

Duktales Adenokarzinom des Pankreas

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Helwig Wundsam (OKL); OA Dr. Georg Schreil (SR); Dr. Johannes Kraml (OKL); OA Dr. Gernot Böhm (OKL); OA Dr. Franz Wakolbinger (SD); OA Dr. Johannes Lausecker (SK); Prim. Univ. Doz. Dr. Karl Aichberger (RO); OA Dr. Clemens Venhoda (OKL); OA Dr. Franz Romeder (OKL); OA Dr. Florian Primavesi (SK); Dr. Bernhard Doleschal (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Prim. Dr. Klaus Wilthoner (SK); OA Dr. Michael Schiffer (SK); Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Függer (OKL); Dr. Thomas Bauer (SK); PD Dr. Holger Rumpold (OKL); Prim. Doz. Dr. Claus Kölblinger (RI); OA Dr. Jürgen Huber (OKL), Priv. Doz. Dr. Stefan Stättner (SK); Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI); Prim. Dr. Bernhard Furthmüller (RI)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Helwig Wundsam Leitliniengruppe Protokoll v. 10.06.2014 Revision v. 02.12.2020

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 enubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines.....	2
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.....	5
3	Behandlungsplan.....	6
3.1	Adenokarzinom des Pankreas	6
3.2	Neoadjuvante Therapie.....	8
3.3	Adjuvante / additive Therapie.....	9
3.4	Palliative Therapie	9
4	Besondere klinische Situationen	10
	Lokalrezidiv ohne Fernmetastasierung.....	10
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	10
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	10
7	Literatur/Quellenangaben.....	10
	Anhang: Studienblatt (optional).....	12
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	12

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"/> Ernährungsassessment	
<input type="checkbox"/> ECOG Status:	
<input type="checkbox"/> Komorbiditäten erhoben	
<input type="checkbox"/> Labor (inkl. CEA, CA 19-9,)	
<input type="checkbox"/> Event. Endosonographie, 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). Ergänzende Bildgebung falls CT nicht ausreichend	
<input type="checkbox"/> Bei Ikterus bzw. Cholangitis ERCP	
<input type="checkbox"/> Klinisches TNM Staging:	
<input type="checkbox"/> Tumorboardanforderung	

2.2 Pathologie

2.2.1 Diagnostik - Histologie, Zytologie

Eine Bürstenzytologie aus dem Gallengang hat bei V.a. ein Pankreaskarzinom eine zu niedrige Sensitivität. Es wird auch nicht empfohlen, aus dem Pankreasgang Bürstenzytologien zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms zu entnehmen.

Die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion ist sensitiv und hochspezifisch zum histologischen bzw. zum zytologischen Nachweis des Pankreaskarzinoms. Sie ist jedoch in den allermeisten Fällen entbehrlich, da bei Operabilität auch Raumforderungen unklarer Dignität operiert werden sollten.

Eine bioptische Diagnosesicherung einer Raumforderung im Pankreas bei potenziell resektablem Befund ist daher präoperativ nicht notwendig.

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 lokal fortgeschrittenes, inoperables oder 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:

- 1 kurzer Faden RR Choledochus
- 1 langer Faden RR Pankreas
- 2 lange Fäden RR Processus uncinatus

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](#).

Befundbericht:

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

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:

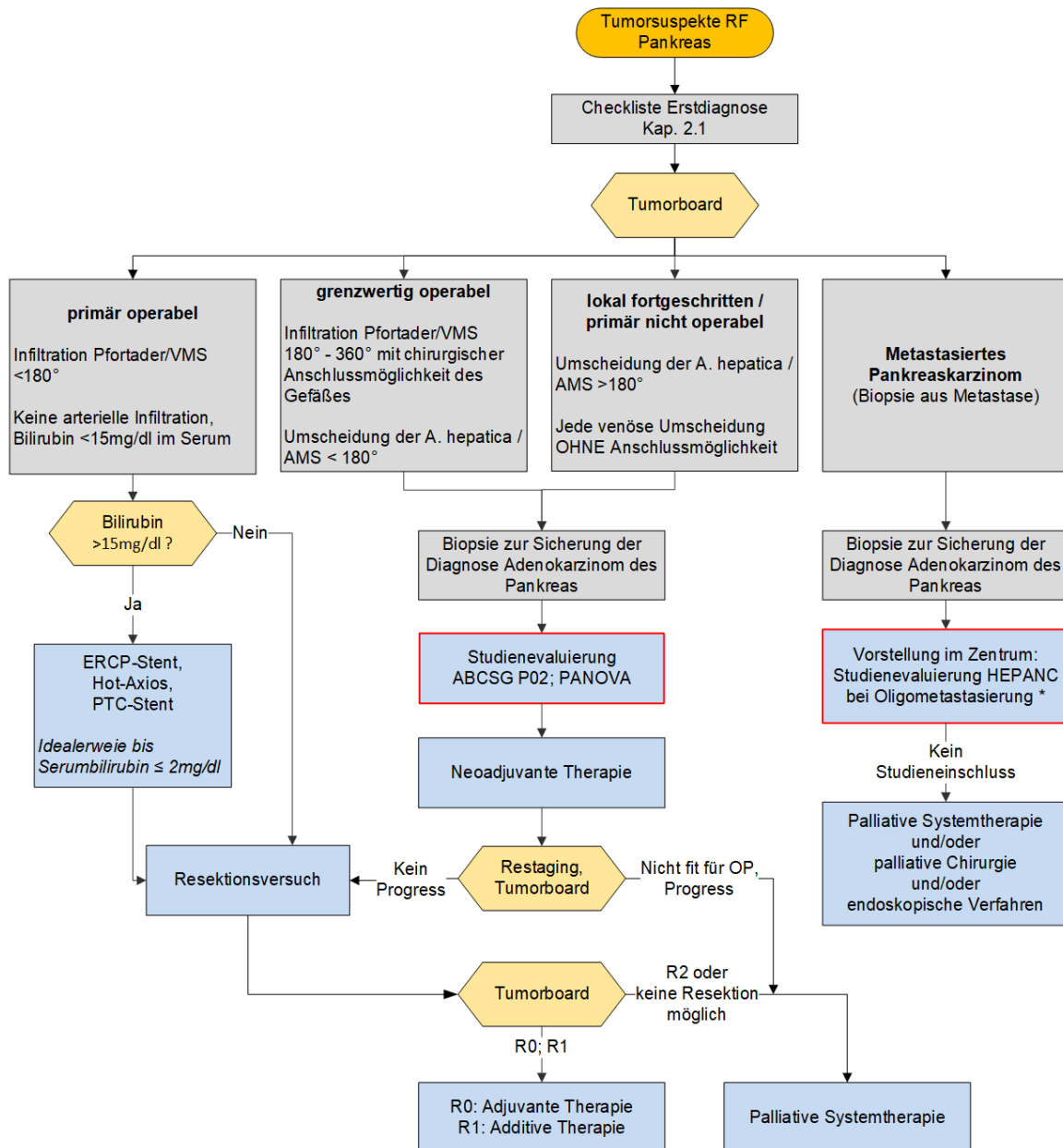
- Finden sich Tumorformationen > 1mm von den RR entfernt, ist dies als RR tumorfrei anzugeben.
- Resezierte Pankreaskarzinome werden in Analogie zum CRM-Konzept* des Rektums dann als CRM-positiv klassifiziert, wenn der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand weniger als 1 mm beträgt, diesen jedoch nicht erreicht (die korrekte Befundung lautet dann: R0, CRM-positiv). Sind die Karzinomzellen mehr als 1 mm vom definitiven Absetzungsrand entfernt, wird eine „CRM-negative“ R0-Situation klassifiziert.
- Laut UICC TNM Klassifikation wird bei Lymphgefäßen 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	Resektionsrand ohne Nachweis von Tumorzellen, Nachweis von Tumorzellen mit einem Abstand zum Resektionsrand von > 1 mm
CRM-positiv	Resektionsrand ohne Nachweis von Tumorzellen, Nachweis von Tumorzellen mit einem Abstand zum Resektionsrand von ≤ 1 mm
R1	Histologischer Karzinomnachweis am Resektionsrand
R2	Makroskopischer Karzinomnachweis am Resektionsrand

3 Behandlungsplan

3.1 Adenokarzinom des Pankreas



*** Kriterien synchrone Oligometastasierung:**

- ECOG 0/1
- Liver/lung only
- Number of hepatic or pulmonary lesions ≤ 4
- No Ascites
- No liver cirrhosis
- Surgery for Metastasis: atypical resection +/- ablation (liver), lobectomy and/or radiotherapy
- 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 Oligometastasierung diese als „Internes Qualitätsregister Oligometastasierung“ zu dokumentieren.

