

Duktales Adenokarzinom des Pankreas

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Helwig Wundsam (OKL); Bernhard Doleschal (OKL); Franz Romeder (OKL); Georg Schreil (PEK); Dominik Kitzmüller (OKL); Johannes Kraml (OKL); Johannes Lausecker (SK); Clemens Venhoda (OKL); Jürgen Huber (OKL); Johann Mandl (KWG); Josef Preisinger (KWG)
Leitlinie geprüft von:	Klaus Wilthoner (SK); Michael Schiffer (SK); Matthias Biebl (OKL); Thomas Bauer (OKL); Holger Rumpold (OKL); Claus Kölblinger (RI); Bernhard Aschacher (OKL); Gernot Böhm (OKL); Ernst Rechberger (RI); Bernhard Furtmüller (RI); Stefan Stättner (SK); Walter Schauer (KWG); Franz Wakolbinger (SD); Andreas Shamiyeh (KUK); Gudrun Piringner (KUK); Thomas Kühr (KUK)
Fachliche Freigabe:	Helwig Wundsam Revision v. 24.03.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend anzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines.....	3
2	Diagnostik und Scoring.....	3
2.1	Checkliste Erstdiagnose.....	3
2.2	Pathologie	4
2.2.1	Diagnostik - Histologie, Zytologie.....	4
2.2.2	OP-Präparat.....	4
2.2.3	TNM-Stadien UICC 2017, 8. Auflage.....	6
3	Behandlungsplan	7
3.1	Adenokarzinom des Pankreas	7
3.1.1	Kriterien für Oligometastasierung beim Pankreaskarzinom	8
3.1.2	Klassifikation lokale Resektabilität	9
3.2	Neoadjuvante Therapie.....	10
3.3	Adjuvante / additive Therapie.....	11
3.4	Palliative Therapie.....	11
4	Besondere klinische Situationen	12
4.1	Lokalrezidiv ohne Fernmetastasierung	12
4.2	Bestrahlung bei tumorassoziierten Schmerzen – PAINPANC Trial.....	12
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	12
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	12
7	Literatur/Quellenangaben.....	13

1 Allgemeines

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Checkliste Erstdiagnose

Checkliste Pankreas Erstdiagnose

Staging bei Verdacht auf Pankreaskarzinom

	Hz
<input type="checkbox"/> Anamnese und Status	
<input type="checkbox"/> Familienanamnese	
<input type="checkbox"/> Ernährungsassessement	
<input type="checkbox"/> ECOG:	
<input type="checkbox"/> Komorbiditäten erhoben	
<input type="checkbox"/> Labor (inkl. CEA, CA 19-9,)	
<input type="checkbox"/> Event. Endosonographie (obligat bei borderline resektablen oder lokal fortgeschrittenen Tumoren), MR/MRCP	
<input type="checkbox"/> CT Thorax/Abdomen (arterielle und portalvenöse Phase, Gefäßbezug im Ergebnisteil; Beurteilung einer Truncus coeliacus Abgangstenose präoperativ, falls vorhanden präoperatives Stenting des Truncus coeliacus, exakte radiologische Beschreibung der arteriellen Anatomie im Oberbauch). Fakultative Bildgebung falls CT nicht ausreichend	
<input type="checkbox"/> Bei Ikterus bzw. Cholangitis ERCP	
<input type="checkbox"/> Klinisches TNM Staging:	
<input type="checkbox"/> Tumorboardanforderung	
<input type="checkbox"/> Geriatrisches Assessment falls verfügbar und notwendig	
<input type="checkbox"/> Nutritional Assessment im Einzelfall, Abklärung/Therapie einer exokr. Pankreasinsuffizienz ¹	

¹ Referenzen: Daniel de Iglesia United Europ. Gastroenterol. J 2020, PMID 32631175 und Keith Roberts et al Pancreatology 2019, PMID 30385188).

2.2 Pathologie

2.2.1 Diagnostik - Histologie, Zytologie

Eine Bürstenzytologie aus dem Gallengang hat bei Verdacht auf Vorliegen eines Pankreaskarzinoms eine zu niedrige Sensitivität. Es wird auch nicht empfohlen, aus dem Pankreasgang Bürstenzytologien zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms zu entnehmen.

