

Landesweite Qualitätskonferenz KKR Sachsen-Anhalt 2025

Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms Standards 2025

Prof. Dr. Jörg Kleeff, MHBA, FACS, FRCS
Halle (Saale), 14. Mai 2025 (20 Minuten)



DALL-E 2023-02-05 12.18.55 - futuristic painting of a surgeon in the operating theatre

DKG  **Zertifiziertes
Pankreaskarzinom Zentrum**
KREBSGESELLSCHAFT

DKG  **Zertifiziertes
Speiseröhrenkrebszentrum**
KREBSGESELLSCHAFT



Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

UM:|H UNIVERSITÄTSMEDIZIN
HALLE

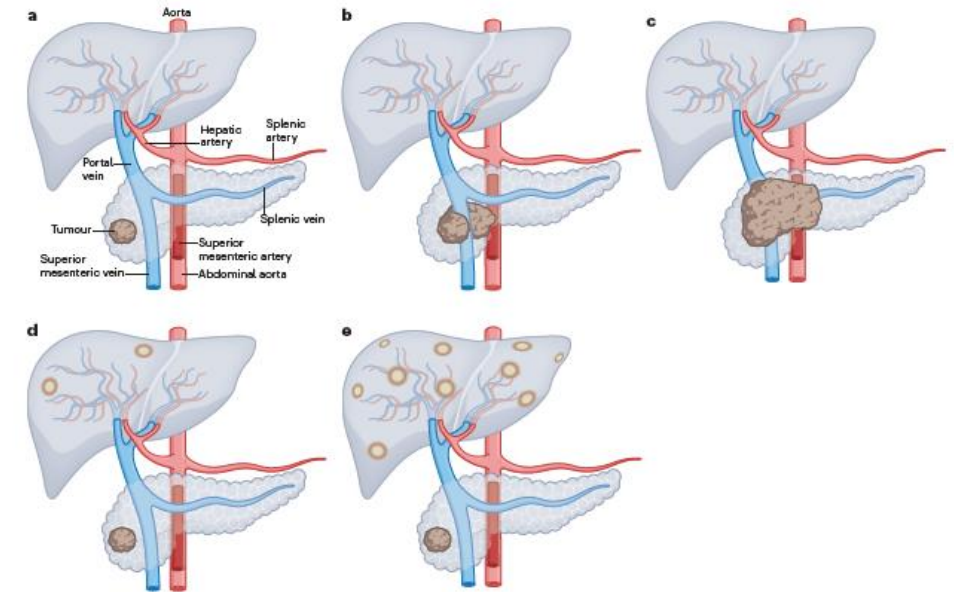
- Resektabilität
- Neoadjuvante Therapie
- Adjuvante Therapie
- Gefäßresektion
- Oligometastasierung
- Multiviszeralresektionen
- OP-Techniken – MIC & robotisch



Definition: resektabel, grenzwertig-resektabel, lokal fortgeschritten/nicht resektabel

International Consensus 2017 NCCN 2017

SMV/PV	Tumor contact $\geq 180^\circ$ or bilateral narrowing/occlusion, not exceeding inferior border of the duodenum	Tumor contact $> 180^\circ$ or $\leq 180^\circ$ with contour irregularity or thrombosis—suitable vessel for reconstruction
SMA	Tumor contact $< 180^\circ$ without deformity/stenosis	Tumor contact $\leq 180^\circ$
CHA	Tumor contact, without contact with PHA and/or CA	Tumor contact without extension to CA/hepatic artery bifurcation allowing resection/-reconstruction
CA	Tumor contact $< 180^\circ$ without deformity/stenosis	Tumor contact $< 180^\circ$ (head/uncinate); tumor contact $\geq 180^\circ$ without the involvement of aorta and uninvolved GDA (body/tail)
Biologic	Clinical findings suspicious but not proven for distant metastasis, including CA 19-9 > 500 U/ml or diagnosed regional lymph nodes metastasis	None
Conditional	ECOG PS ≥ 2	None



resektabel

SMV/PV: $< 180^\circ$

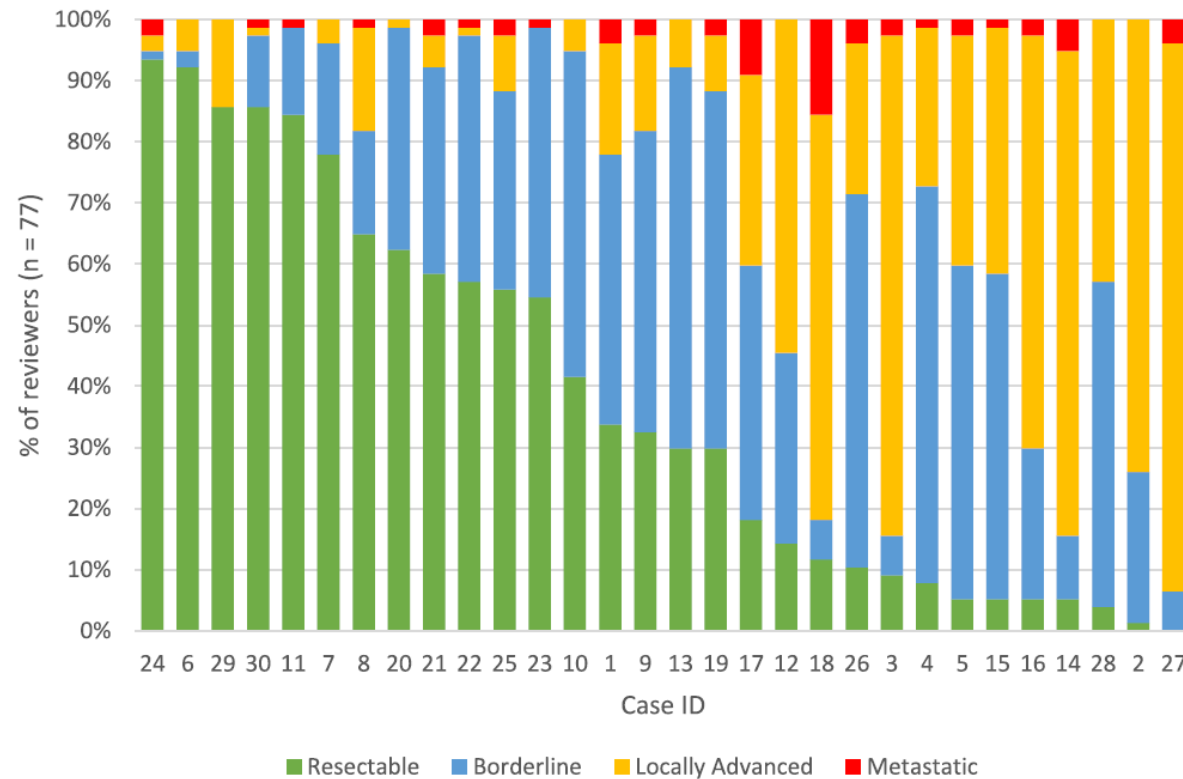
SMA/CT: kein Kontakt

borderline

rekonstruierbar

$< 180^\circ$

Resektabel vs. grenzwertig resektabel vs. nicht-resektabel: Einschätzung schwierig (42 HPB-Chirurgen, 54 Radiologen)



PREOPANC RCT mit 246 Patienten (bei 7 Pat. keine OP)

Staging-Laparoskopie 133 (55,6%)

- Okkulte Mx 9,8 % (12 Leber, 1 Peritoneal)

Laparotomie 106 (44,4%)

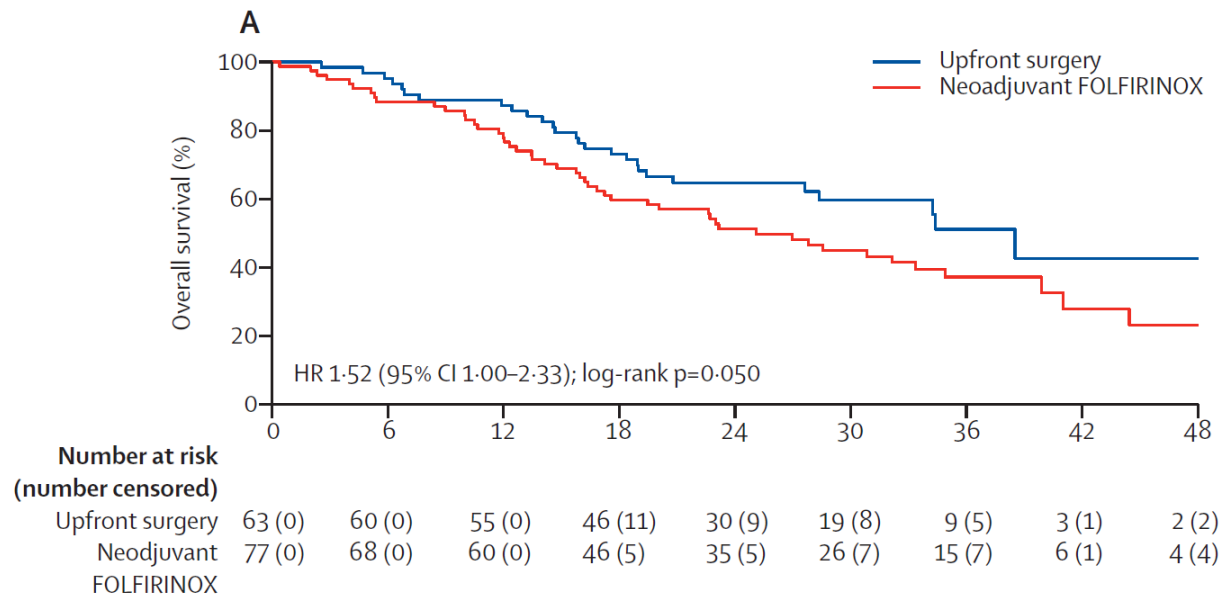
- Okkulte Mx 8,5 % (6 Leber, 1 Peritoneal, 2 mehrere Bereiche)

