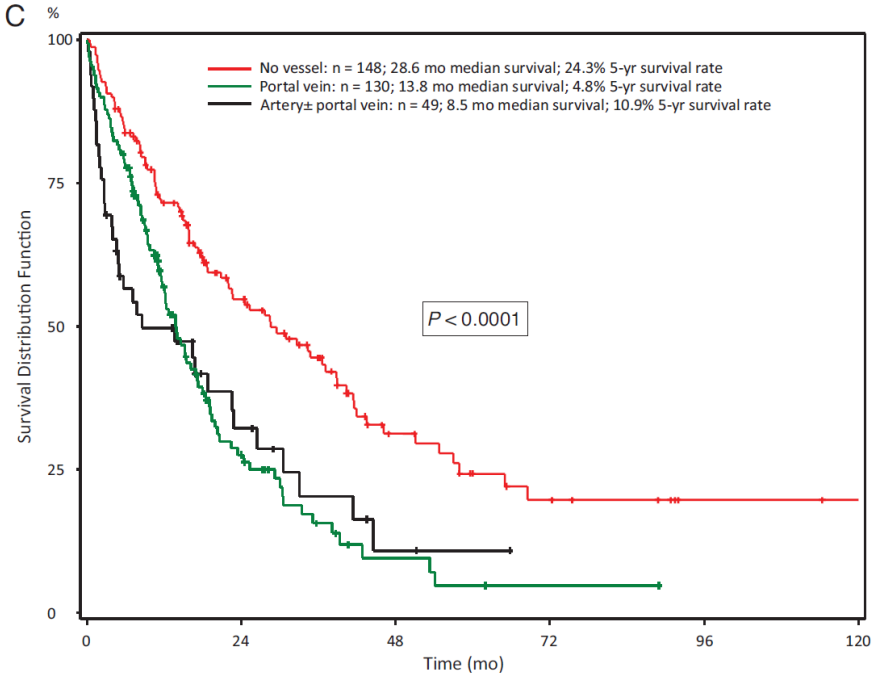
Total Pancreatectomy



TOTALE PANKREATEKTOMIE
LANGZEITÜBERLEBEN

434 Patienten, elektive TP bei primären Pankreastumore

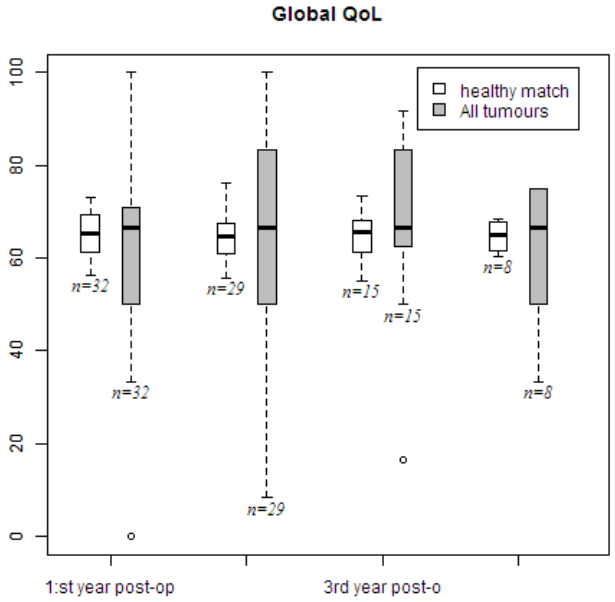


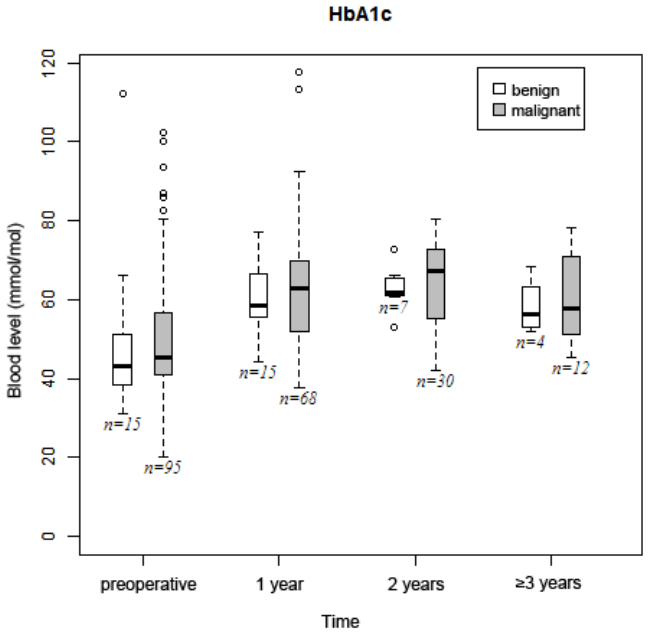


medianes Überleben bei Adeno-Ca bis zu 28,6 Monate, 25% J.Überl.

Hartwig et al., Ann Surg 2014

TOTAL PANCREATEKTOMY
QUALITY OF LIFE / DIABETES





Good Quality of Life and Control of Diabetes

Hartwig et al., Ann Surg 2014

Arterielle Resektion

Author (Year of publication)	Number of PD with arterial vessel re-section	Mortality [%]	Morbidity [%]	Survival
Settmacher[26] (2004)	3	0	NA	10 months (mean)
Tseng[21] (2006)	17	2.1	21	23.4 months (median) #*
Siriwardana[19] (2006)	117	5.9 #	42 #	13 months (median); 5-YS: 7% #
Nakao[24] (2006)	15	35.7 #	NA	NA
Yekebas[23] (2008)	13	3.7 #	40.3 #	15 months (median); 2-YS: 34% #*
Stitzenberg[25] (2008)	12	17	100	20 months (median)
Overall	**177**	**6**	**50.8**	***10-23.4 months***

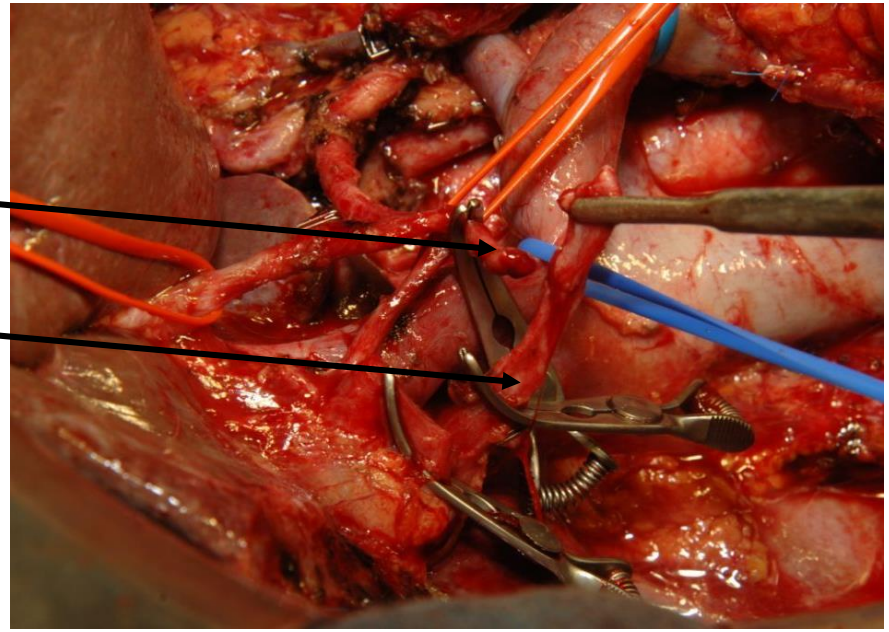
- selten in Literatur beschrieben
- technisch sicher durchführbar
- onkologischer Effekt unklar

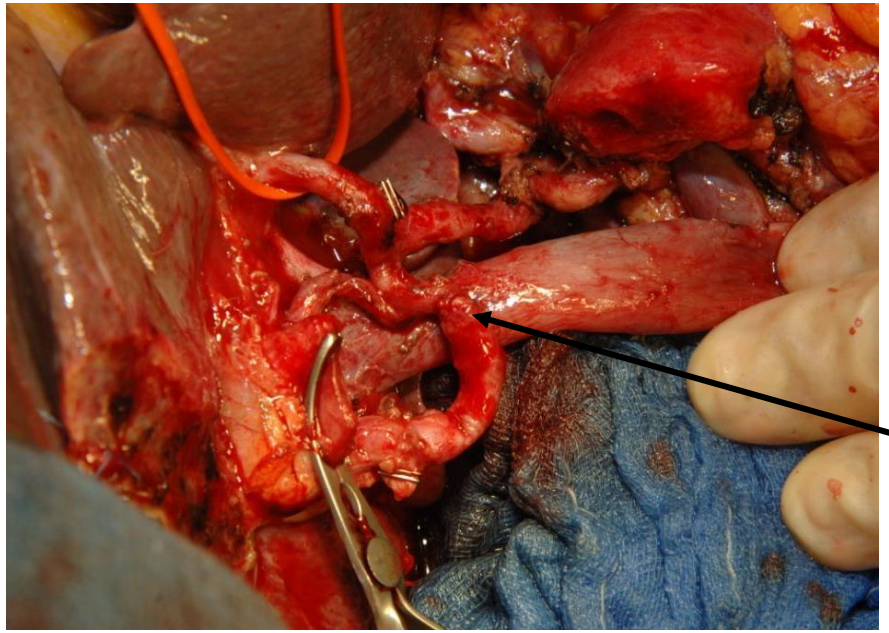
Tseng et al., J Gastrointest Surg 2004; Settmacher et al., Chirurg 2004; Sasson et al., J Gastrointest Surg 2002; Nakano et al., Hepatogastroenterology 2002; Kondo et al., Langenbecks Arch Surg 2003; Wanebo et al., Arch Surg 2000; et al., Pancreas 1996. Glanemann et al, W J Surg Oncol 2008, Mollberg et al, Ann Surg 2011