Die endosonographisch gestützte sharkcore Biopsy ist sensitiv und hochspezifisch zum histologischen bzw. zum zytologischen Nachweis des Pankreaskarzinoms. Sie ist jedoch nicht zwingend notwendig.

Eine bioptische Diagnosesicherung einer Raumforderung im Pankreas bei primär resektablem Befund ist präoperativ aber notwendig, wenn der Tumormarker CA 19-9 mit $> 500\text{mg/dl}$ in Abwesenheit von Cholestase besteht. Befunde unklarer Dignität, welche primär operabel erscheinen und einen CA 19-9 Wert von $< 500\text{mg/dl}$ aufweisen, sollten primär operiert werden.

Vor der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie oder einer spezifischen palliativen Therapie ist eine bioptische Diagnosesicherung (histologisch oder zytologisch) obligat, unabhängig davon, ob es sich um ein chirurgisch primär operables, lokal fortgeschrittenes, inoperables oder um ein metastasiertes Pankreaskarzinom handelt.

2.2.2 OP-Präparat

Gefrierschnitt

Zur intraoperativen Resektionsrand-Bestimmung wird das Präparat nativ mit folgenden obligaten Fadenmarkierungen an das Institut für Pathologie übersandt:

Fadenmarkierungen an den Absetzungsrändern relevanter Strukturen (Pankreasabsetzungsrand, Ductus hepaticus, Gefäß; falls mitreseziert)

Um die Aussagekraft der Resektionsrand-Diagnostik noch zu erhöhen, können fakultativ vom Operateur weitere Fadenmarkierungen bei intraoperativ suspekten RR (z.B. Pfortader, A. mes. sup.,...) angebracht werden und sind auf der Zuweisung anzuführen.

Im Falle eines Nachresektates ist die Fadenmarkierung am alten RR anzubringen.

Aufarbeitung

Die Aufarbeitung der Operationspräparate erfolgt nach den Vorgaben der ÖGP/IAP Austria: Qualitätsstandards der ÖGP; SOP Aufarbeitung von Pankreasoperationspräparaten, Dr. Judith Stift, Ao.-Univ.Prof. Fritz Wrba, gültig ab: 01.11.2011

Befundbericht:

- Grading

Das histologische Grading des duktales Pankreaskarzinoms basiert auf histologischen und zytologischen Kriterien und wird bei unterschiedlichen Differenzierungsgraden nach dem ungünstigsten Differenzierungsgrad eingeordnet (siehe Tab.1).

Grad	drüsige Differenzierung	Schleimproduktion	Mitosen pro 10 HPF	Kernatypien
1	gut differenzierte, gangähnliche Drüsen	ausgeprägt	1-5	geringe Polymorphie, polare Kernanordnung
2	mäßig differenzierte, gangähnliche und tubuläre Drüsen	unregelmäßig	6-10	mäßige Polymorphie
3	schlecht differenzierte Drüsen, mukoepidermoide und pleomorphe Strukturen	abortiv	>10	ausgeprägte Polymorphie, vermehrte Kerngröße

Semiquantitatives Grading des duktales Pankreaskarzinoms nach Klöppel et. al und Lüttges et al.

▪ **Staging**

- Carcinoma in situ
- Tumor auf das Pankreas beschränkt
- Tumor die Papille/periampullär Region/Ductus pancreaticus/Ductus choledochus einnehmend bzw. davon ausgehend
- Tumor infiltrierte das Duodenum
- Tumor infiltrierte den extrapancreatischen Ductus choledochus
- Tumor infiltrierte das peripankreatische Fettbindegewebe (retroperitoneal/mesenteriale Fettbindegewebe)
- Tumor infiltrierte die Truncus coeliacus oder A.mes.superior
- Blutgefäßeinbruch
- Lymphgefäßeinbruch
- Perineurale Invasion
- Lymphknotenstatus - Angabe der Lymphknotenratio (Anzahl der befallenen Lymphknoten zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten)

Durch die entsprechende Beschreibung der mikroskopischen Beschreibung ergibt sich das TNM-Stadium.