Pall. CTx Laparoskopie vs. Laparotomie 77 vs. 30% p=0,04

➤ Staging Laparoskopie sinnvoll

- Neoadjuvant FOLFIRINOX (4+8) vs.
- primäre Resektion (12 adj. FFX)

- 77 vs. 63 Patienten



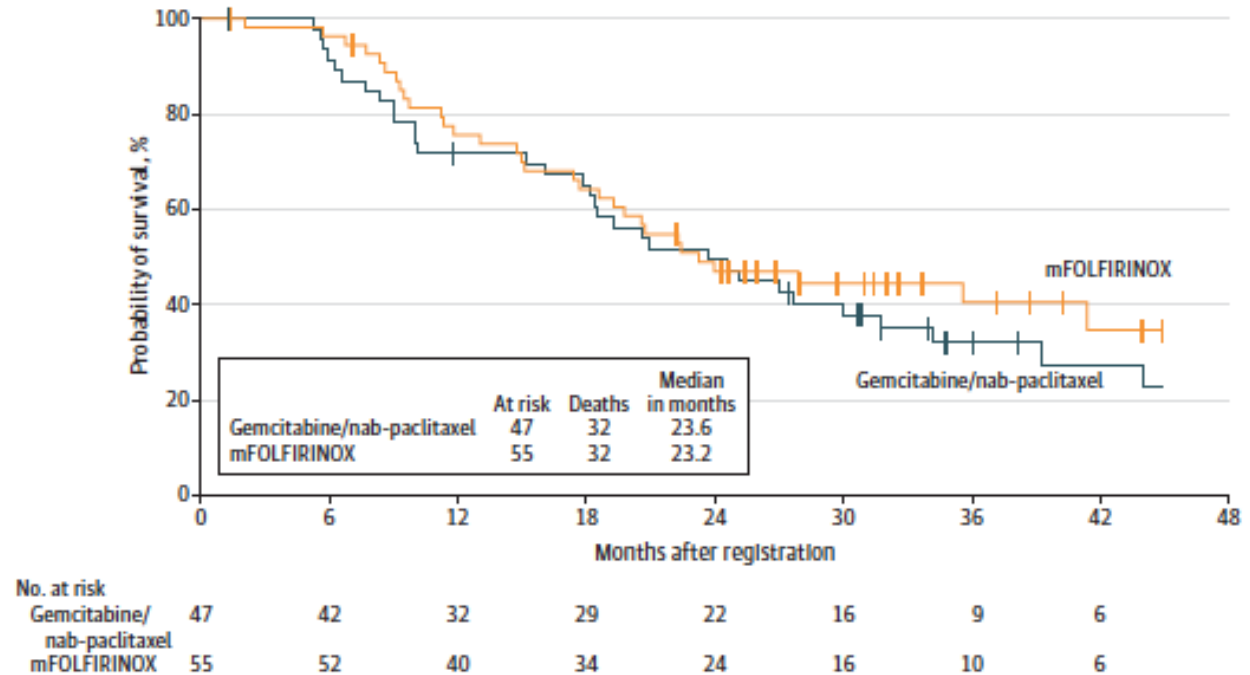
	Neoadjuvant FOLFIRINOX group (n=77)	Upfront surgery group (n=63)
Sex		
Male	43 (56%)	27 (43%)
Female	34 (44%)	36 (57%)
Age, years	68 (60-72)	66 (57-72)
BMI, kg/m ²	25.0 (23.0-28.6)	25.9 (22.7-29.4)
WHO performance status		
0	64 (83%)	51 (81%)
1	13 (17%)	12 (19%)
CA19-9, kU/L	149 (34-531)	182 (63-411)
Bilirubin, µmol/L		
<20	27 (35%)	20 (32%)
20-250	38 (49%)	37 (59%)
>250	12 (16%)	6 (10%)
Tumour diameter*, mm	25 (20-30)	23 (20-28)