Arterielle Resektion

Gastroduodenal artery stump

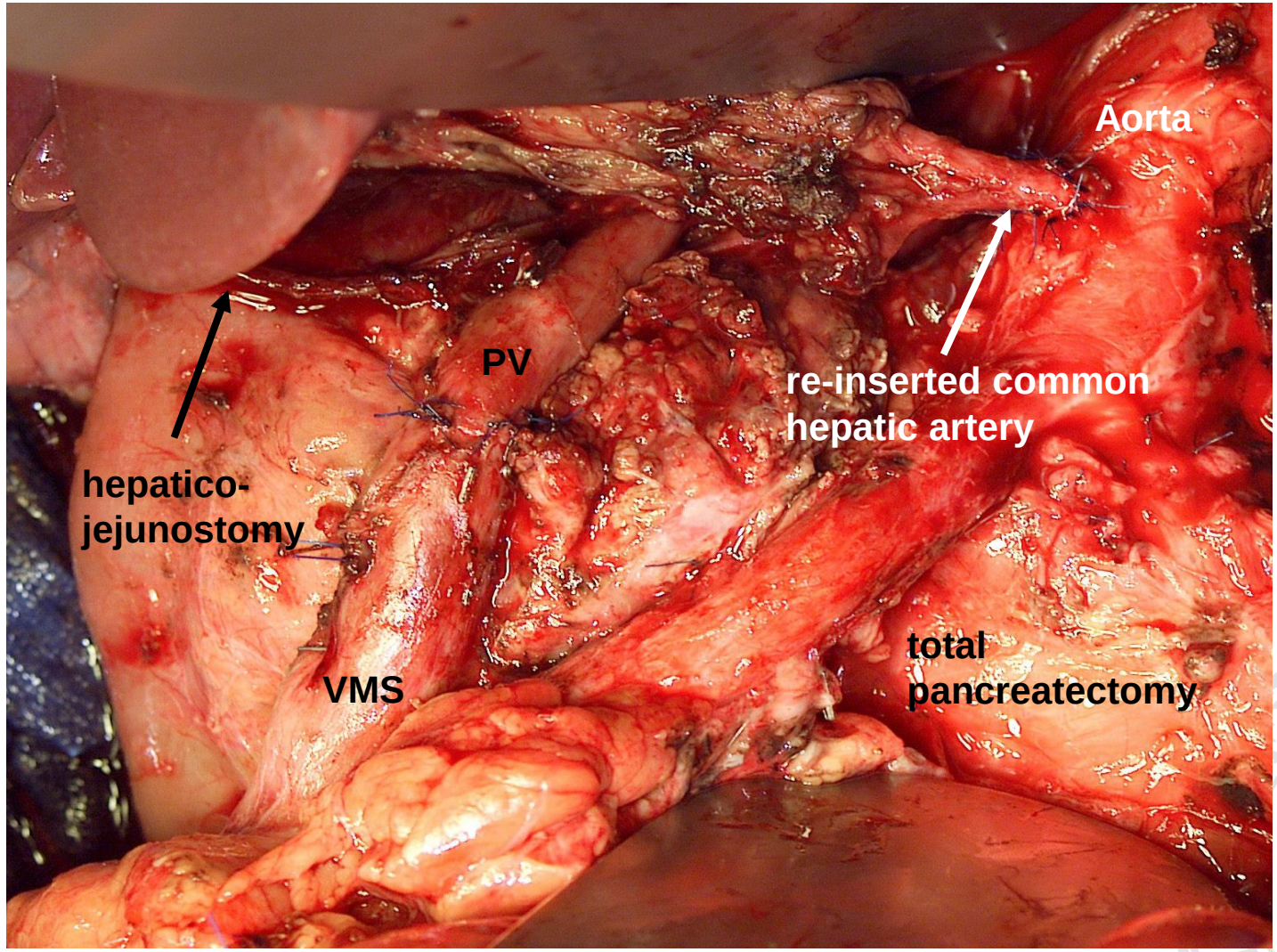
Right hepatic artery



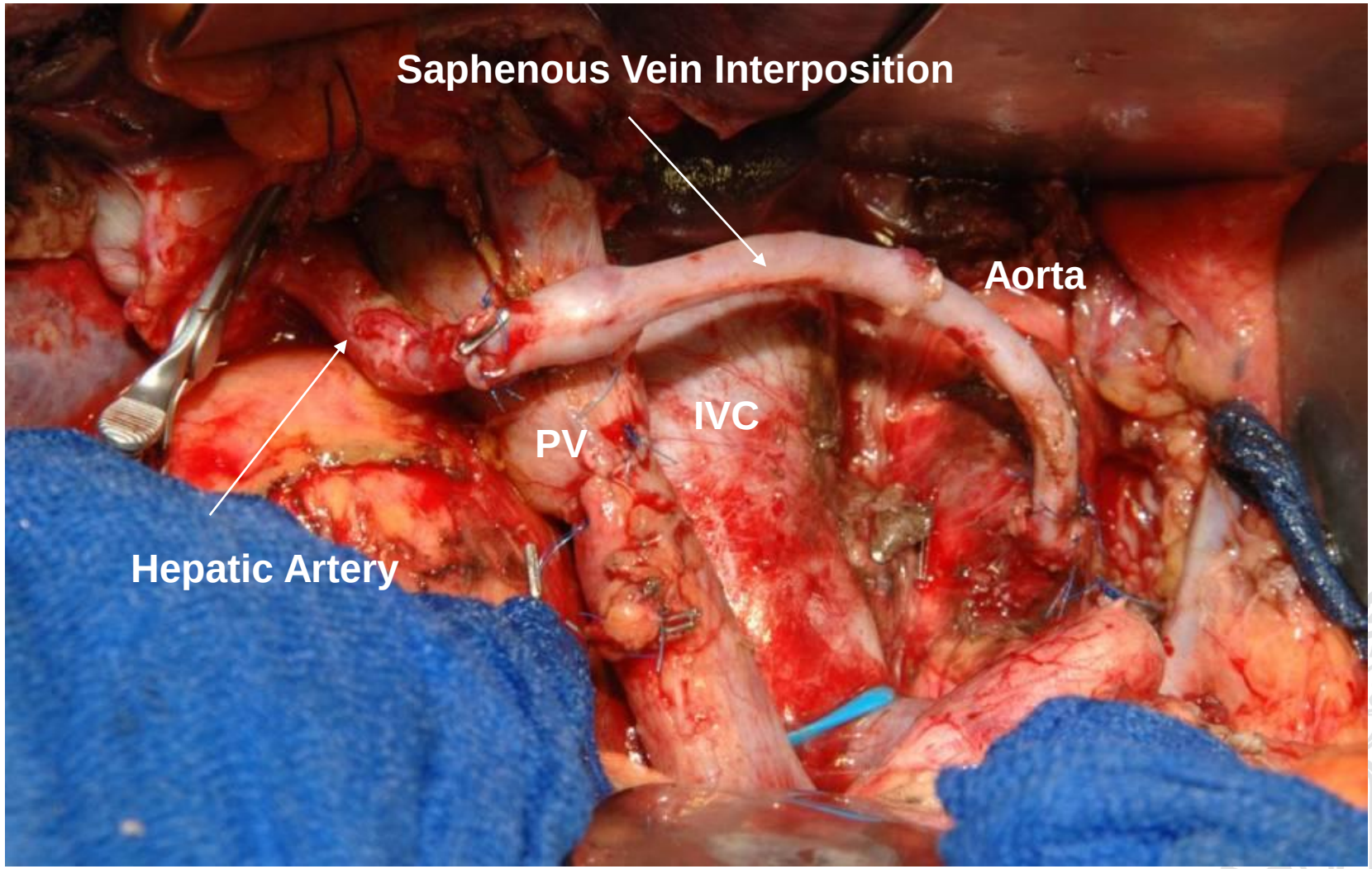


arterial Anastomosis

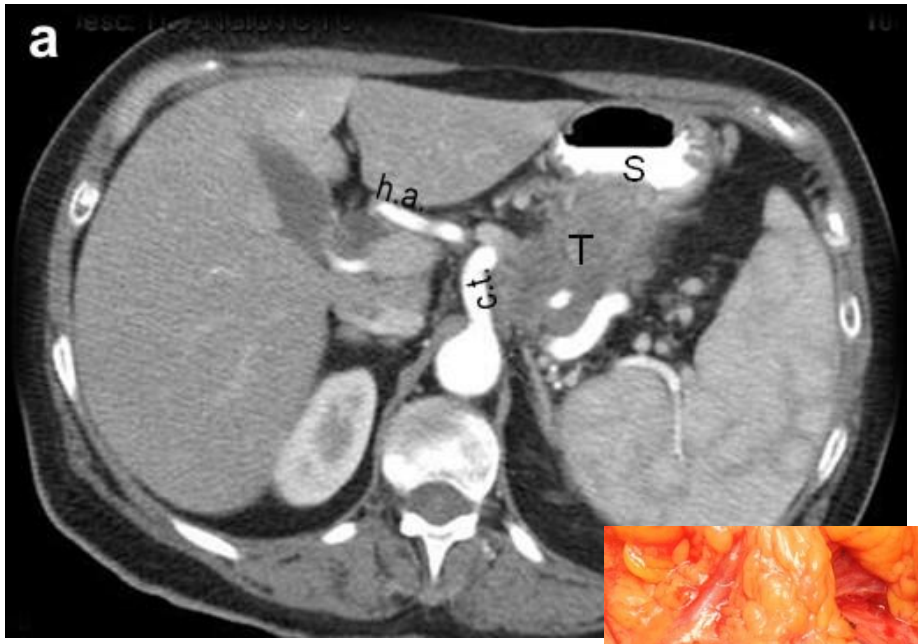
Arterielle Resektion

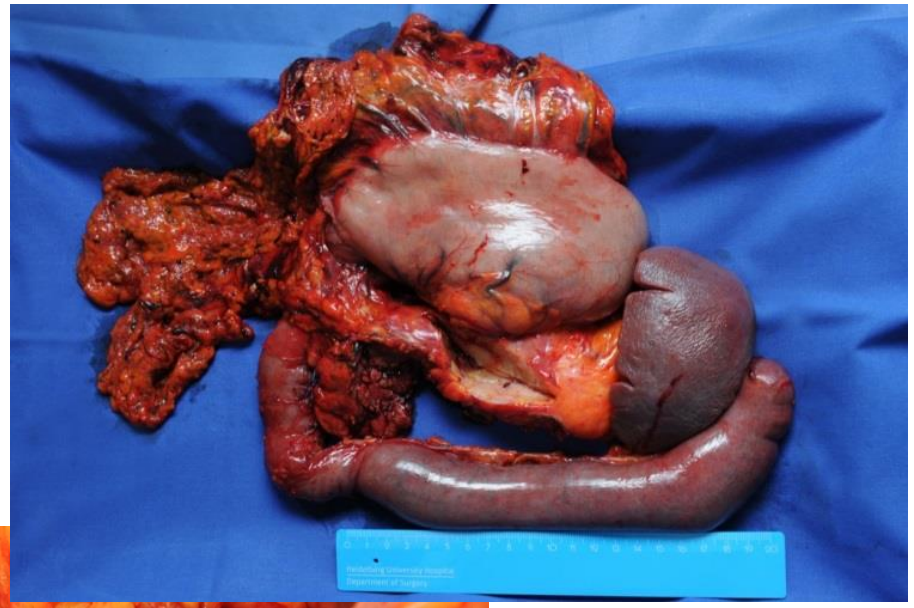


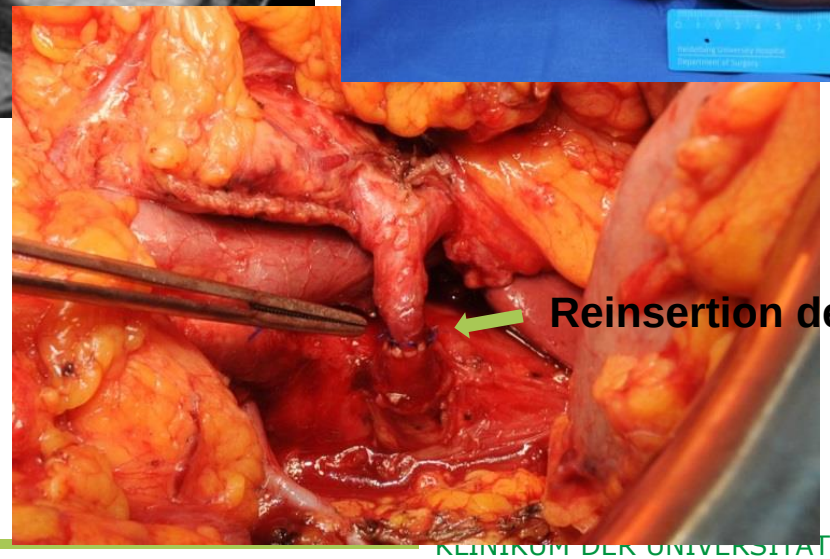
Arterielle Resektion



Arterielle Resektion







Appleby-Operation

ARTERIELLE RESEKTION

Morbidität und Letalität sind erhöht. Insofern keine Standardresektion.