2.2.3 TNM-Stadien UICC 2017, 8. Auflage

pTis	Carcinoma in situ ¹
pT1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1a	Tumor 0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung ²
pT1b	Tumor mehr als 0,5 cm bis 1 cm in größter Ausdehnung ²
pT1c	Tumor mehr als 1 cm aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung ²
pT2	Tumor mehr als 2 cm aber weniger als 4cm in größter Ausdehnung ²
pT3	Tumor mehr als 4cm in größter Ausdehnung ²
pT4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica superior und/oder A. hepatica communis

¹ schließt auch Läsionen nach der „PanIN-III“ Klassifikation ein

² schließt Invasion des peripankreatischen Weichgewebes mit ein.

pN1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
pN2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknotenmetastasen

pT- und pN-Kategorien entsprechen T- und N-Kategorien.

pN0: regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchungen von 12 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden und in Klammern die Zahl der untersuchten Lymphknoten hinzugefügt werden.

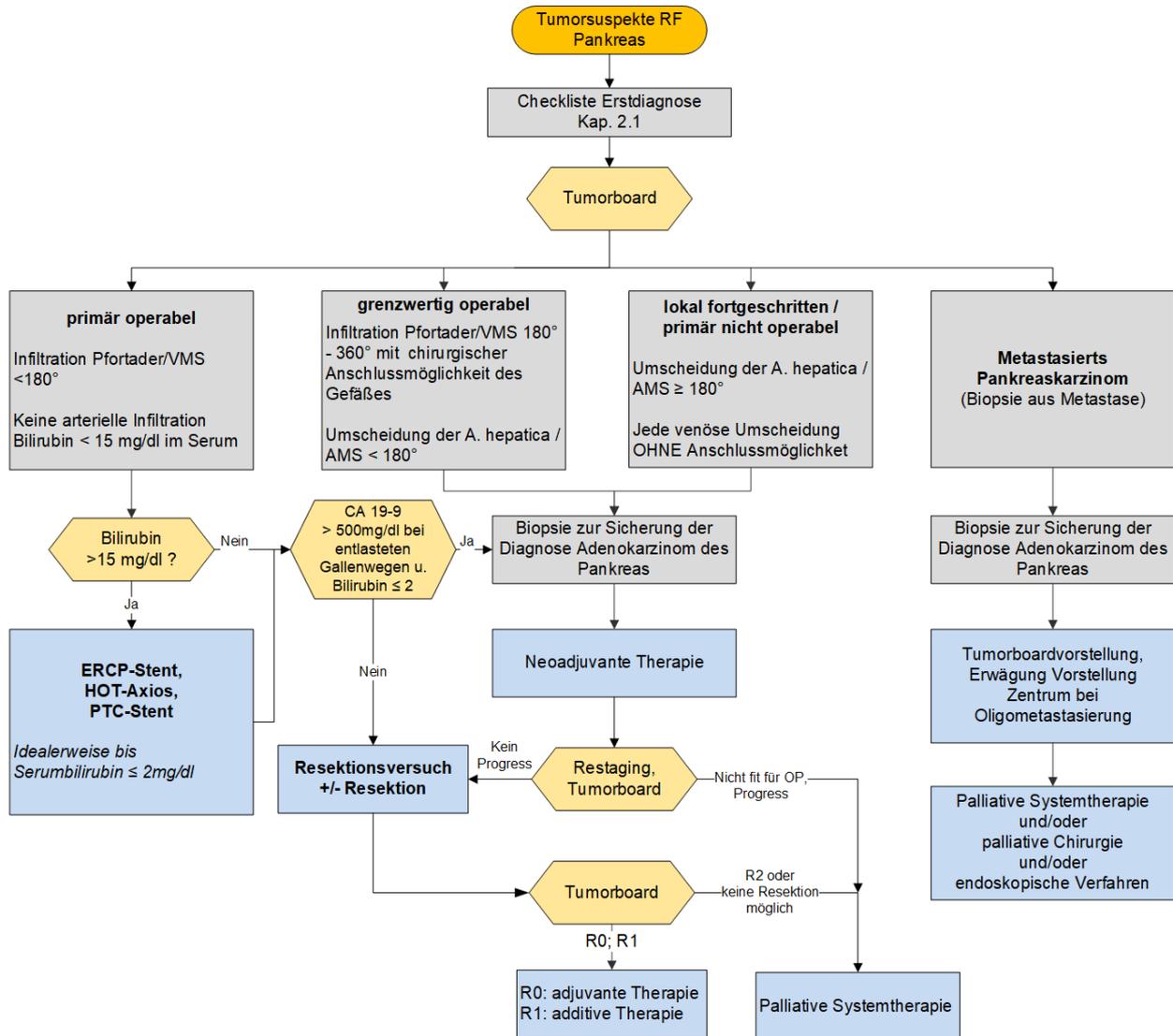
Die **Resektionsränder (RR)** sind zu beschreiben und gegebenenfalls die Infiltration (< 1mm/> 1mm vom RR entfernt) anzugeben:

- Finden sich Tumorformationen >1 mm von den RR entfernt, ist dies als RR tumorfrei anzugeben. Die Verschlüsselung in R0 ist zu vermeiden.
- R0-resezierte Pankreaskarzinome werden in Analogie zum CRM-Konzept* des Rektums dann als CRM-positiv klassifiziert, wenn der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand weniger als 1 mm beträgt, diesen jedoch nicht erreicht (die korrekte Befundung lautet dann: R0, CRM-positiv = R0 narrow). Sind die Karzinomzellen mehr als 1 mm vom definitiven Absetzungsrand entfernt, wird eine „CRM-negative“ R0-Situation (= R0 wide) klassifiziert.
- Laut UICC TNM Klassifikation wird bei Lymphgefäße mit intraluminalen Tumorformationen ohne Endothelkontakt - am Resektionsrand der RR als tumorfrei beurteilt. Bei Gefäßwandkontakt gilt jedoch eine R1-Situation.
- Bei perineuraler Invasion am RR liegt ebenfalls eine R1-Situation vor.

* CRM-Konzept			
R0	„Wide“	CRM-negativ	Resektionsrand ohne Nachweis von Tumorzellen, Nachweis von Tumorzellen mit einem Abstand zum Resektionsrand von > 1 mm
	„Narrow“	CRM-positiv	Resektionsrand ohne Nachweis von Tumorzellen, Nachweis von Tumorzellen mit einem Abstand zum Resektionsrand von ≤ 1 mm
R1		CRM-positiv	Histologischer Karzinomnachweis am Resektionsrand
R2		CRM-positiv	Makroskopischer Karzinomnachweis am Resektionsrand

3 Behandlungsplan

3.1 Adenokarzinom des Pankreas



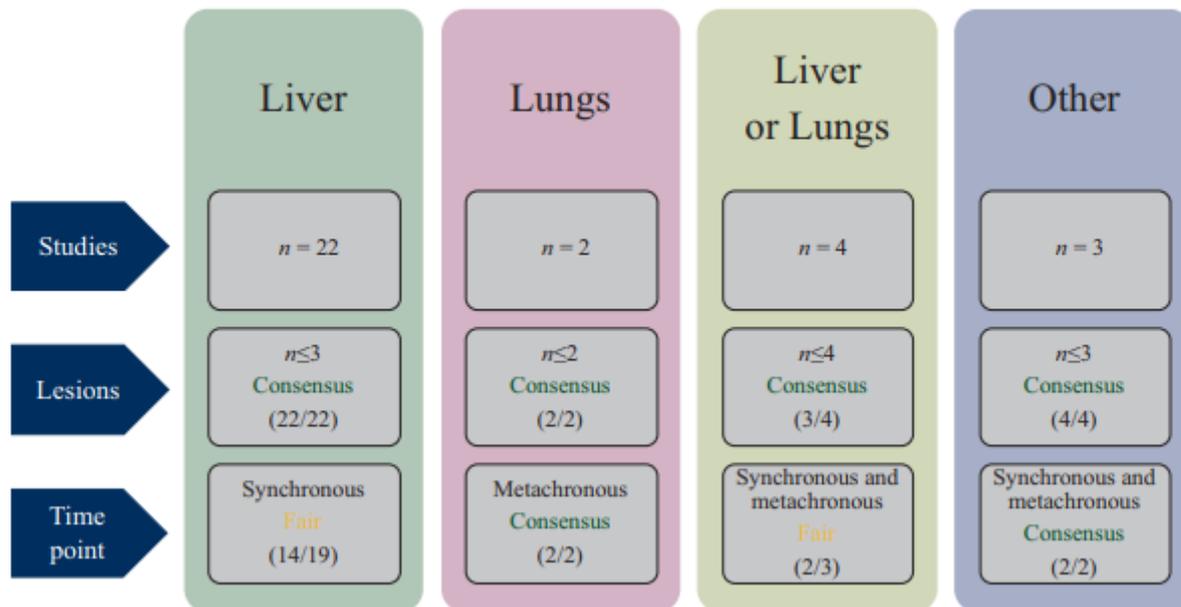
Metachrone Oligometastasierung: Vorstellung im Zentrum.