28,4% keine Resektion

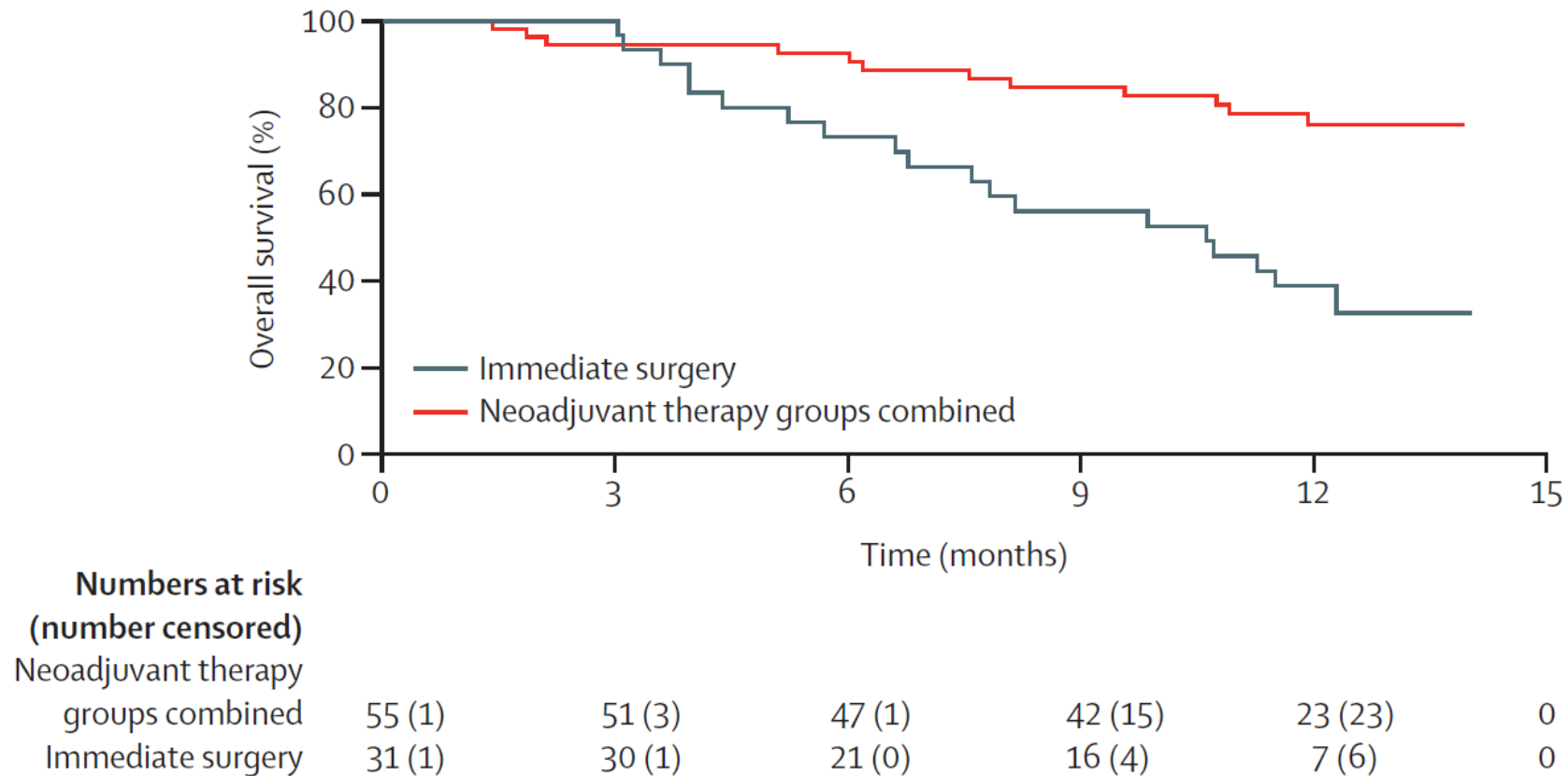
- 10,8% Progression
- 8,8% Toxizität

Überleben

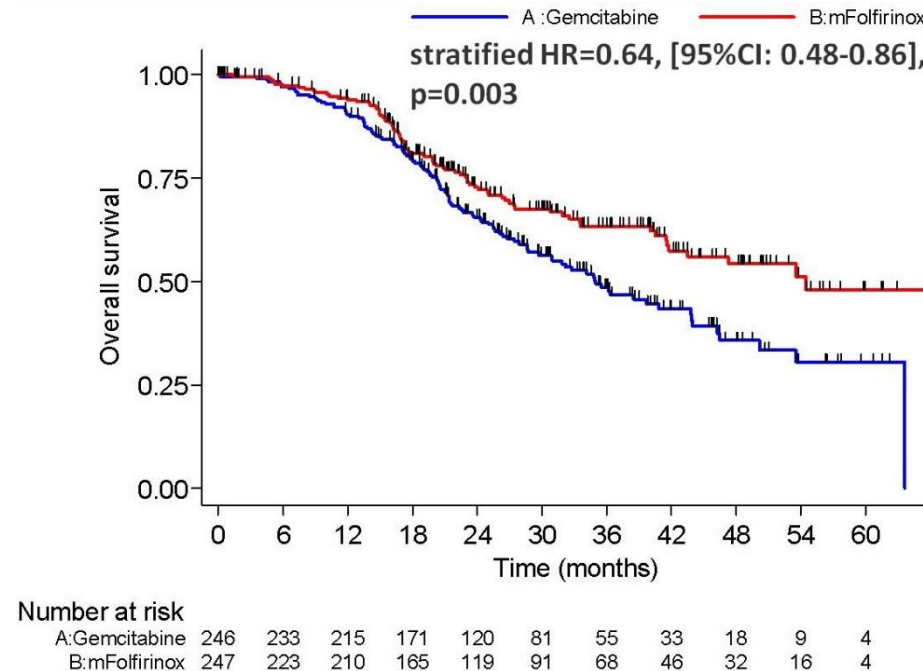
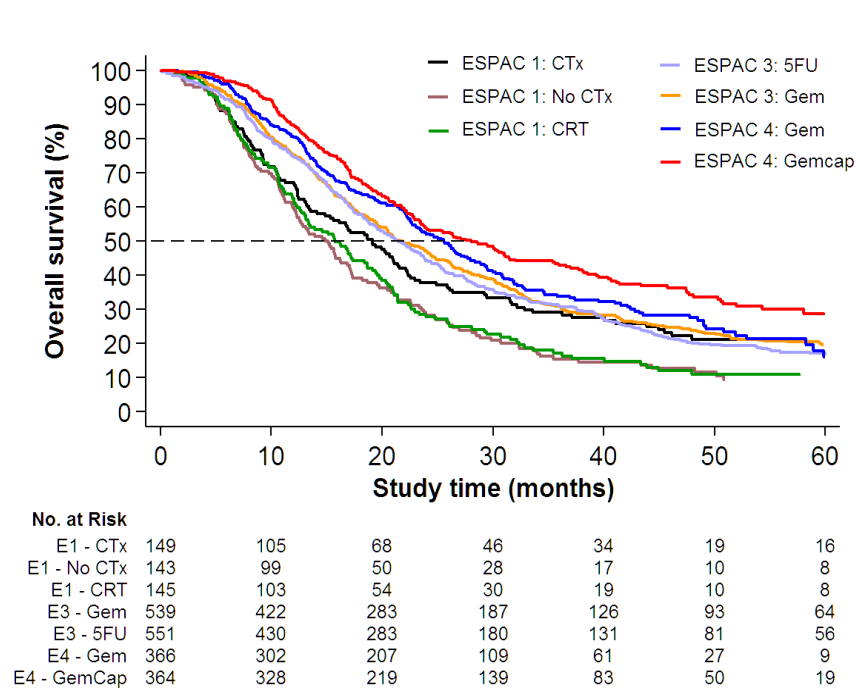
- 10,8 Monate vs.
- 23,8 Monate



Gesamtüberleben



Primär resektables Pankreaskarzinom: Resektion und adjuvante Chemotherapie sind der Goldstandard



Median overall survival:

- **54.4 months** [95%CI: 41.8-NR] **with mFolirinox**
- **35.0 months** [95%CI: 28.7-43.9] **with Gemcitabine**

3-year overall survival:

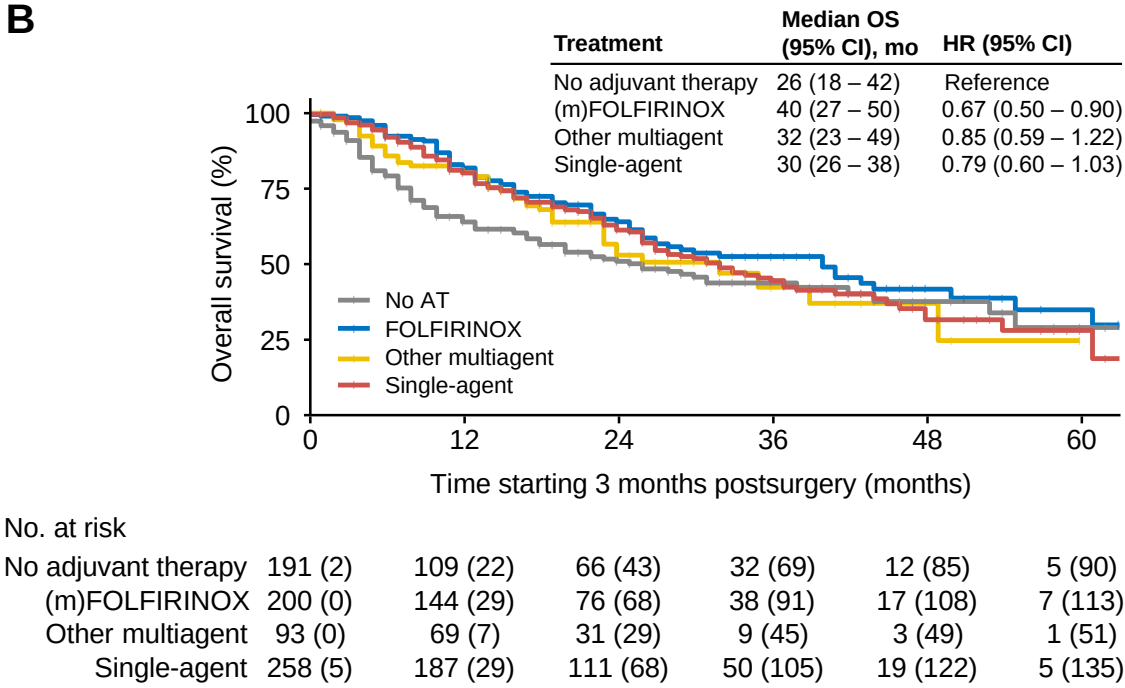
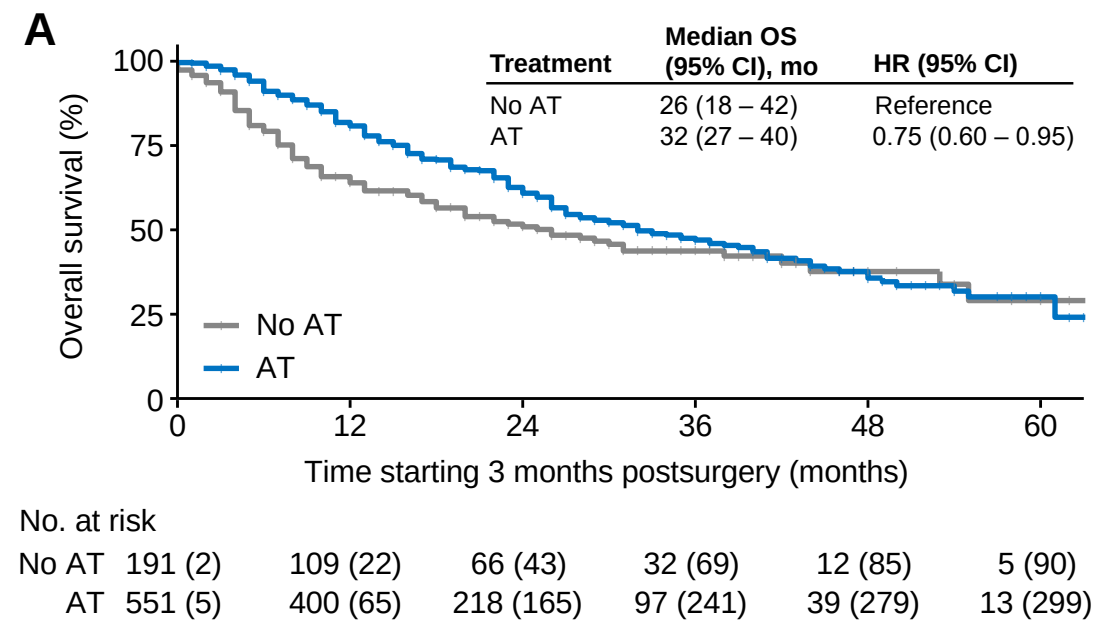
No OS events=192

- **63.4% (mFolirinox) vs 48.6 % (Gem)**

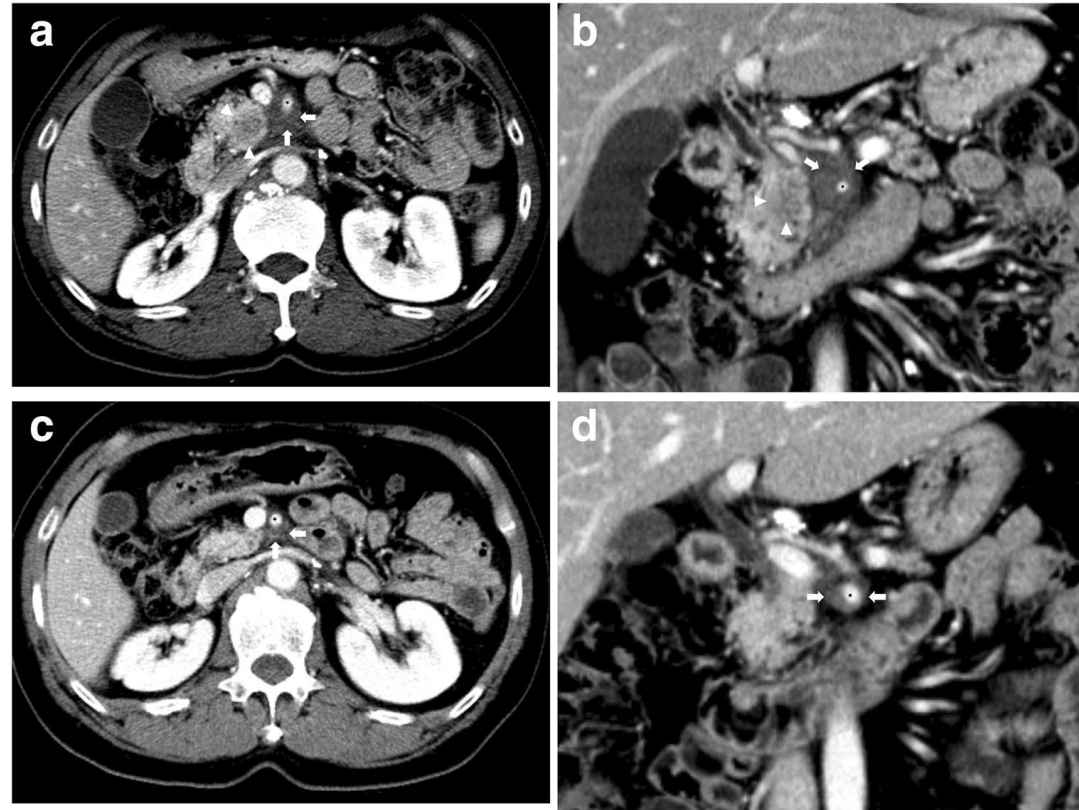
Adjuvante Therapie nach neoadjuvanter mFolfirinox Therapie

- 767 Patienten retrospektiv (2-11 Zyklen)
- mFolfirinox (und andere Kombinations-CTx): längeres Überleben
HR, 0.57; 95% CI, 0.40-0.80
- Geringerer Effekt bei ≥ 8 Zyklen, ypN0
- Monotherapie HR: 0,75; 95% CI: 0,55-1,03

Adjuvante Therapie nach neoadjuvanter Tx

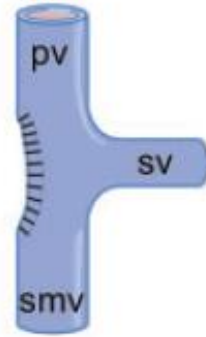


Die CT bestimmte Resektabilität nach neoadjuvanter Therapie ist wenig sensitiv zur Vorhersage einer (R0) Resektion.