Da im Vergleich zur palliativen Therapie das Überleben verbessert ist, kann in selektionierten Patienten eine arterielle Resektion erwogen werden .

Small arteries are always resected

Splenic artery is always resected when a left resection is performed

Technical Limitation: central infiltration of celiac trunk or SMA

Werner et al, Nature Rev Gasto Hepatol 2013

Primäre Resektion + adjuv. Therapie

vs.

Neoadjuvante Therapie + sekundäre Resektion

Resektabilität

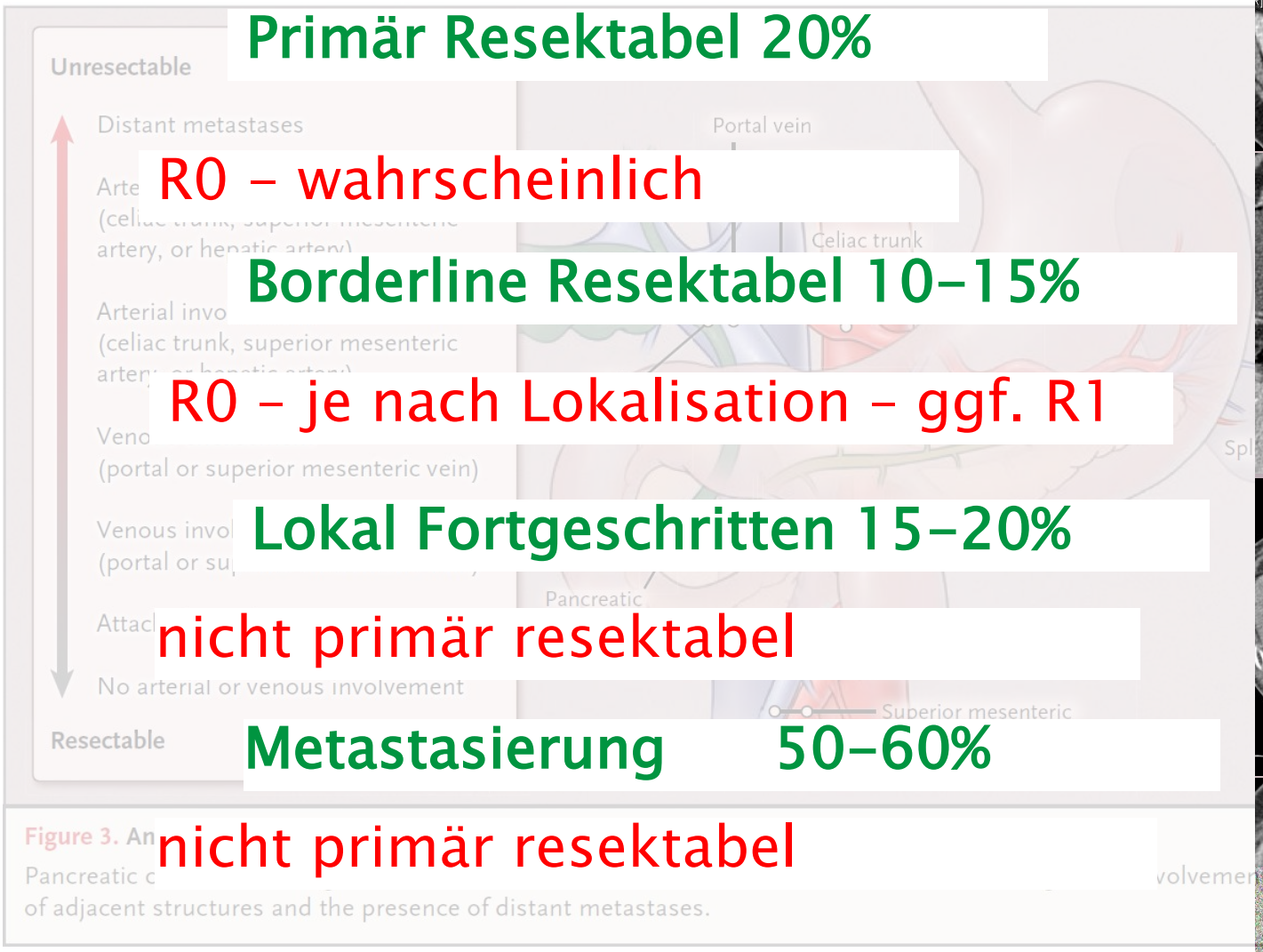


Figure 3. An
Pancreatic c
of adjacent structures and the presence of distant metastases.

Primär Resektabel 20%

R0 – wahrscheinlich

Borderline Resektabel 10–15%

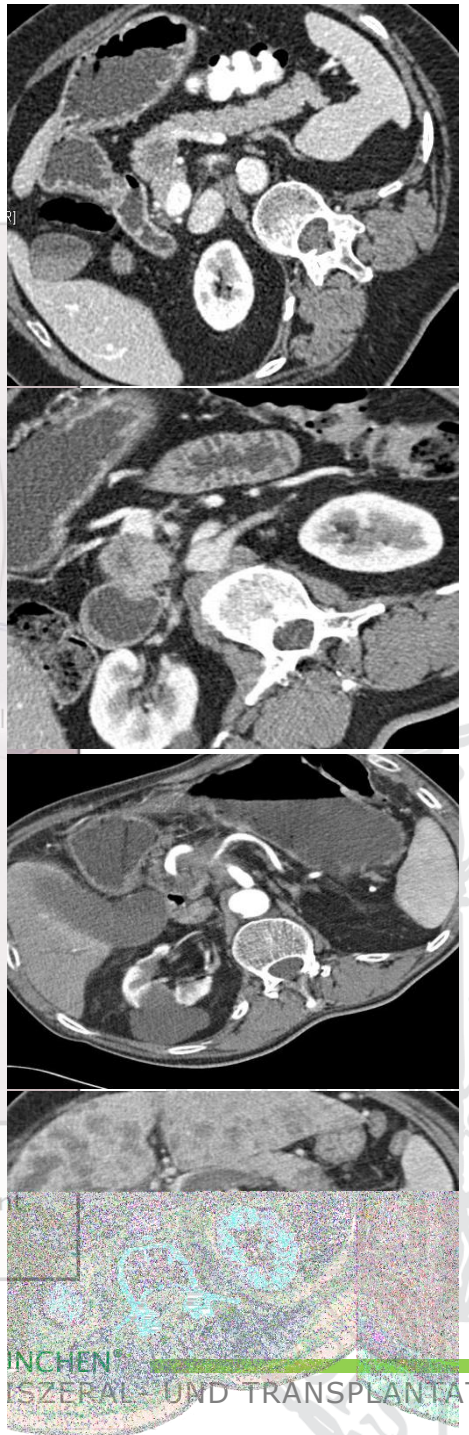
R0 – je nach Lokalisation – ggf. R1

Lokal Fortgeschritten 15–20%

nicht primär resektabel

Metastasierung 50–60%

nicht primär resektabel



Operationszeitpunkt:

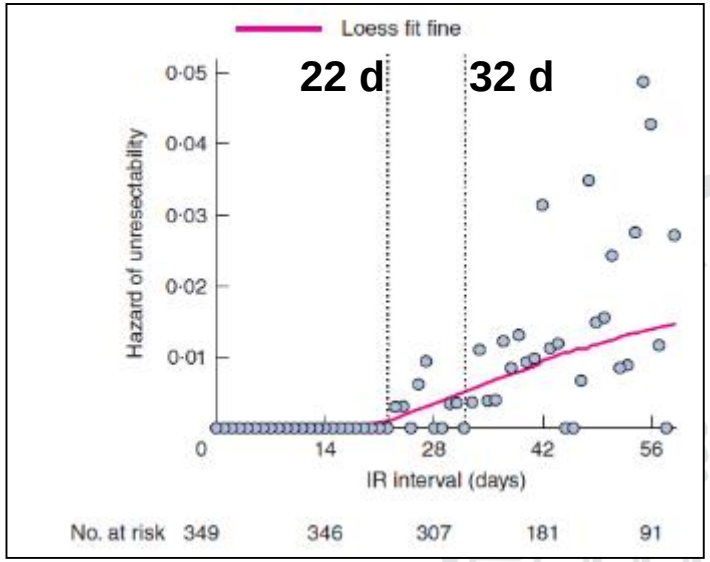
Verzögerung der Resektion & Resektabilität

- Kohortenbeobachtungsstudie aus Karolinska Institut
- 349 Patienten, primär resektabel, (2008-2014)
- Wartezeit: 42 Tage, Resektionsrate 77%

Imaging-to-Resection (IR)-Zeitspanne:

- unter 22 Tagen: kein irresektabler Fall
- bis zu 32 Tagen

  signifikanter Unterschied in der Resektabilitätsrate im Vergleich zu Fällen mit längerer Wartezeit (13% vs. 26,2%, p=0.021)



→ Wartezeit gefährdet die Resektabilität !

Sanjeevi et al., Br J Surg 2016

Neoadjuvante Therapiekonzepte beim lokal fortgeschrittenen, (borderline) resektablen Pankreaskarzinom, schon Standard?

Was ist der potentielle Nutzen einer Neoadjuvanten Therapie?

1. Steigerung der Resektabilität
2. Steigerung der R0 –Resektionsrate
3. Verbesserung des Langzeitüberlebens

Neoadjuvante Therapie: Was kann erwartet werden?