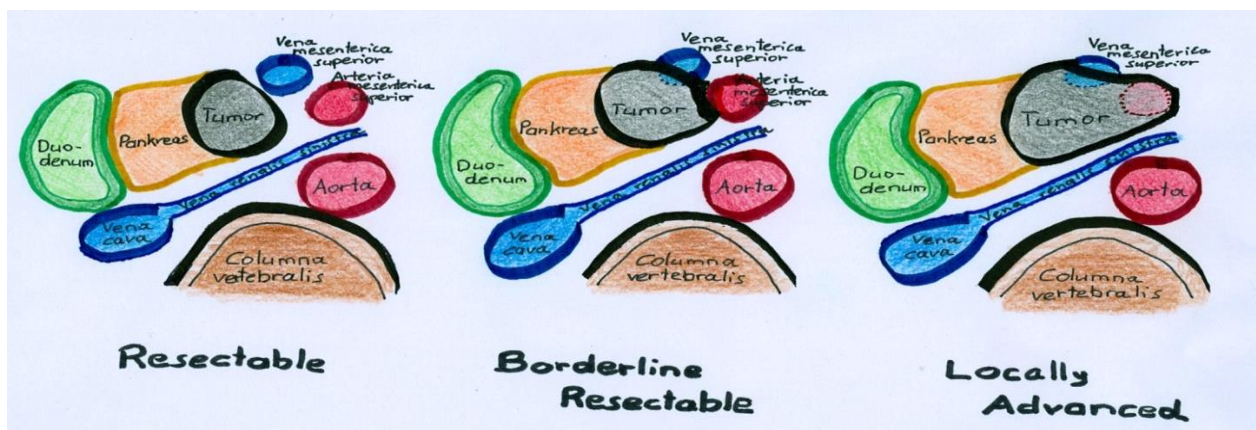
Metachrone Oligometastasierung: Vorstellung im Zentrum

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

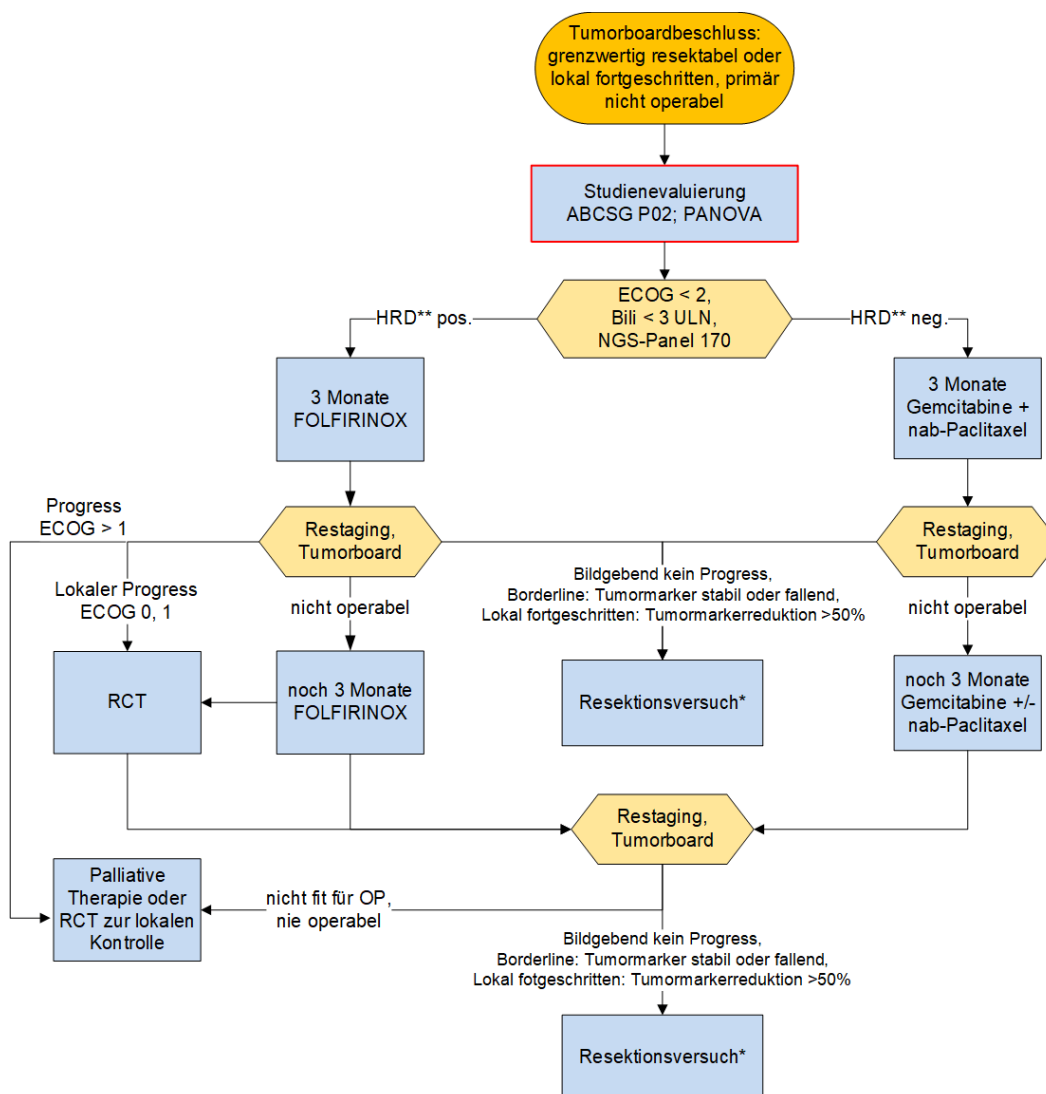
Patienten mit nicht operablem Tumor sollen innerhalb des Tumorzentrums einer gemeinsamen Diskussion zugeführt werden. Die Inoperabilität ist an Hand des CTs durch ein chirurgisches Pankreaszentrum festzustellen.