Restaging nach neoadjuvanter Therapie: Im Zentrum mit 3-Phasen CT und chirurgischer Klärung der Operabilität.

Patienten mit nicht operablem Tumor sollen innerhalb des Tumorzentrums einer gemeinsamen Diskussion zugeführt werden. Die Inoperabilität ist anhand des CTs durch ein chirurgisches Pankreaszentrum festzustellen.

3.1.1 Kriterien für Oligometastasierung beim Pankreaskarzinom

(Leonhardt, ESMO Open 2023)



Metachron: Abstand 18 Monate Chemotherapie zu neuer Metastasierung.

Kriterien synchrone Oligometastasierung

- ECOG 0/1
- Liver only/Lung only
- Number of hepatic or pulmonary lesions ≤ 4
- No Ascites
- No liver cirrhosis
- Surgery for Metastasis: liver: atypical resection +/- ablation, no major resection required
lung: lobectomy and/or radiotherapy; only unilateral
- Primary tumor upon diagnosis: resectable, borderline resectable
- CT response: response or stable disease

[in Anlehnung an: Damanykis et al. BMC Cancer 19, 1261 (2019); D'Haese et al. Der Chirurg 2020; 91.]
Bei Patienten mit synchroner Oligometastasierung ist in celsius37 die Zahl der Metastasen je befallenen Organ zu dokumentieren. Daneben ist bei einer Tumorboardempfehlung für ein Behandlungskonzept Oligometastastasierung diese als „Internes Qualitätsregister Oligometastasierung“ zu dokumentieren.

3.1.2 Klassifikation lokale Resektabilität

(ACO/ASSO Manual 2019)

Resektabel

kein Kontakt venös, arteriell

Borderline resektabel

jede Umscheidung V. porta, V. mesenterica sup. mit
Rekonstruktionsmöglichkeit

Kurzstreckige Umscheidung A. hepatica / A.
gastroduodenalis ohne Truncus coeliacus

Umscheidung A. mesenterica sup. < 180°

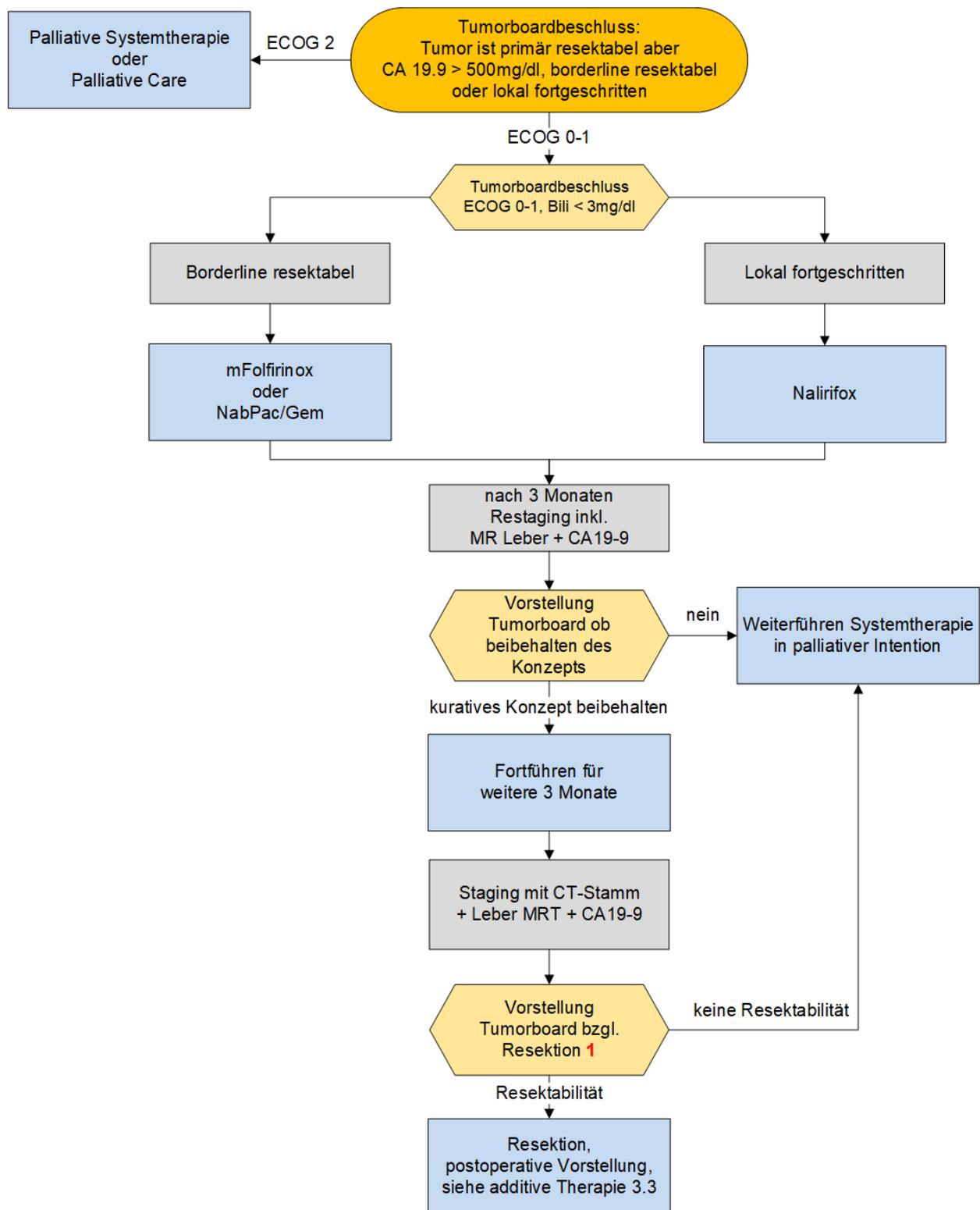
Lokal fortgeschritten, primär nicht resektabel