Responserate auf (irgendeine) Chemotherapie ist niedrig:

Gemcitabine:	5-10% (palliativ) and 10-20% (adjuvant)
Gem + nab Paclitaxel:	25% (palliativ)
FOLFIRINOX:	20-32% (palliativ)

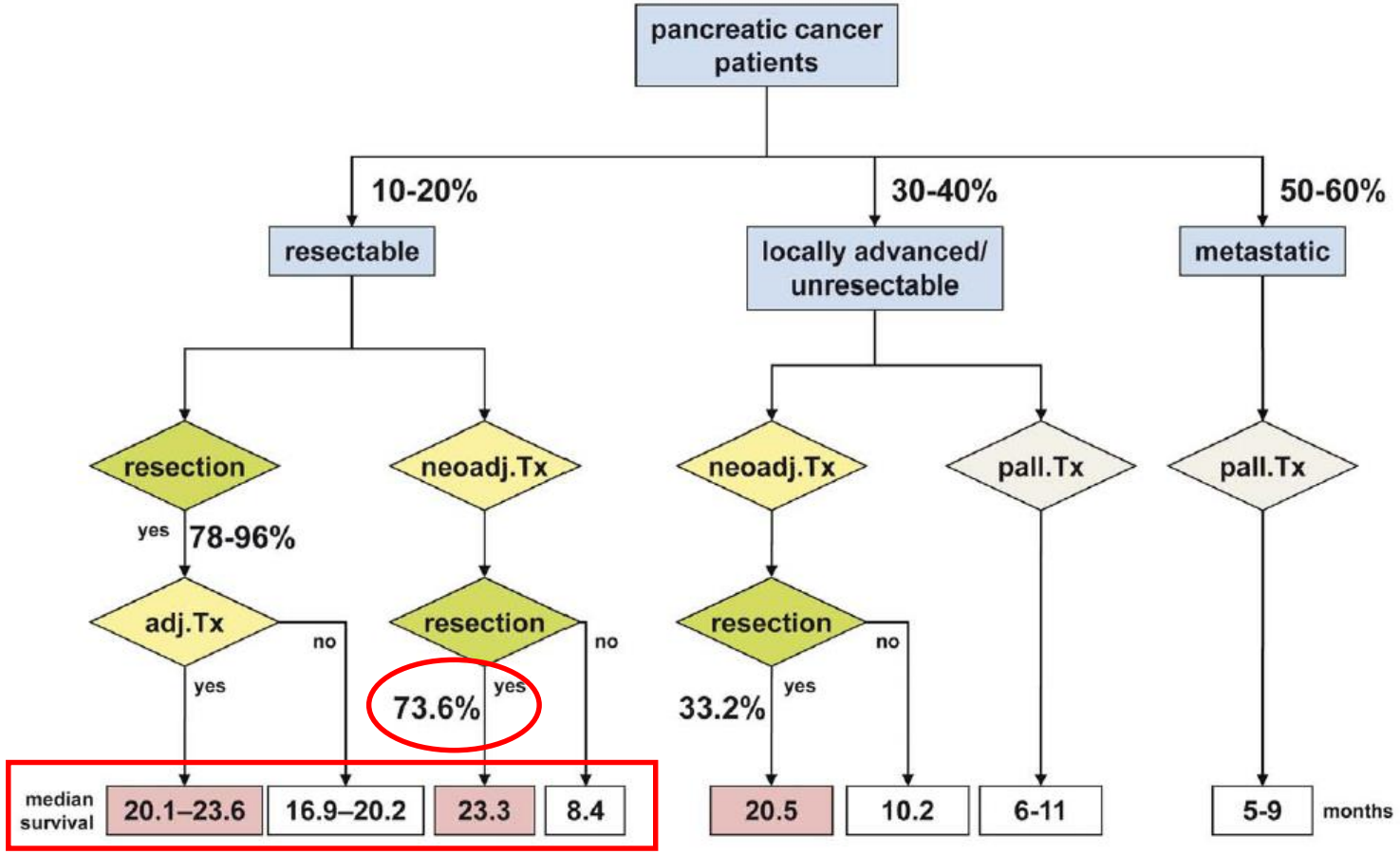
Responserate auf Radiochemotherapie

Primärer Tumorresponse:	~ 30%
Gesamt-Response:	~ 15%

Cave: Lokale Progression (z.B. Gefässinfiltration) und Metastasenformation während neoadjuvanter Therapie

Hosein et al., BMC Cancer 2012; Wolff, Curr Drug Targets 2012; Conroy et al., NEJM 2011

Neoadjuvante Therapie Bei Primär resektablen Pankreaskarzinomen



Gillen et al., PLoS 2010

Metaanalyse neoadjuvante Therapie - bei Resektablen oder Borderline Resektablen Pankreaskarzinom

- **Metaanalyse**, 38 Studien, n=3484, n=1738 (49,9%) neoadjuvante Tx

- Median OS NAT vs. UR (ITT) **18.8 mo. vs. 14.8 mo.**
  - Median OS NAT vs. UR (resected) **26.1 mo. vs. 15.0 mo.**

- Resektionsrate: 66% vs. **81.0%, p<0.001**
  - R0-Resektionsrate: **86.8%** vs. 66.9%, **p<0,001**
  - R0-Resektionsrate (ITT): **58% vs. 54.9%, p<0.088**
- pN+: 43.8% vs. 64.8%
- NAT: keine OP 17.8% (2/3 PD, 18%=3.2% Tox)
  keine Resektion 15.3 % (1/2 M1)

Wer profitiert von der neoadjuvanten Therapie?

Versteijne et al., Br J Cancer 2018

Role of Neoadjuvant Therapy in the Multimodality Treatment of Older Patients with Pancreatic Cancer

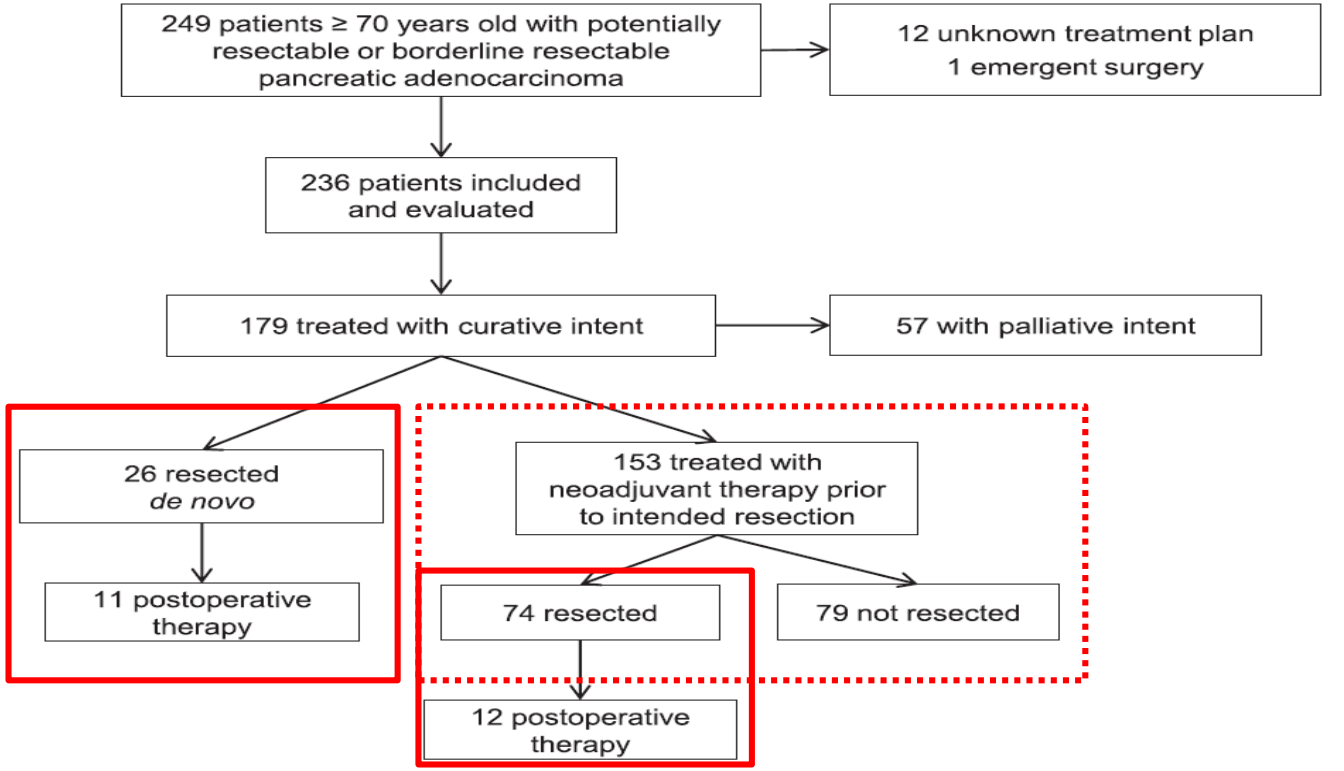


Figure 1. Treatment plans of 249 patients, aged 70 years or more, who presented with potentially resectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma.

Über 50% aller potentiell resektablen Tumoren werden bei Älteren nach neoadjuvanter Therapie nicht reseziert.

Katz et al, J Am Coll Surg 2014

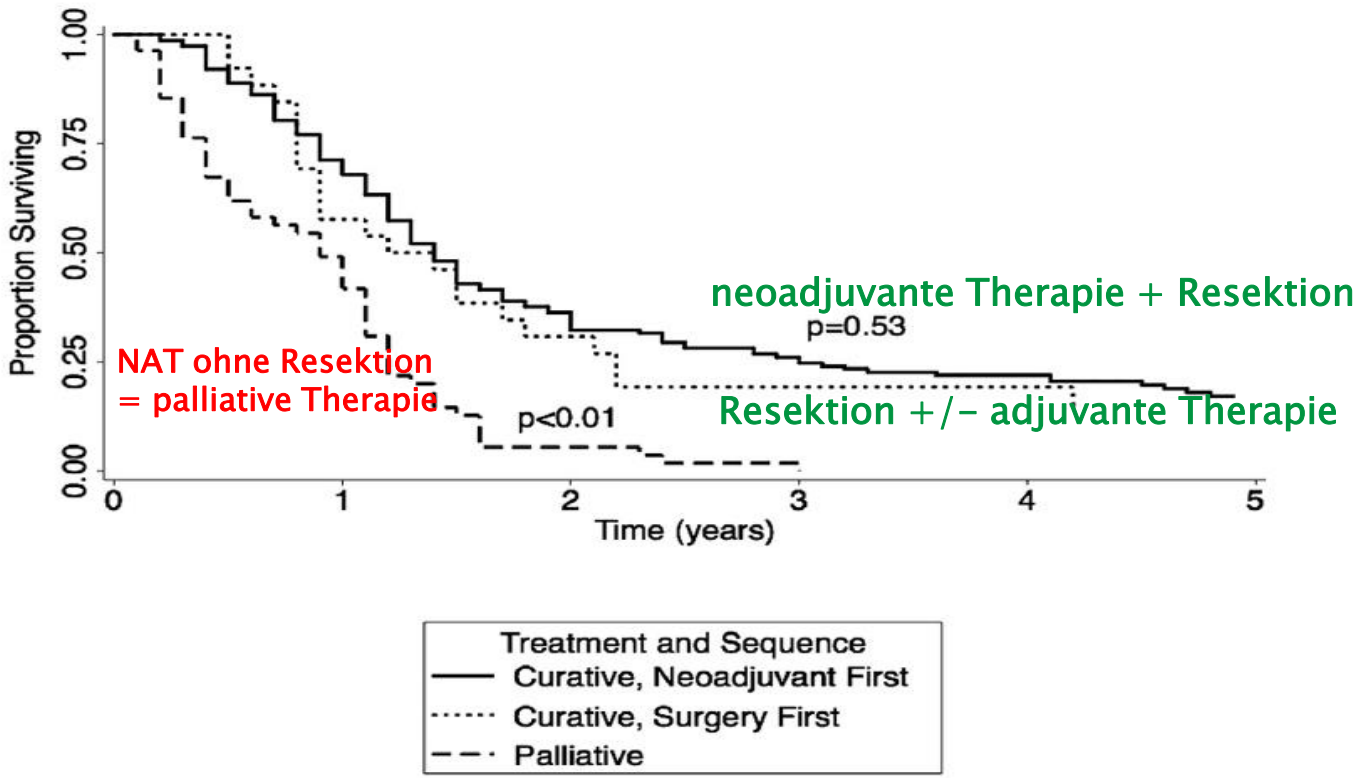


Figure 2. Survival of 236 patients with potentially resectable or borderline resectable pancreatic cancer.