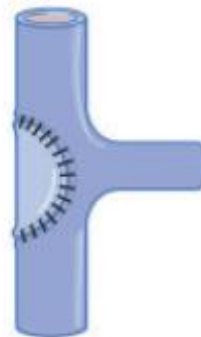


Venenresektion

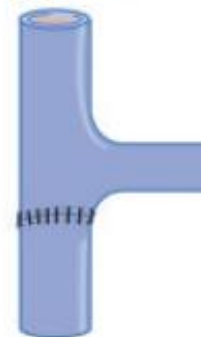
Type 1



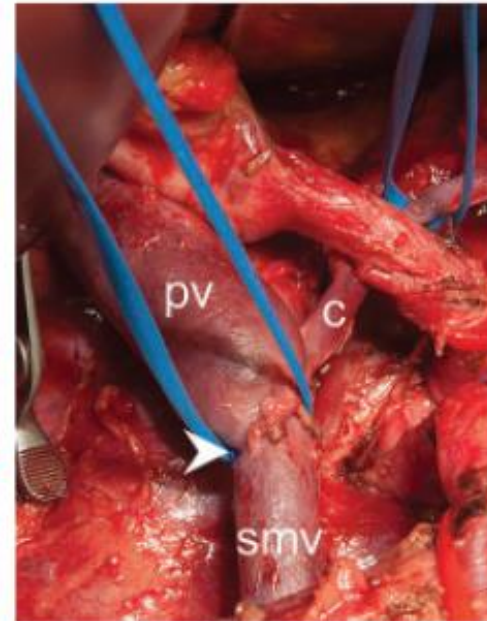
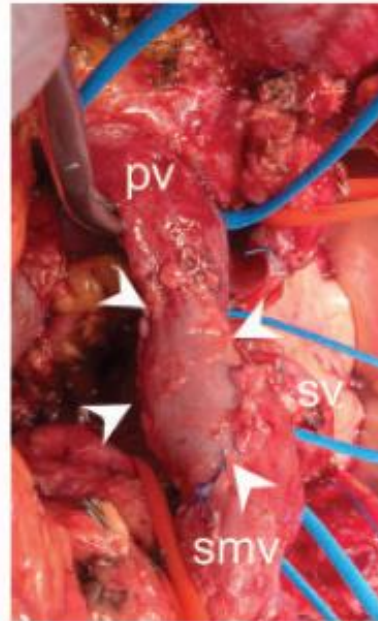
Type 2



Type 3



Type 4



Schneider et al., BJS 2021

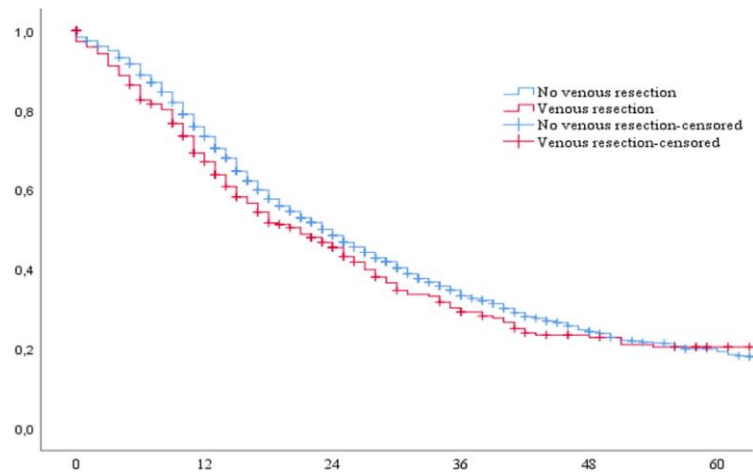


Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

UM: H UNIVERSITÄTSMEDIZIN
HALLE

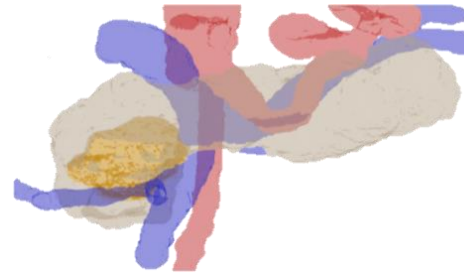
Meta-Analysen:

- Gering erhöhte Morbidität und Mortalität
- Verringerter Überleben (im Vergleich zu Resektion ohne Venenresektion)
- Besseres Überleben (im Vergleich zu keiner Resektion)

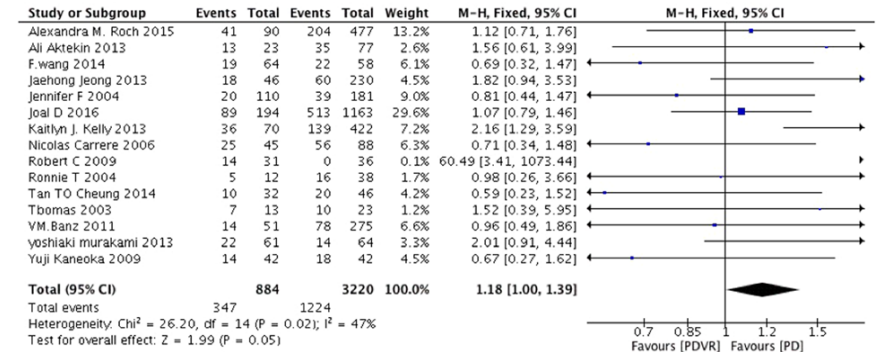


Monate

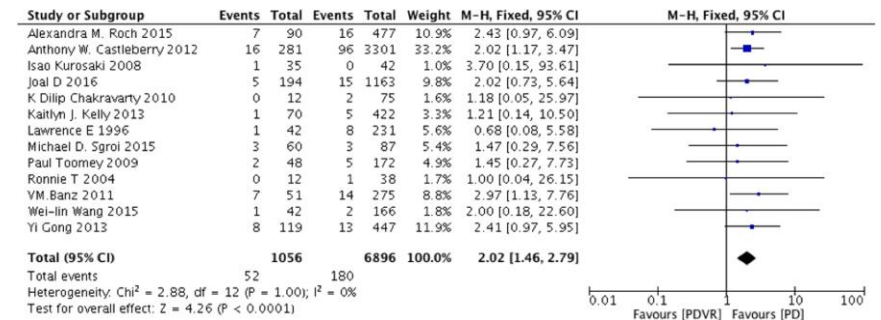
Peng et al., BMC Surgery 2019, Zwart et al., Pancreatology 2022