jede venöse Umscheidung

Umscheidung A. mesenterica sup. ≥ 180°, Truncus
coeliacus

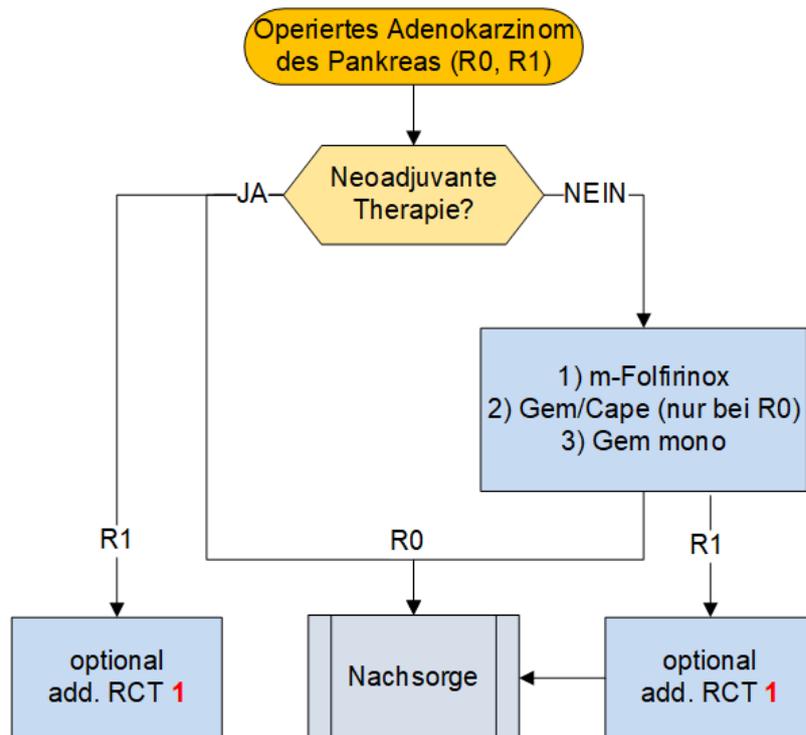


3.2 Neoadjuvante Therapie



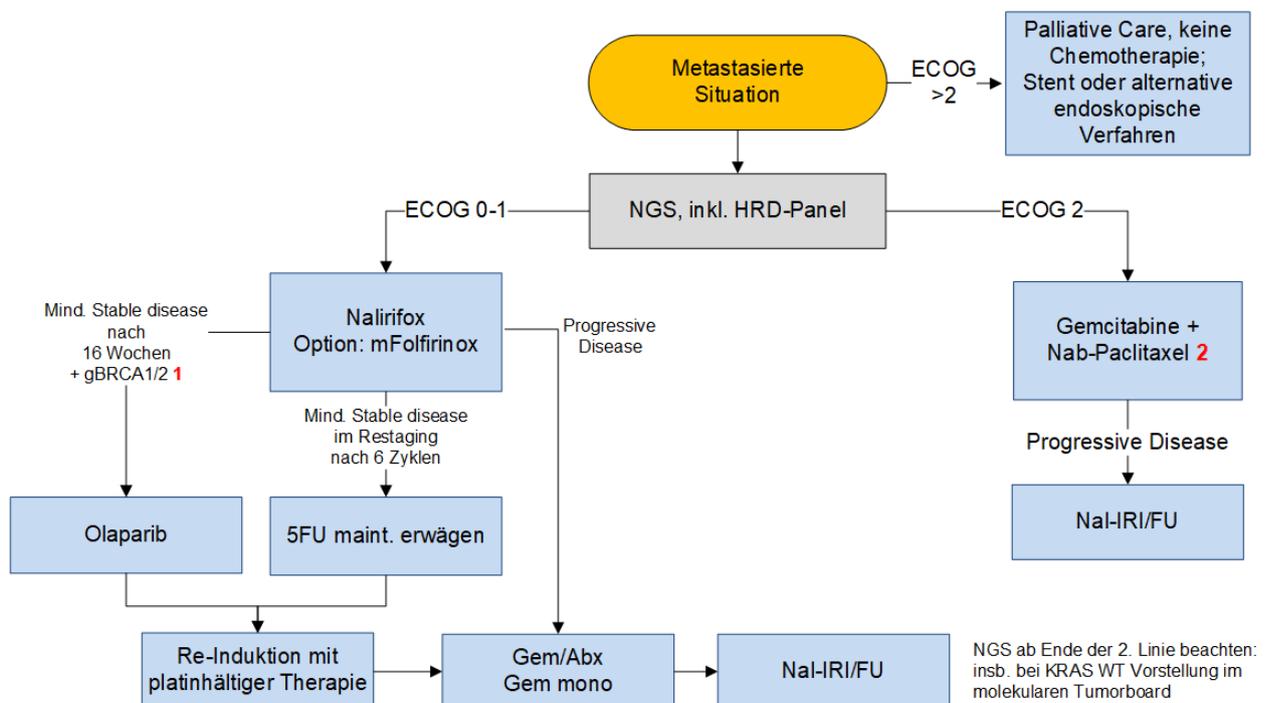
1 Bei nicht Resektabilität aber weiter lokalisierter Erkrankung → RCT erwägen

3.3 Adjuvante / additive Therapie



1 Re-Staging nach 6 Wochen; falls rezidivfrei, dann add. RCT

3.4 Palliative Therapie



1 Olaparib erwägen auch bei and. HRD mut.; insb. gPALB2

2 Bei ECOG > 2 und Therpiewunsch kann Gem mono erwogen werden.

NGS ab Ende der 2. Linie beachten:
insb. bei KRAS WT Vorstellung im
molekularen Tumorboard

4 Besondere klinische Situationen

4.1 Lokalrezidiv ohne Fernmetastasierung

Vorstellung im Pankreaszentrum (Einzelfallprüfung bzgl. Rektabilität oder Lokalthherapie).

4.2 Bestrahlung bei tumorassoziierten Schmerzen – PAINPANC Trial

Eine prospektive Studie untersuchte an 30 Patienten die Wirkung einer nur dreimaligen Bestrahlung mit einer Einzeldosis von jeweils 8Gy auf tumorassoziierte Schmerzen. Die Behandlung wurde einmal in der Woche (Tage 1, 8 und 15) durchgeführt. In 56% waren die Patienten metastasiert.

Es kamen keine aufwändigen Spezialtechniken zur Anwendung, alle Patienten erhielten zusätzlich Antiemetika und einen Magenschutz.

Die Therapie zeigte eine rasche Schmerzreduktion um durchschnittlich 3.15 Punkte auf der Schmerzskala, eine signifikante Reduktion der notwendigen Morphium Dosen war möglich. Zudem war die globale QoL verbessert.