Viele Ältere werden nach neoadjuvanter Therapie nicht mehr operiert und mit entsprechend schlechten Überlebensraten palliativ behandelt.

Das Langzeitüberleben bei Älteren ist nach sofortiger Resektion identisch im Vergleich zur Resektion nach neoadjuvanten Therapie,

.

Katz et al, J Am Coll Surg 2014

Neoadjuvante Therapiekonzepte beim lokal fortgeschrittenen, (borderline) resektablen Pankreaskarzinom, schon Standard?

7. Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms

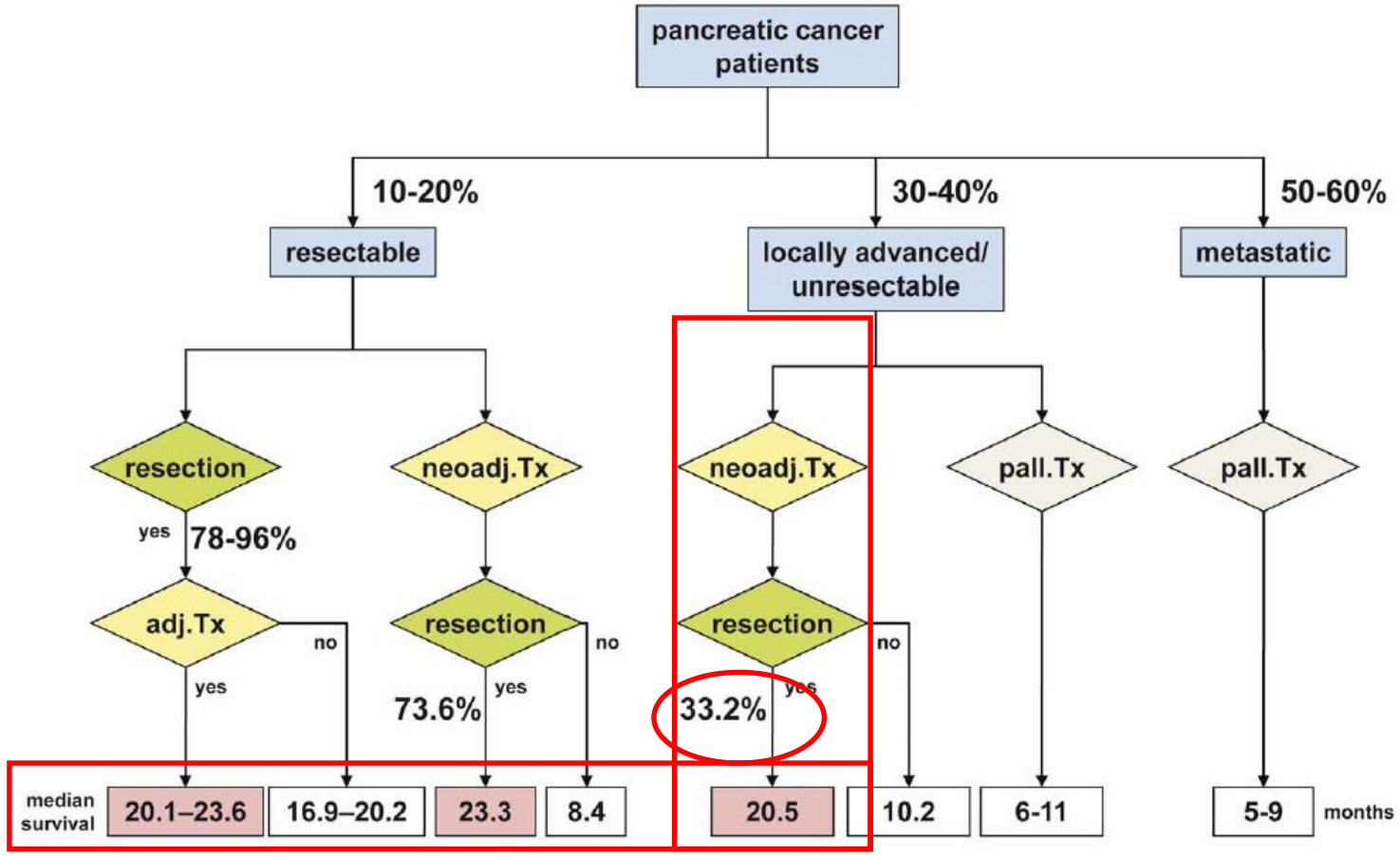
Die chirurgische Therapie ist die einzig potenziell kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom (siehe Kapitel 6).

Allerdings liegt das Langzeitüberleben nach Resektion immer noch unter 20 % [156]. Langzeitrezidive und Fernmetastasierung spielen bei den Tumorrezidiven eine Rolle [288]. Daher sind multimodale Therapiestrategien prinzipiell sinnvoll, um das Langzeitüberleben potentiell zu verbessern. Voraussetzung für eine adjuvante bzw. additive Therapie ist die kurativ intendierte Pankreasresektion (R0/R1). Zu fordern ist eine exakte histopathologische Aufarbeitung nach den in Kapitel 6 beschriebenen Kriterien.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.11. (2013)	Eine neoadjuvante Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie sollte derzeit bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	B	2a-	[310-320]
7.12. (2013)	Ein sequentielles Behandlungskonzept bestehend aus Chemotherapie und Strahlenchemotherapie kann bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren durchgeführt werden.	0	3	[301, 321-338]

S3 Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom

Neoadjuvante Therapie bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskariznomen



Gillen et al., PLoS 2010

Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer

TABLE 2 Outcomes after FOLFIRINOX-based treatment in patients with LAPC

Author	No. of patients	Treated with radiotherapy	Resection rate	R0 resection rate	Complete pathologic response	Response rate	Median OS (months)	Grade 3–4 toxicity
Blazer et al.[8]	25	15/25 (60)	11/25 (44)	10/11 (91)	0/11 (0)	2/23 (9)[a]	NR	NR
Boone et al.[9]	13[b]	5/10 (50)	2/10 (20)	1/2 (50)	NR	NR	8.9	5/10 (50)
Conroy et al.[10]	11[c]	0 (0)	0/11 (0)	NA	NA	3/11 (27)	15.7	NR
Faris et al.[11]	22	20/22 (91)	5/22 (23)	5/5 (100)	1/5 (20)	8/22 (36)	NRE, 3-year 7 %	NR
Gunturu et al.[12]	16	0 (0)	2/16 (13)	NR	0/2 (0)	8/16 (50)	NRE, 6-month 94 % 12-month 83 %	NR
Hohla et al.[13]	6	0 (0)	2/6 (33)	NR	NR	NR	NR	NR
Hosein et al.[14]	14	9/14 (64)	6/14 (43)	5/6 (83)	NR	NR	NR	NR
Kraemer et al.[15]	7	0 (0)	1/7 (14)	0/1 (0)	0/1 (0)	NR	NR	NR
Mahaseth et al.[16]	20	10/20 (50)	4/20 (20)	3/4 (75)	NR	NR	NR	NR
Marthey et al.[17]	77	54/77 (70)	28/77 (36)	25/28 (89)	4/28 (14)	22/77 (28)	21.6	20/77 (26)
Mellon et al.[18]	21	21/21 (100)	5/21 (24)	5/5 (100)	0/5 (0)	NR	NR	NR
Moorcraft et al.[19]	13	7/13 (54)	2/13 (15)	2/2 (100)	1/2 (50)	4/13 (31)	18.4	7/13 (54)
Peddi et al.[20]	19	4/19 (21)	4/19 (21)	NR	NR	NR	NRE	5/19 (26)
Sadot et al.[21]	101	63/101 (62)	31/101 (31)	16/29 (55)[d]	0/31 (0)	29/101 (29)	25	14/101 (14)
Overall	365	208/362 (57)	103/362 (28)	72/93 (77)	6/85 (7)	76/263 (29)		51/220 (23)

Data are expressed as *n* (%) unless otherwise specified

OS overall survival, *NA* not applicable, *NR* not reported, *NRE* not reached, *LAPC* locally advanced pancreatic cancer

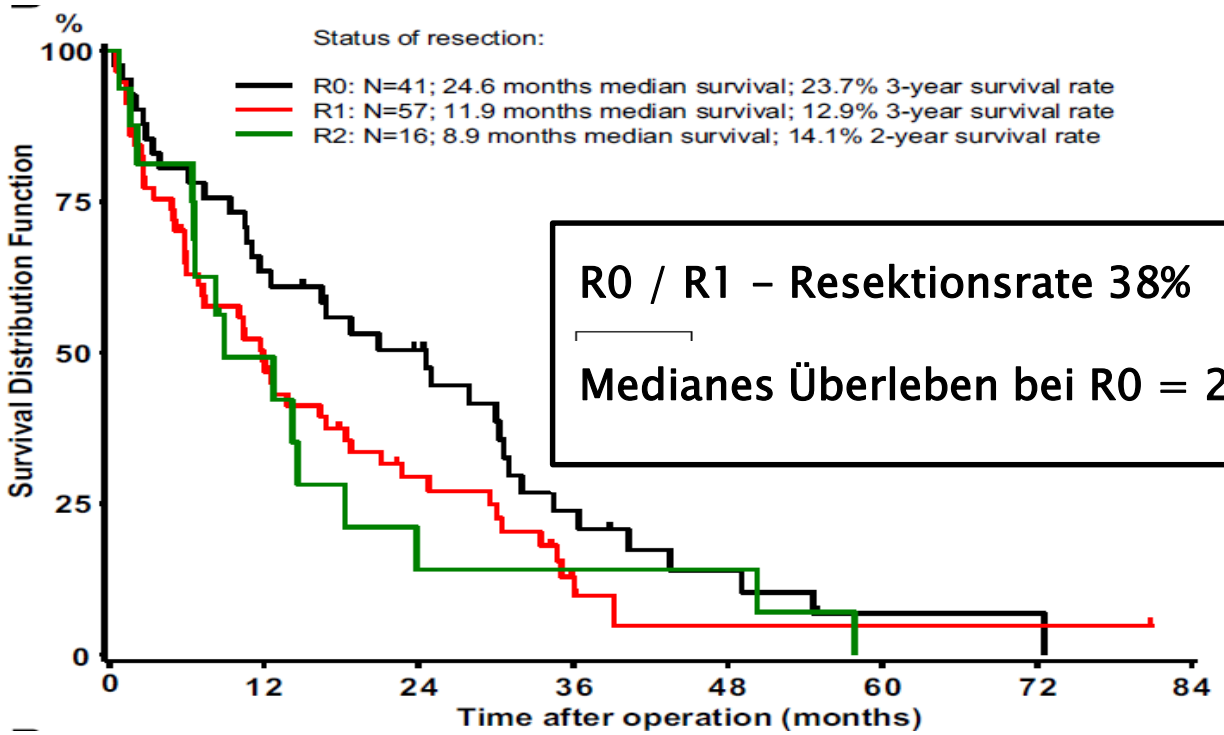
29% Response Rates nach neoadjuvanter FOLFIRINOX – Therapie
7% komplette Remission,
Resektionsrate 28%,
Toxizität 28-75%