Morbidität

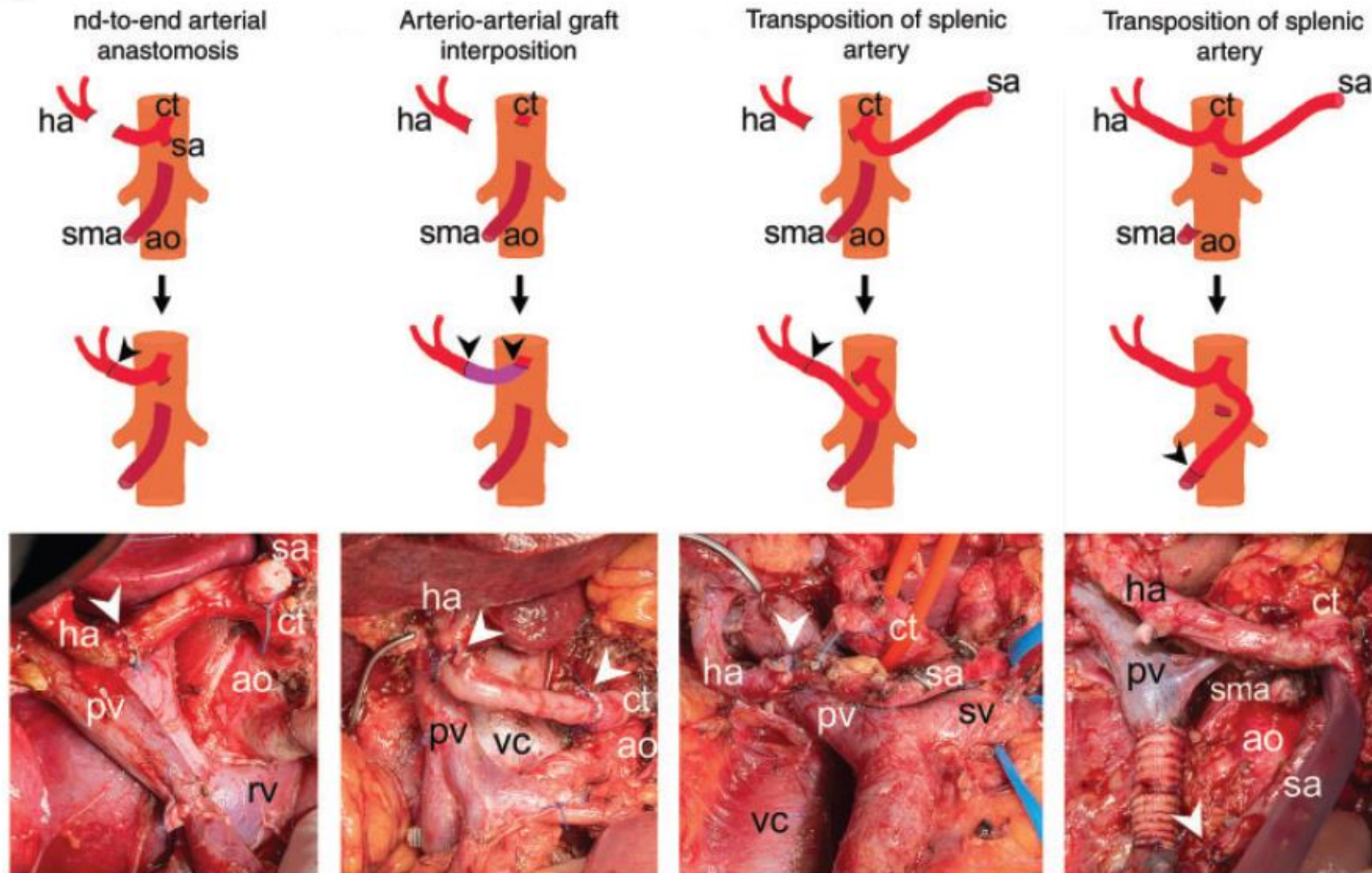


Mortalität



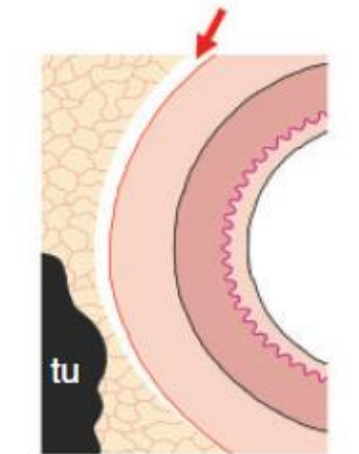
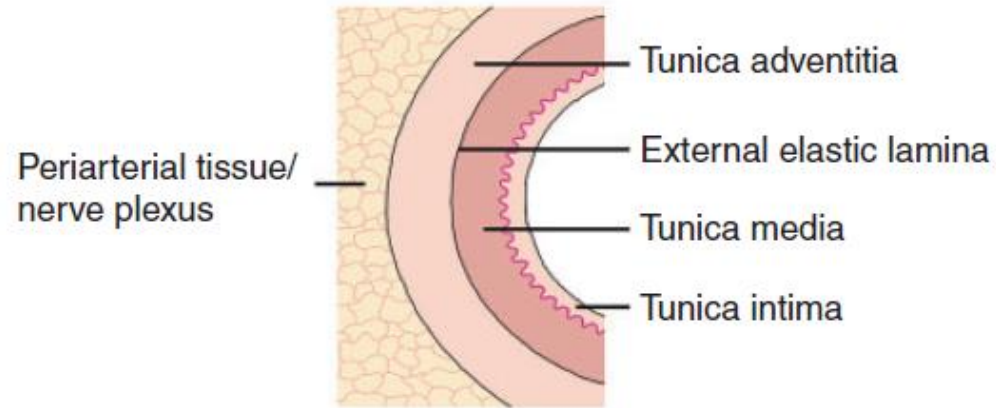
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

UM: H UNIVERSITÄTSMEDIZIN
HALLE

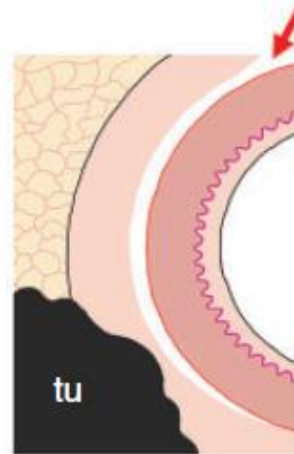


Arterielle Resektion

Arterial wall layers and divestment

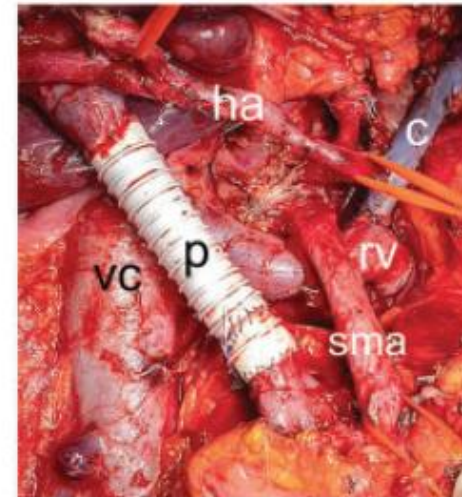
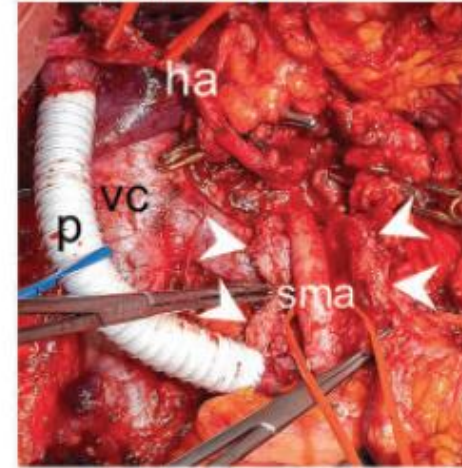


Periarterial divestment

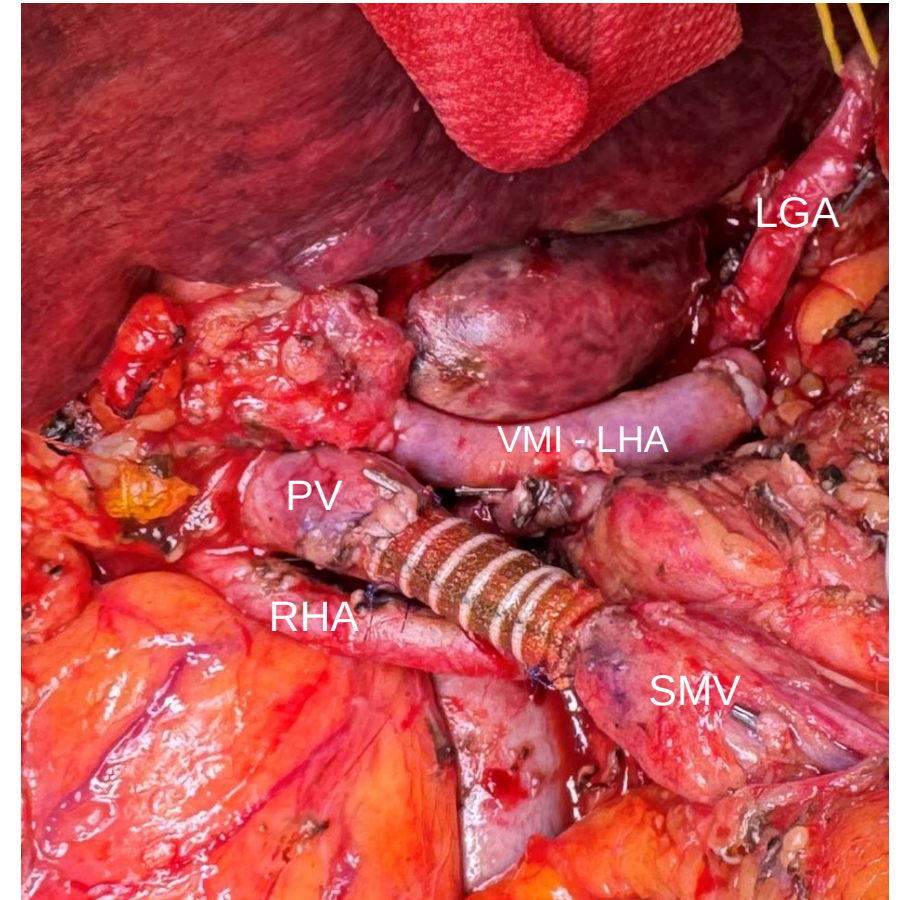
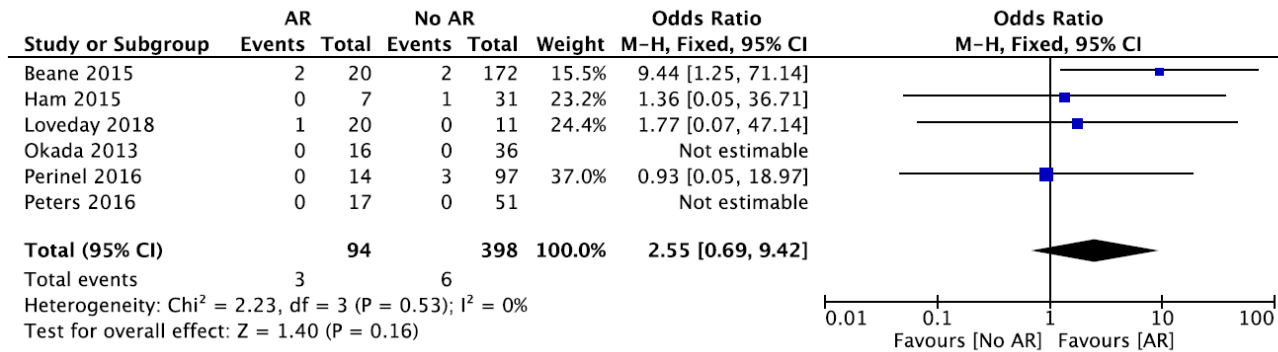