KLASSIFIKATION LOKALE RESEKTABILITÄT (ACO/ASSO Manual 2019)

Resektabel	Kontakt venös < 180°, kein höhergradiger arterieller Kontakt
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 ohne Anschlußmöglichkeit, Umscheidung A. mesenterica sup. > 180°, Truncus coeliacus



3.2 Neoadjuvante Therapie



* Vorstellung Tumorboard, Empfehlung zur Komplettierung Vortherapie oder Lokalthherapie, wenn nicht resektabel alternative Therapieverfahren.

** Definition HRD (Homologous Recombination DNA Damage Repair Deficiency HRDDR)

Somatische Testung (Tumorgewebe) von:

- Core HRm (cHRm) : BRCA1, BRCA2, or PALB2.
- noncore HRm (ncHRm): ATM, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, CHEK2, FAM175A, FANCA, FANCC, NBN, RAD50, RAD51, RAD51C, and RTEL1

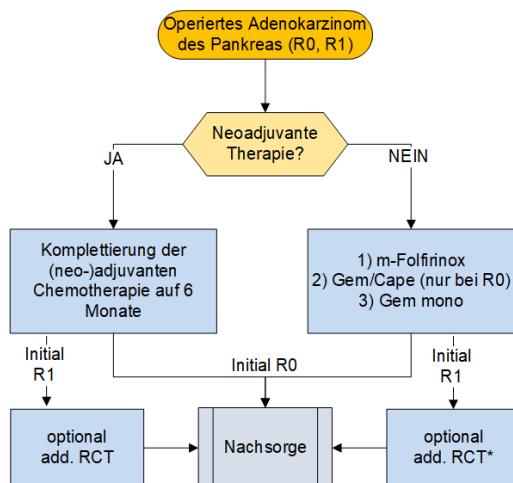
Beste Evidenz für: Biallelic loss in BRCA1/2, RAD51C, RAD51D and PALB2

Schwächste Evidenz für: Monoallelic loss in BAP1, FANCA, NBN, CHEK2 and ATM

Go for platin	Consider platin	Platin optional
BRCA1	FANCC	ATM
BRCA2	RAD50	NBN
PALB2	BARD1	FANCA
RAD51	BLM	BAP1
RAD51C/D	BRIP1	CHEK2
	RTEL1	
	FAM175A	