Rombouts L. et al., Ann Surg Oncol 2016

Strobel et al, Surgery 2012

Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, "unresectable" pancreatic cancer

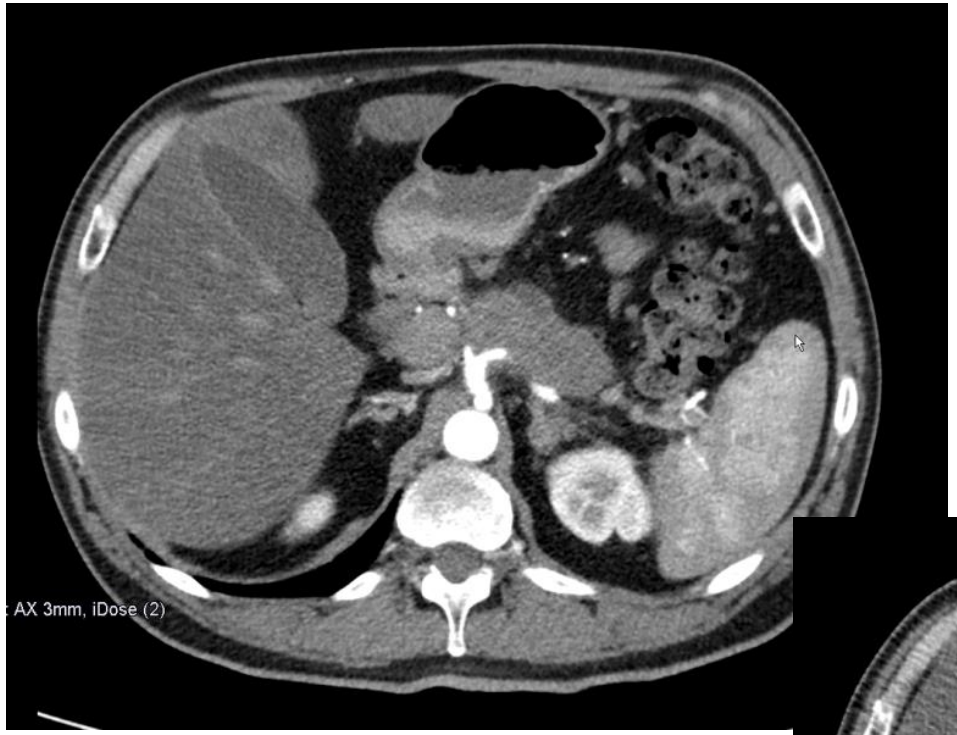
Oliver Strobel, MD,[a] Viktoria Berens,[a] Ulf Hinz, MSc,[a] Werner Hartwig, MD,[a] Thilo Hackert, MD,[a] Frank Bergmann, MD,[b] Jürgen Debus, MD, PhD,[c] Dirk Jäger, MD,[d] Markus W. Büchler, MD,[a] *and* Jens Werner, MD,[a] *Heidelberg, Germany*

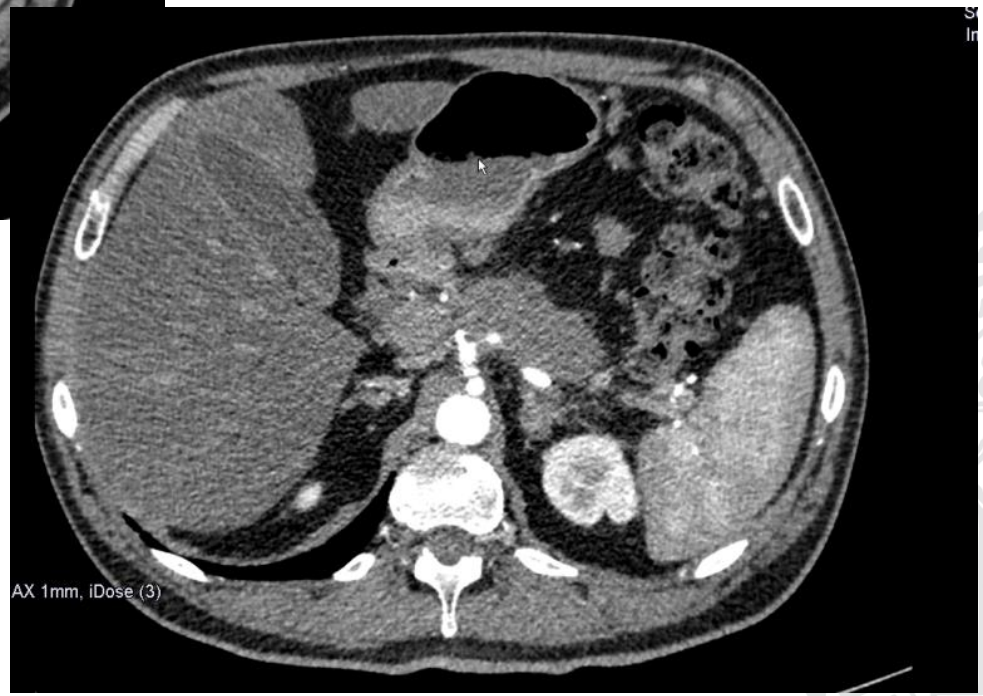


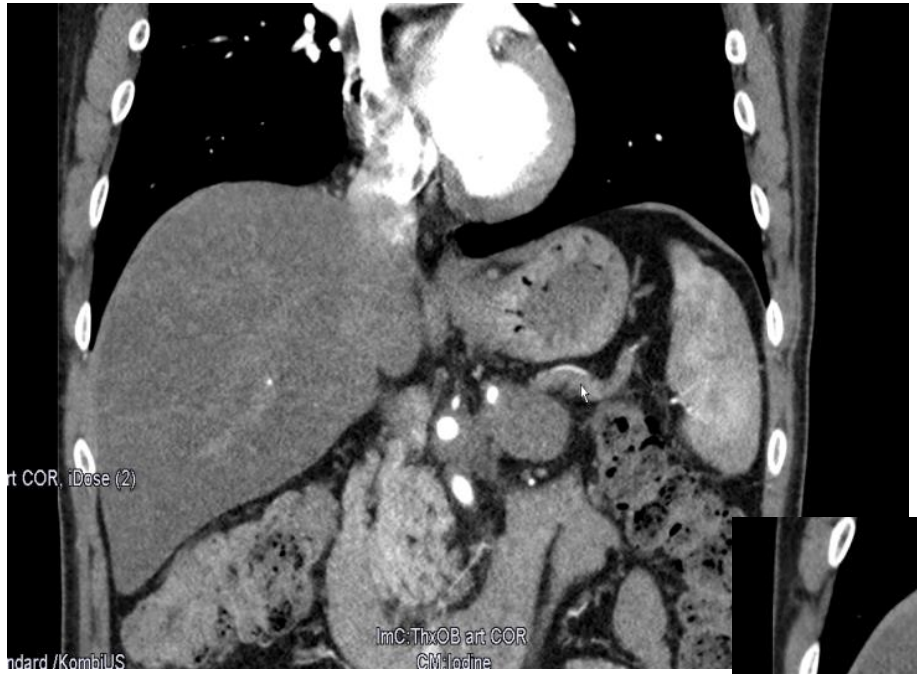
R0 / R1 – Resektionsrate 38%

Medianes Überleben bei R0 = 24 Monate

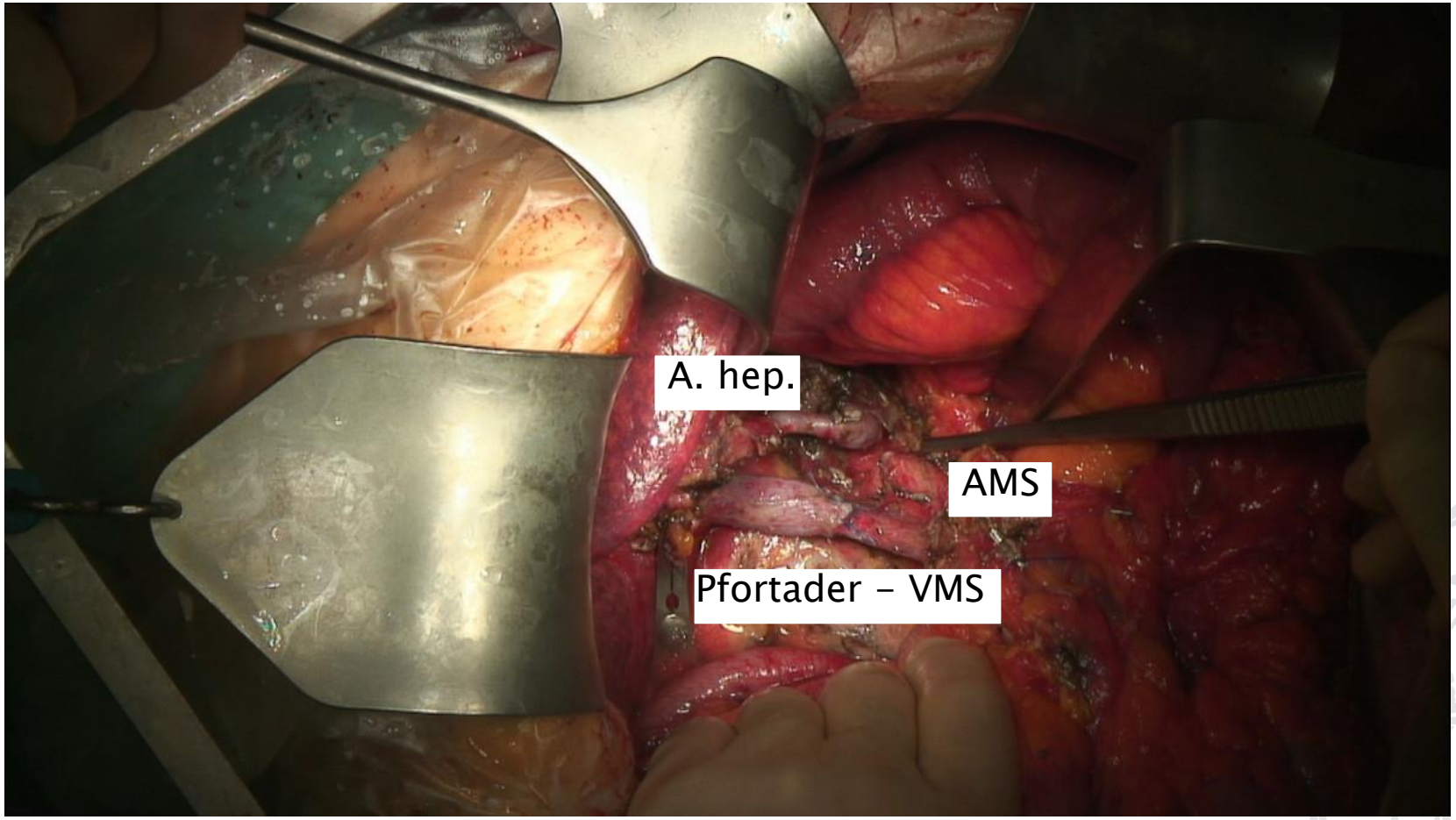
Regelmäßige Reevaluation der Resektabilität während palliativer (neoadditiver) Therapie → (Pankreaschirurg)