Subadventitial divestment

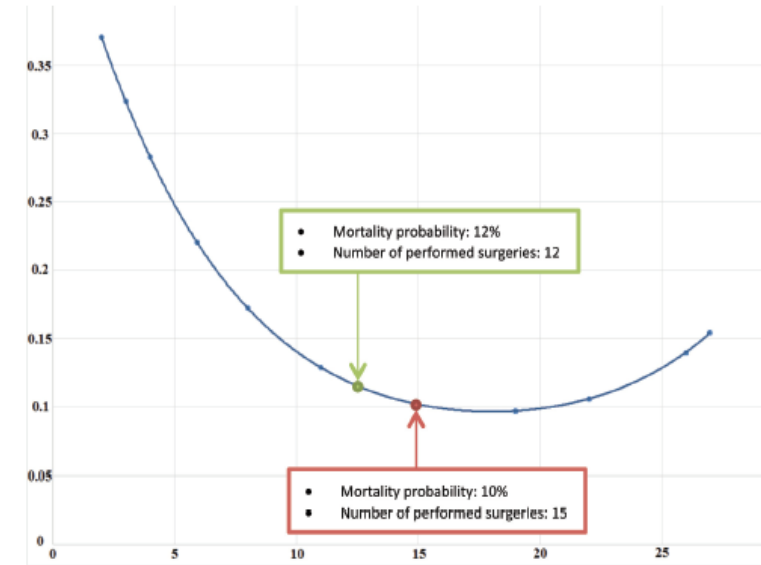
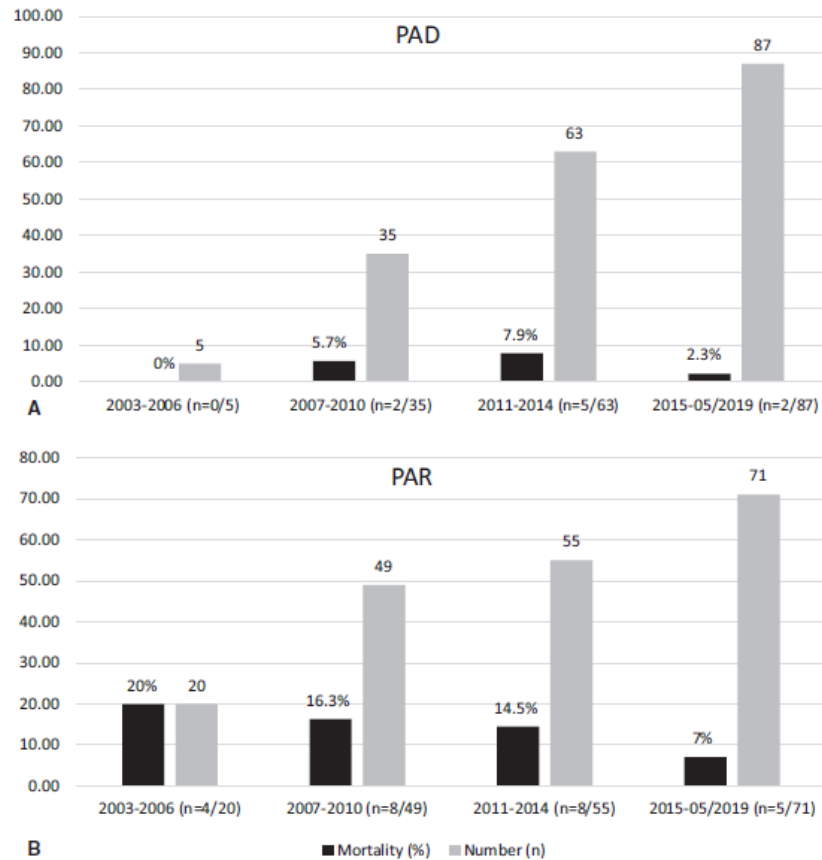
Operative field



Sterblichkeit

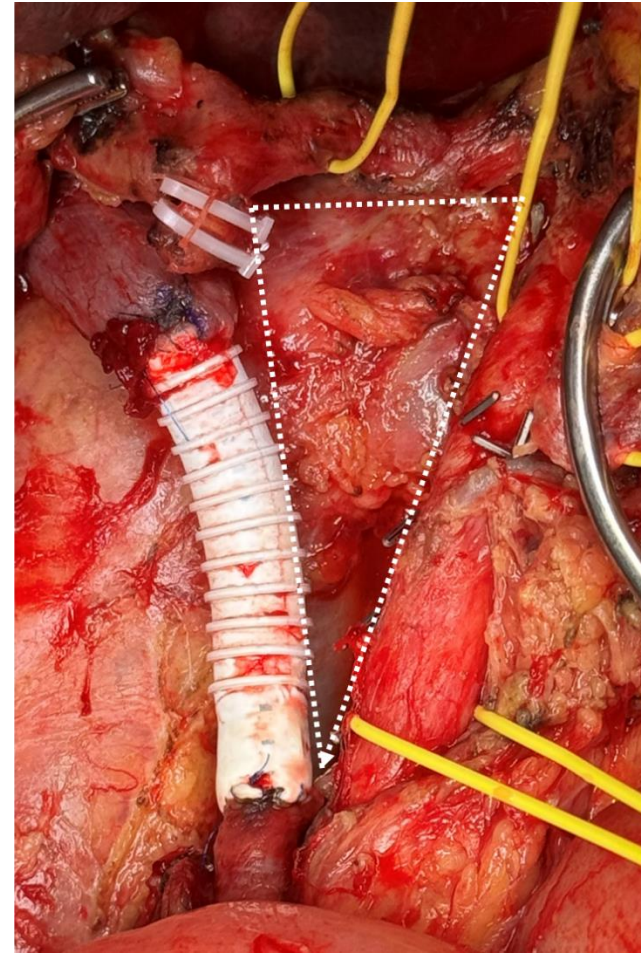
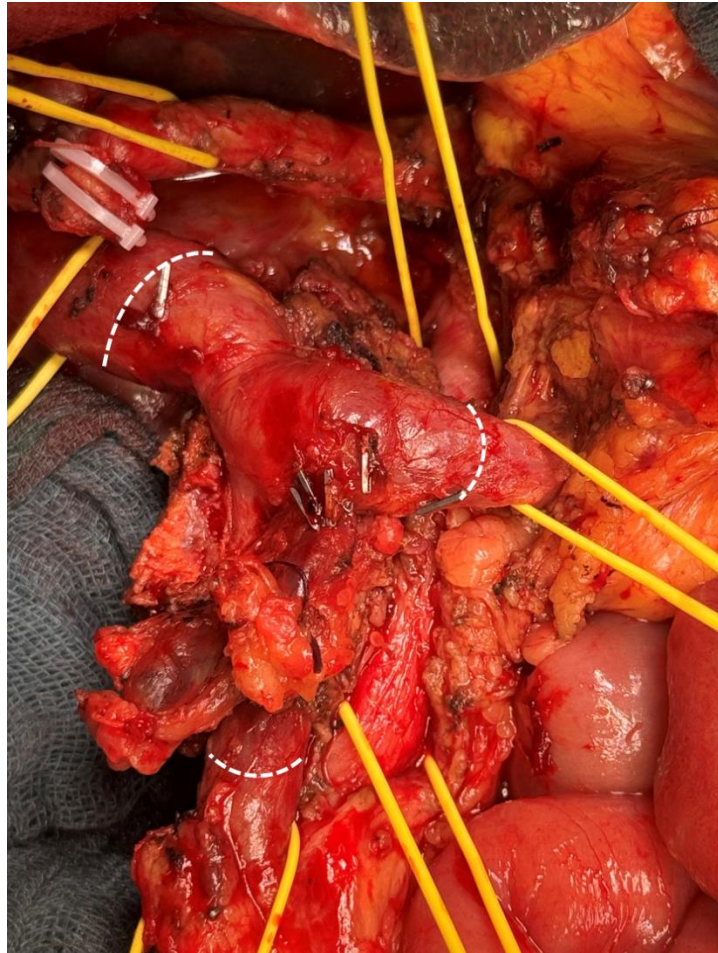


Lernkurve



- Hohe Mortalität (über ges. Zeit)
- Mortalität sinkt mit der Zeit (und Fallzahl)
- Lernkurve

Radikale Dissektion - TRIANGLE



Klotz et al., HPB 2022; Heger et al., Trials 2023



Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

UM:|H UNIVERSITÄTSMEDIZIN
HALLE

- NCCN/ USA: keine „Oligometastasierung“, M1: Systemtherapie (Einschluss in Studien)
- NICE/ UK: keine „Oligometastasierung“, M1: Systemtherapie (Einschluss in Studien)
- S3 Leitlinien/ D: Oligometastasierung; Resektion generell nein, aber im Rahmen von Studien, multimodaler Behandlung, individuelle Entscheidung