Die Behandlung war gut verträglich, nur 3 Patienten hatten eine G3 Nebenwirkung.

Somit steht mit dieser Therapie eine gute und schnell wirksame palliative Maßnahme mit geringem Aufwand zur Verfügung.

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Es gibt keine ausreichenden Studien-Daten, die den Vorteil einer routinemäßigen Nachkontrolle bei Zustand nach R0/R1 belegen. Die Nachsorge sollte daher unter Berücksichtigung der Vorstellungen des Patienten und der möglichen therapeutischen Konsequenzen individuell angepasst werden.

Monate	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Cholestase, CEA, CA 19-9	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CT Abdomen + Thorax		x		x		x		x		x		x		x

Steigende Cholestaseparameter bzw. Tumormarker oder Symptome sollten bildgebend abgeklärt werden.

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in Akte „Pankreaskarzinom“ in celsius37

Qualitätsparameter entsprechend OnkoZert („Kennzahlen“ in celsius37)

7 Literatur/Quellenangaben

Daniel de Iglesia United Europ. Gastroenterol. J 2020, Nov; 8(9):1115-1125.

Keith Roberts et al Pancreatology 2019, Jän;19(1);114-121.

S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom, Version 2.0 – Dezember 2021, AWMF-Registernummer: 032/0100L.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2024.

AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, Springer 2017.

Stift, Wrba: Qualitätsstandards der ÖGP; SOP Aufarbeitung von Pankreasoperationspräparaten, Dr. Judith Stift, Ao.-Univ.Prof. Fritz Wrba, gültig ab: 01.11.2011 .

Chen LT et al., Final results of NAPOLI-1: A phase 3 study of nal-IRI (MM-398) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. Annals of Oncology, Volume 27, Issue suppl_6, 1 October 2016, 622PD.

Neoptolemos JP et al., Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial; European Study Group for Pancreatic Cancer. Lancet. 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024.

Hackert T et al., Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. Ann. Surg. 2016;264:457–463.

Delpero JR et al., Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. Ann Surg Oncol. 2015;22:1874–1883.

Függer R, Wundsam HJ, Gastroenterol. Hepatol. Erkr. (2019) 17: 3. <https://doi.org/10.1007/s41971-018-0039-5>.

Damanakis, A.I., Ostertag, L., Waldschmidt, D. et al. Proposal for a definition of "Oligometastatic disease in pancreatic cancer". BMC Cancer 19, 1261 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6448-9>.

D’Haese, J.G., Renz, B.W., Ilmer, M. et al. Chirurgie bei isoliertem Lokalrezidiv und metachroner Oligometastasierung beim Pankreaskarzinom. Chirurg 91, 628–635 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01190-y>

Wunki P et al., Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. Clin Cancer Res May 22 2020 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0418.

Westphalen CB et al., Pan-cancer analysis of homologous recombination (HR)-associated alterations (alts) and genome-wide loss of heterozygosity (gLOH). Annals of Oncology VOLUME 31, SUPPLEMENT 4, S275 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.206>.

De Iglesia D, United Europ. Gastroenterol. J 2020, PMID 32631175.

Roberts K et al., Pancreatology 2019, PMID 30385188.

O’Reilly et al., Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation; Journal of Clinical Oncology 38, no. 13 (May 01, 2020) 1378-1388.

Reiss KA et al., Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2; Journal of Clinical Oncology 39, no. 22 (August 01, 2021) 2497-2505.

Leonhardt CS et al., Defining oligometastatic pancreatic cancer: a systematic review and critical synthesis of consensus. ESMO Open, Volume 8, Issue 6, December 2023, 102067.

Hsu CC, Herman JM, Corsini MM et al., Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: (2010), Ann Surg Oncol 17:981–990 .

Morganti AG, Falconi M, van Stiphout RG et al., Multi-institutional pooled analysis on adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 90(4):911–917 .

Ebrahimi G, Rasch CRN, van Tienhoven G, Pain relief after a short course of palliative radiotherapy in pancreatic cancer, the Academic Medical Center (AMC) experience. (2018) Acta Oncol 57:697–700.

Valverde CPT et al., Impact of Short-Course Palliative Radiation Therapy on Pancreatic Cancer-Related Pain: Prospective Phase 2 Nonrandomized PAINPANC Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024 Feb 1;118(2):352-361.