AX 3mm, iDose (2)


AX 1mm, iDose (3)


rt COR, iDose (2)
ImC:ThxOB art COR
CM:Iodine

COR, iDose (2)
ImC:ThxOB art COR


A. hep.
AMS
Pfortader – VMS

Multiviszerale modifizierte Totale Pankreatektomie nach neoadjuvanter Therapie

- J.S.; 48 Jahre
- ED 10/2016
- 10/16-01/17 6 Zyklen FLOFIRINOX
- 02/17 Multiviszerale totale Pankreatektomie mit SplenektomieAdrenalektomie links,
  LK-Dissktion interaortocaval, retroperitoneal
  partieller Pfortader- und VMS Resektion
  totaler Gastrektomie
- Postoperative Tumorklassifikation (UICC 8. Auflage 2017):
  ypT3 (m), pN0 (0/74), L0, V0, Pn0, G3, R0, CRM+
- **Entlassung: 12. postop Tag – AHB 3 Wochen**
  – adjuvante Chemotherapie – FU 2'2020

Fazit

- Chirurgische Resektion von Pankreaskarzinomen ist Voraussetzung für Heilung
- Pankreaschirurgie ist Zentrumschirurgie
- Therapie des Pankreaskarzinoms ist Zentrumsmedizin
- Resektabilität wird durch Gefäßinfiltration der zentralen Arterien bestimmt
- Venöse und multiviszerale Resektionen sollten immer durchgeführt werden
- Arterielle Resektionen (multimodale Konzepte) können erfolgen

Fazit

- Die **primäre Chirurgische Resektion und adjuvante Chemotherapie:**
  - ist die Standardtherapie beim **resektablen Pankreaskarzinom**
  - sollte bei **älteren Patienten** mit **BLR PaCa** erwogen werden
- **Neoadjuvante Therapiekonzepte sind sinnvoll:**
  - jungen fitten Patienten mit **BLR PaCa**
  - Patienten mit hoher Tumorlast (u.a. CA 19-9 > 500 (1000)), fragl. Metastasierung
  - im Rahmen von Studien
  - wenn der Chirurg Sorge hat
- **Palliative (neoadjuvante) Therapie und Reevaluation der Resektabilität ist:**
  - sinnvoll beim **lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom** (sekundäre Resektionsrate ca. 30%)
  - **Resektabilität ist nur im Rahmen einer Exploration möglich**

VIELEN DANK
FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!

Prof. Dr. J. Werner

Klinikum der Universität München

Direktor Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie

Campus Innenstadt, Nußbaumstr. 20, 80336 München

Campus Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München

Jens.Werner@med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de

DGAV · Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie · Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Leber Galle Pankreas DGAV-CALGP

Exzellenzzentrum
Chirurgische Erkrankungen der Leber

DGAV · Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie · Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Colorektale Chirurgie DGAV-CACP · Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie

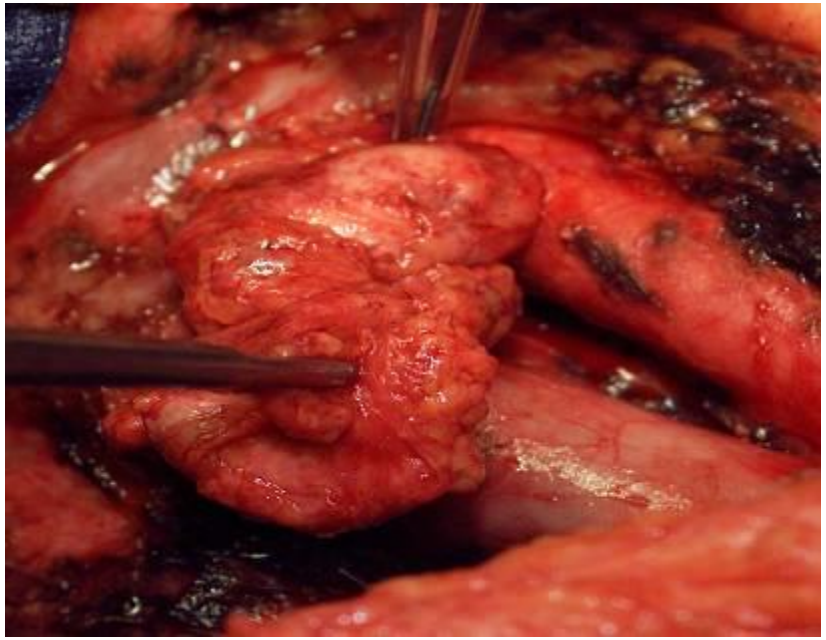
Exzellenzzentrum
für Chirurgische Koloproktologie

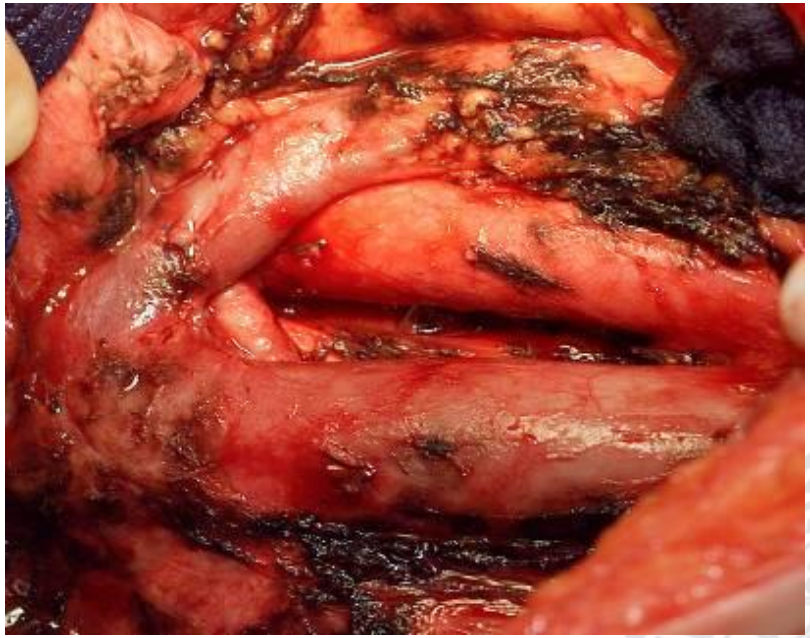
DGAV · Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie · Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Leber Galle Pankreas DGAV-CALGP

Exzellenzzentrum
Chirurgische Erkrankungen des Pankreas

DKG Krebsgesellschaft | Zertifiziertes Onkologisches Zentrum

Lokalrezidiv: Re-resektion eines isolierten Lymphknotenrezidivs





Chirurgie für Lokalrezidiv bei Pankreaskarzinom: 10/01-08/09
Komplikationen

Type of Complication	Total n = 112	Resections n = 54	Exploration n = 58	Statistics* Res. vs. Expl.	with IORT n = 44	w/o IORT n = 68	Statistics* IORT yes vs. no
Total	18 (16%)	**13 (24%)**	**5 (9%)**	**p = 0.038** OR: 3.361 (1.146 - 9.784)	11 (25%)	7 (10%)	**p = 0.063** OR: 2.905 (1.055 - 7.974)
Surgical morbidity	13 (12%)	**11 (20%)**	**2 (3.4%)**	**p = 0.007** OR: 7.163 (1.673 - 30.149)	8 (18%)	5 (7.4%)	ns
Non-surgical morbidity	5 (4.5%)	**2 (3.7%)**	**3 (5.2%)**	ns	3 (6.8%)	2 (2.9%)	ns
Mortality	1 (0.9%)	**1 (1.9%)**	**0 (0%)**	ns	1 (2.3%)	0 (0%)	ns

Surgical morbidity included: pancreatic fistula: n=1, leakage biliodigestive anastomosis: n=1, chylus/lymphatic fistula: n=3, intraabdominal abscess: n=3, burst abdomen: n=1, wound infection: n=2, perforated gastric ulcer with lethal arrosion bleeding: n=

Non-surgical morbidity included: pneumonia: n=4, gastric empting delay: n=1, urinary tract infection: n=1