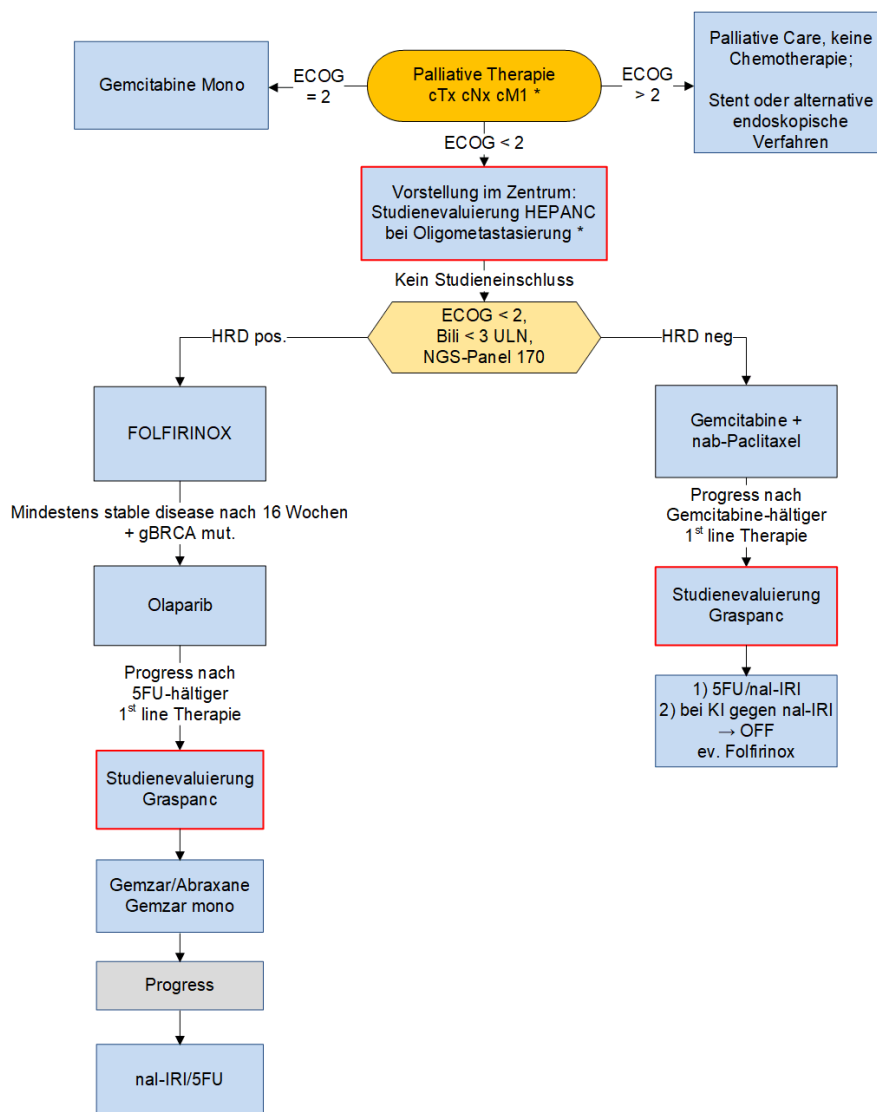
[Wunki P et al.; Westphalen CB et al.]

3.3 Adjuvante / additive Therapie



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

3.4 Palliative Therapie



Radiotherapie zur lokalen Kontrolle erwägen (siehe Literaturanhang)

* Bei Oligometastasierung siehe 3.1 Adenokarzinom

4 Besondere klinische Situationen

Lokalrezidiv ohne Fernmetastasierung

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

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Die Nachsorge sollte unter Berücksichtigung der möglichen therapeutischen Konsequenzen individuell angepasst werden.

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

7 Literatur/Quellenangaben

S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom, Version 1.0 – Oktober 2013, AWMF-Registernummer: 032/0100L (nicht mehr aktuell , seit 2018 in Revision).

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2020/21.

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

L-T. Chen 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>.

Für die Radiotherapie ausgewählte relevante Literatur

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

Morganti AG, Falconi M, van Stiphout RG et al., Multi-institutional pooled analysis on adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. *IntJRadiatOncol BiolPhys* 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

Anhang: Studienblatt

- Panova: Effect of Tumor Treating Fields (TTFields, 150 kHz) as Front-Line Treatment of Locally-advanced Pancreatic Adenocarcinoma Concomitant With Gemcitabine and Nab-paclitaxel.
Studienzentrum: Pyhrn Eisenwurzen Klinikum Steyr, PI OA Dr. Georg Schreil
- ABCSG P02: Prospektive, randomisierte Phase-II-Studie zur Therapie mit FOLFIRINOX alleine versus FOLFIRINOX in Kombination mit Strahlenchemotherapie in PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resektablem Bauchspeicheldrüsenkrebs.
Studienzentrum: Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, PI OA Dr. Franz Romeder
- GRASPANC: A Randomized, Phase 3 Study of Eryaspase in Combination With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone as 2nd-Line Treatment of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma.
Studienzentrum: Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, PI OA Dr. Franz Romeder
- HEPANC: Rekrutierung voraussichtlich ab 2021
Studienzentrum: Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, PI OA Dr. Helwig Wundsam

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)