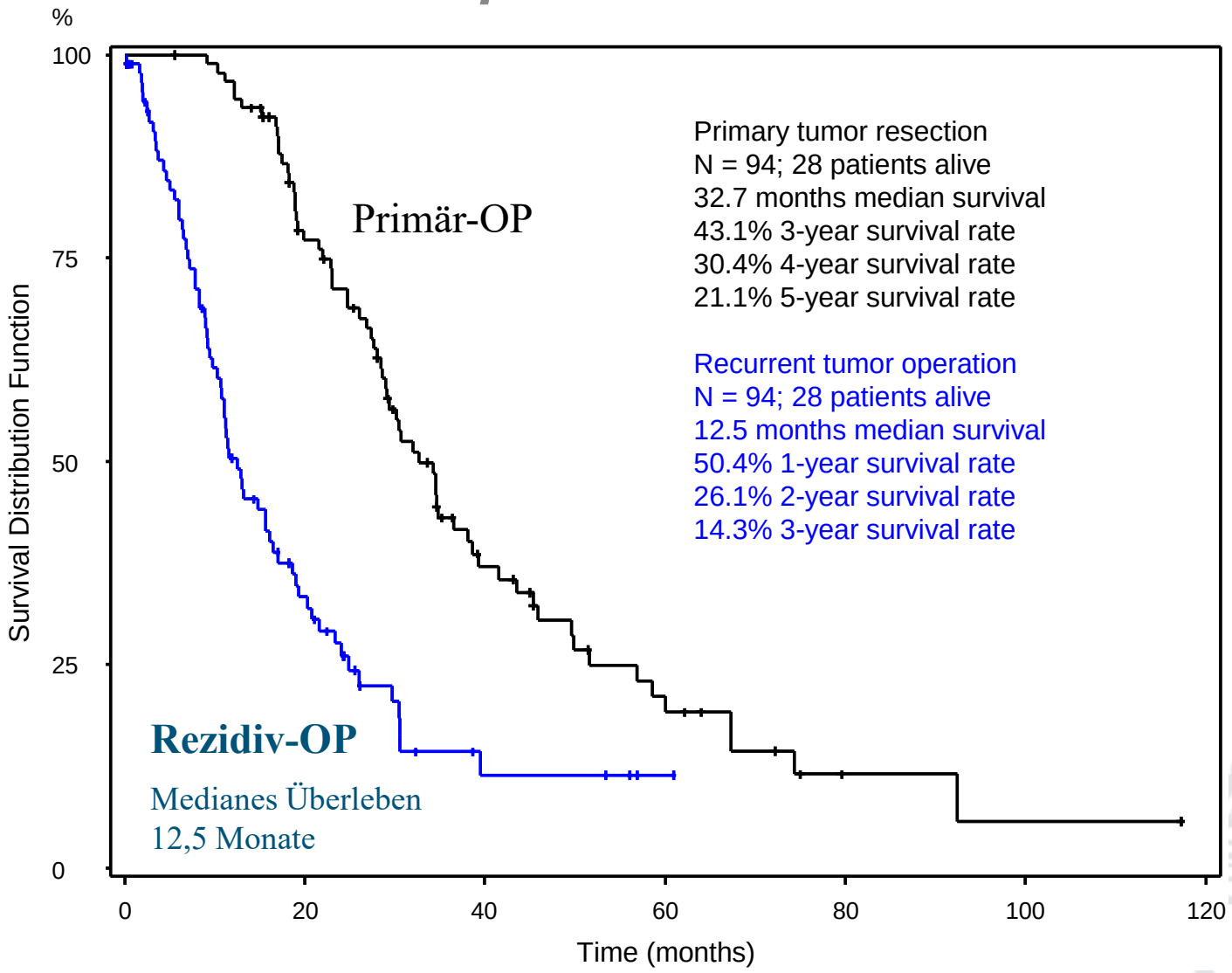
* two-tailed Fisher exact test, OR: Odds Ratio (95% Confidence Interval)

IORT: Intraoperative Radiation Therapy; ns: not significant

High-Volume-Zentrum sicher durchführbar!

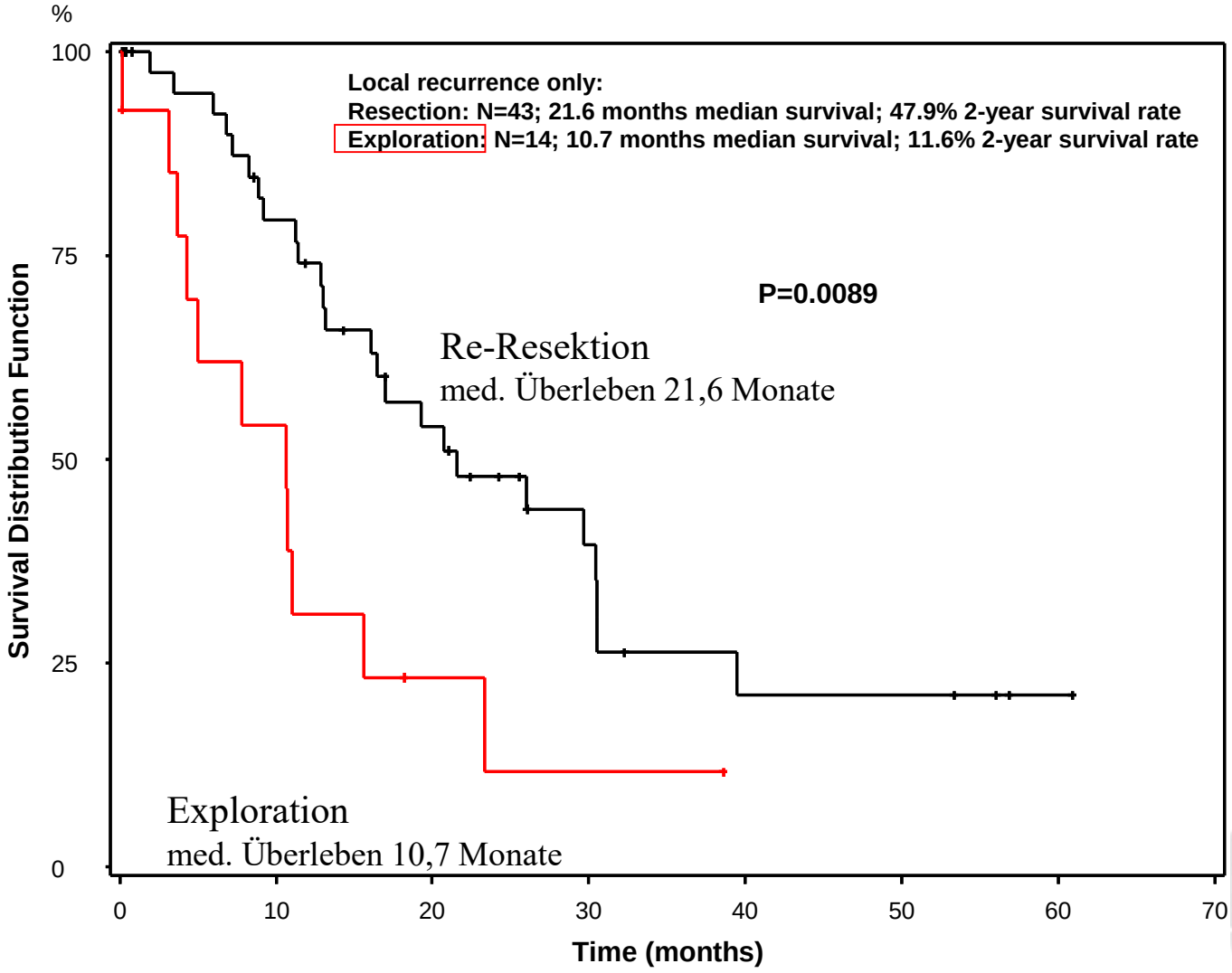
Chirurgie für Lokalrezidiv bei Pankreaskarzinom: 10/01-08/09

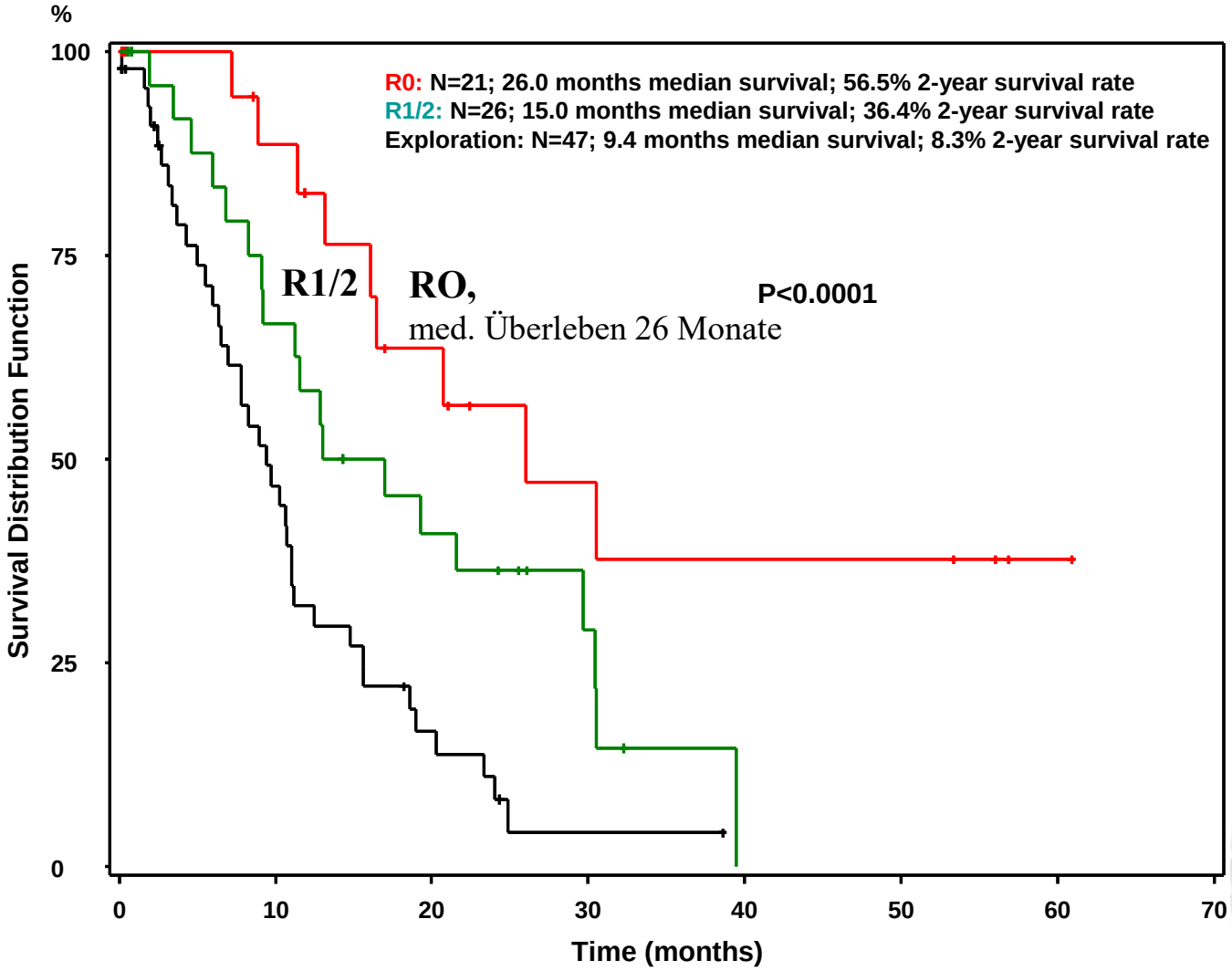
Überleben nach primär-OP vs. Rezidiv-OP



Chirurgie für Lokalrezidiv bei Pankreaskarzinom: 10/01-08/09

Lokalrezidiv: Re-Resektion vs. Exploration



Chirurgie für Lokalrezidiv bei Pankreaskarzinom: 10/01-08/09

Überleben nach Reoperation in Abhängigkeit vom