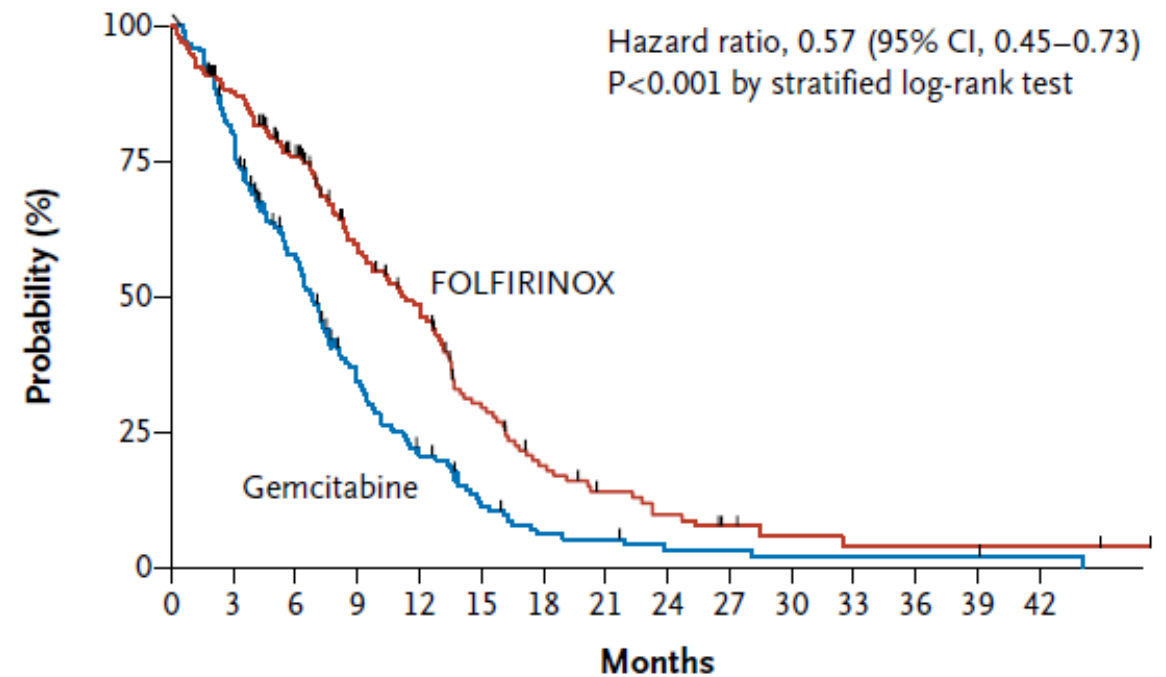
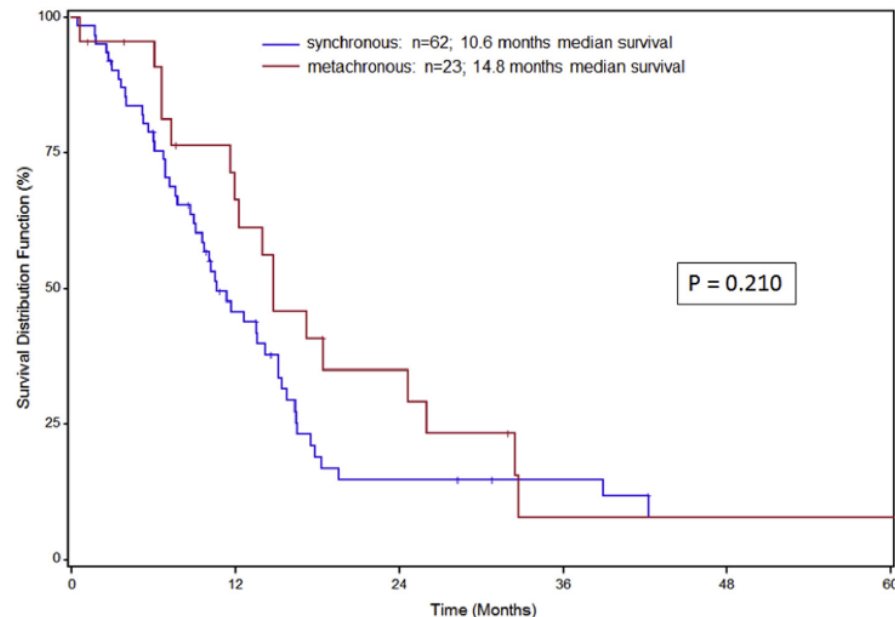
Empfehlungsgrad A	Die primäre Resektion des Tumors soll bei nachgewiesenen Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) nicht durchgeführt werden.
Empfehlungsgrad A	Die Resektion des Primärtumors bei nachgewiesenen synchronen Oligometastasen (≤ 3) eines Pankreaskarzinoms soll nur im Rahmen von prospektiven Studien als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie erfolgen.
Empfehlungsgrad B	Im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion des Primärtumors trotz gegebener Resektabilität unterbleiben. (Empfehlung von 2013: 6.27)
Empfehlungsgrad A/0	Die Resektion von diffusen metachronen Metastasen eines Pankreaskarzinoms soll nicht durchgeführt werden. Eine Resektion kann bei ausgewählten Patienten mit metachronen Oligometastasen (≤ 3) im Rahmen von Studien als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden.

Resektion vs. CTx

11/ 15 Monate medianes Überleben

Pancreatic Resection for M1 Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Shailesh V. Shrikhande, MD,¹ Jörg Kleeff, MD,² Carolin Reiser, MD,² Jürgen Weitz, MD,²
Ulf Hinz, MSc,² Irene Esposito, MD,³ Jan Schmidt, MD,² Helmut Friess, MD,²
and Markus W. Büchler, MD²



Shrikhande, Kleeff et al. Ann Surg Oncol 2006

Hackert et al., EJSO 2017; Conroy et al. NEJM 2011

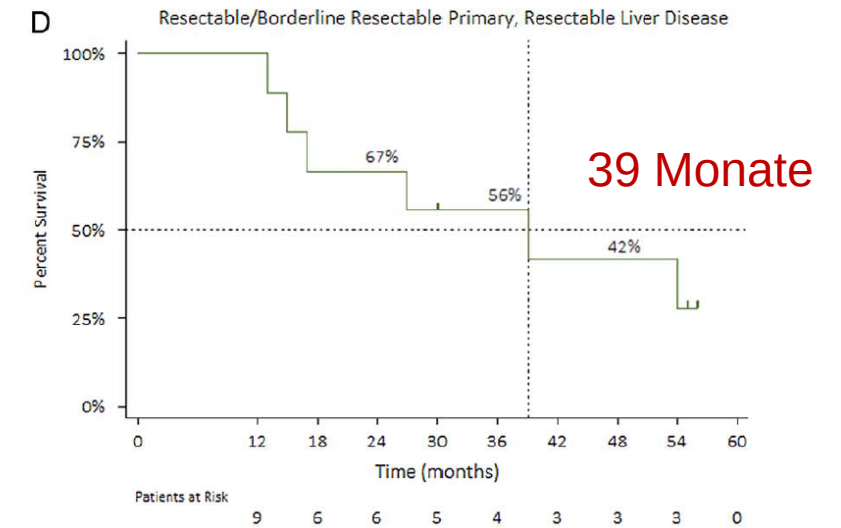
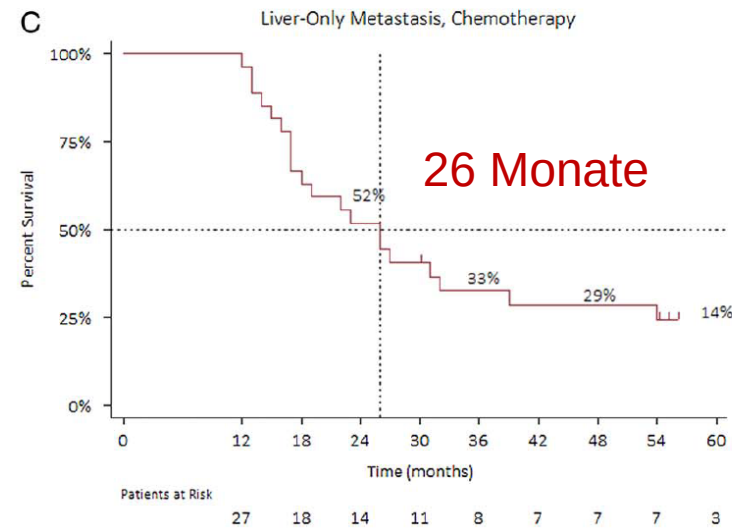
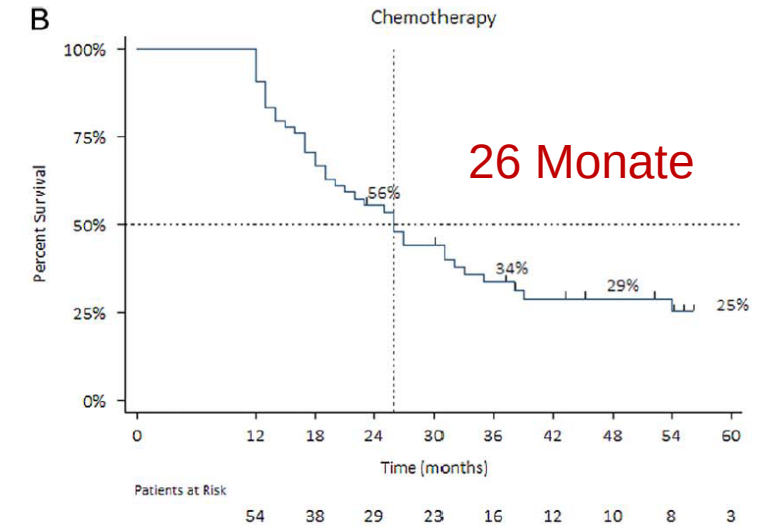
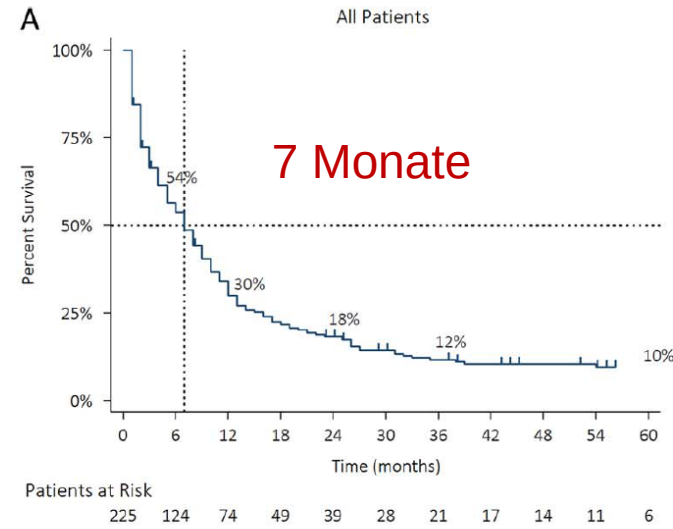


Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

UM: H UNIVERSITÄTSMEDIZIN
HALLE

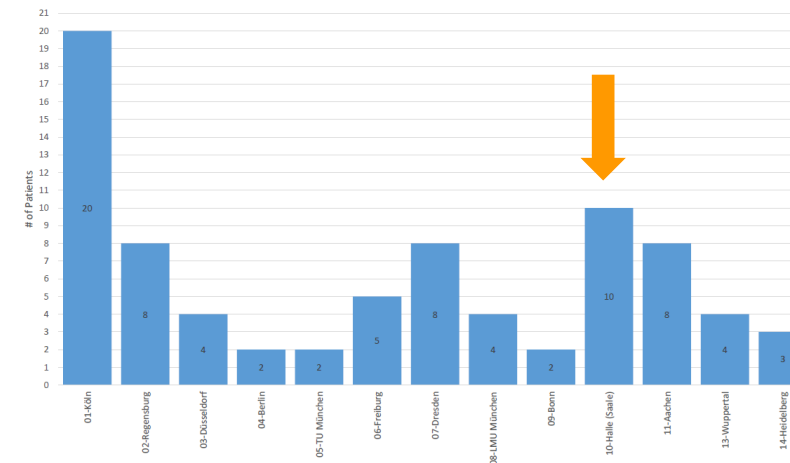
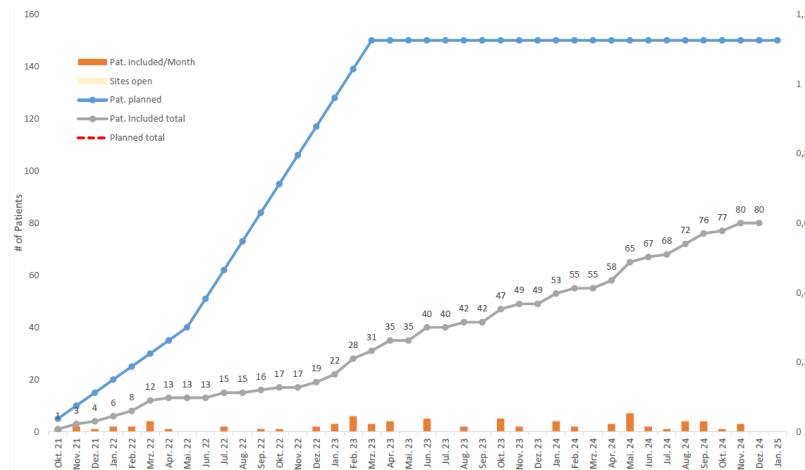
M1 (Leber) Pankreaskarzinom

Medianes Überleben

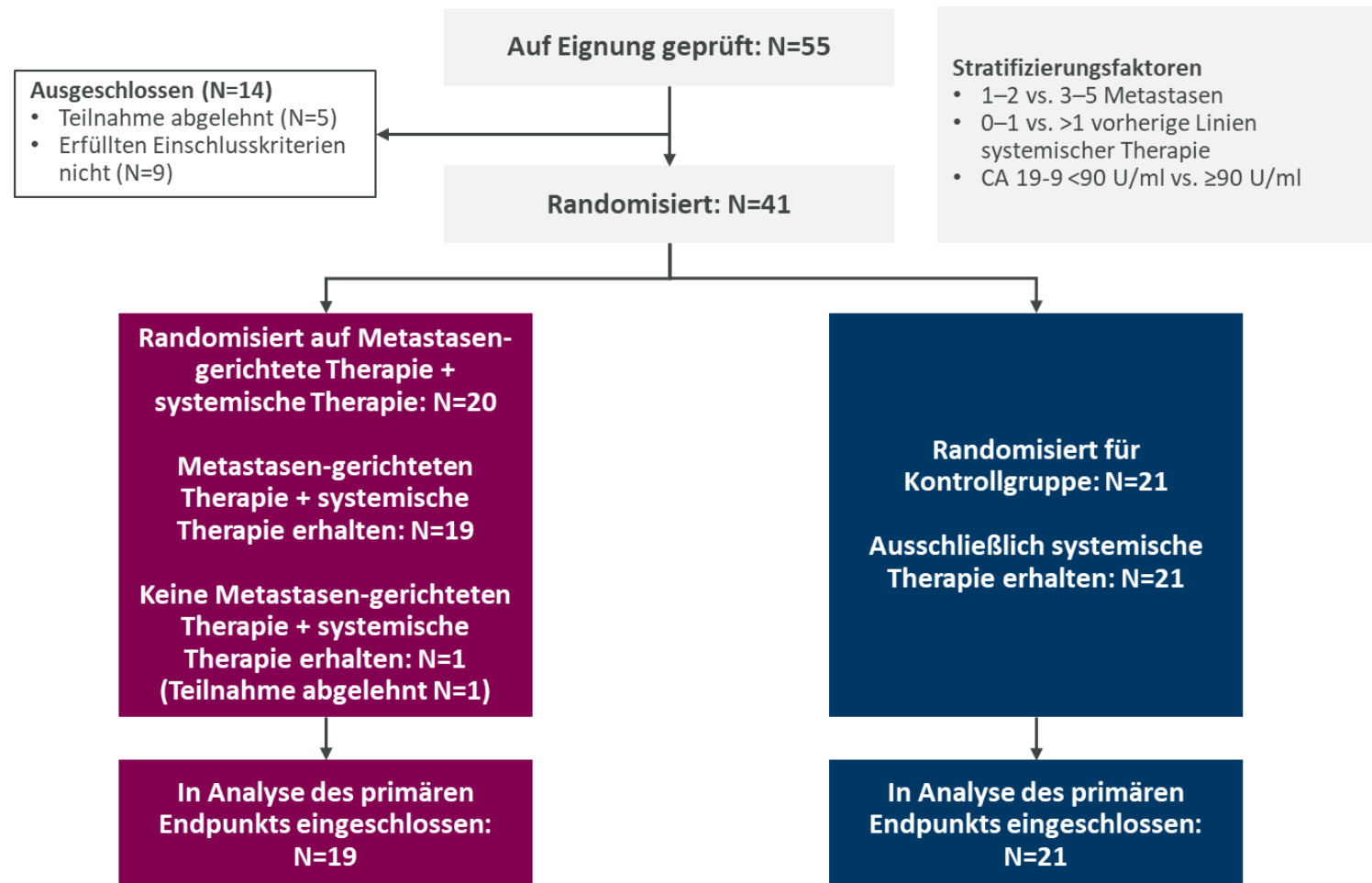


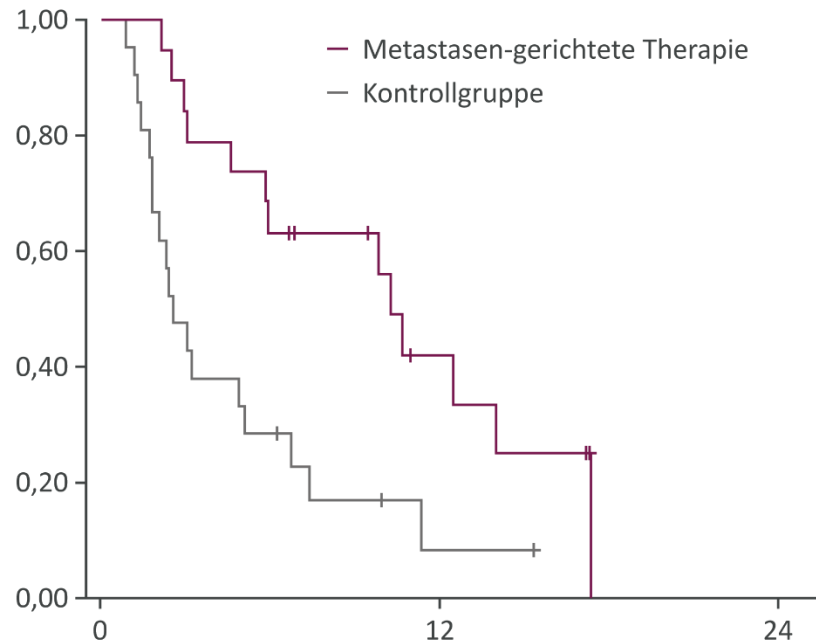
HOLIPANC Studie (aktuell vs. METAPANC (AIO-PAK-0219))

- Phase II Studie: nal-IRI, Oxaliplatin, 5-FU/FA (NAPOX) &
- Resektion Primärtumor und oligo-Mx Leber (1-5 Mx resezierbar oder interventionell)
- Endpunkt: Sicherheit, Effektivität und QoL
- Explorativ: Überleben



- Metastasen-gerichtete Therapie + systemische Standardtherapie beim oligometastasierten PDAC (EXTEND) randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie
- 20 versus 21 Patienten
- 94 % mit externer Radiotherapie
- 6 % Radiofrequenzablation
- Medianes f/u 17 Monate





Anzahl Patient:innen					
Metastasen-gerichtete Therapie	19	(10)	5	(3)	0
Kontrollgruppe	21	(18)	1	(0)	0

PFS 10,3 vs. 2,5 Monate $p=0.03$

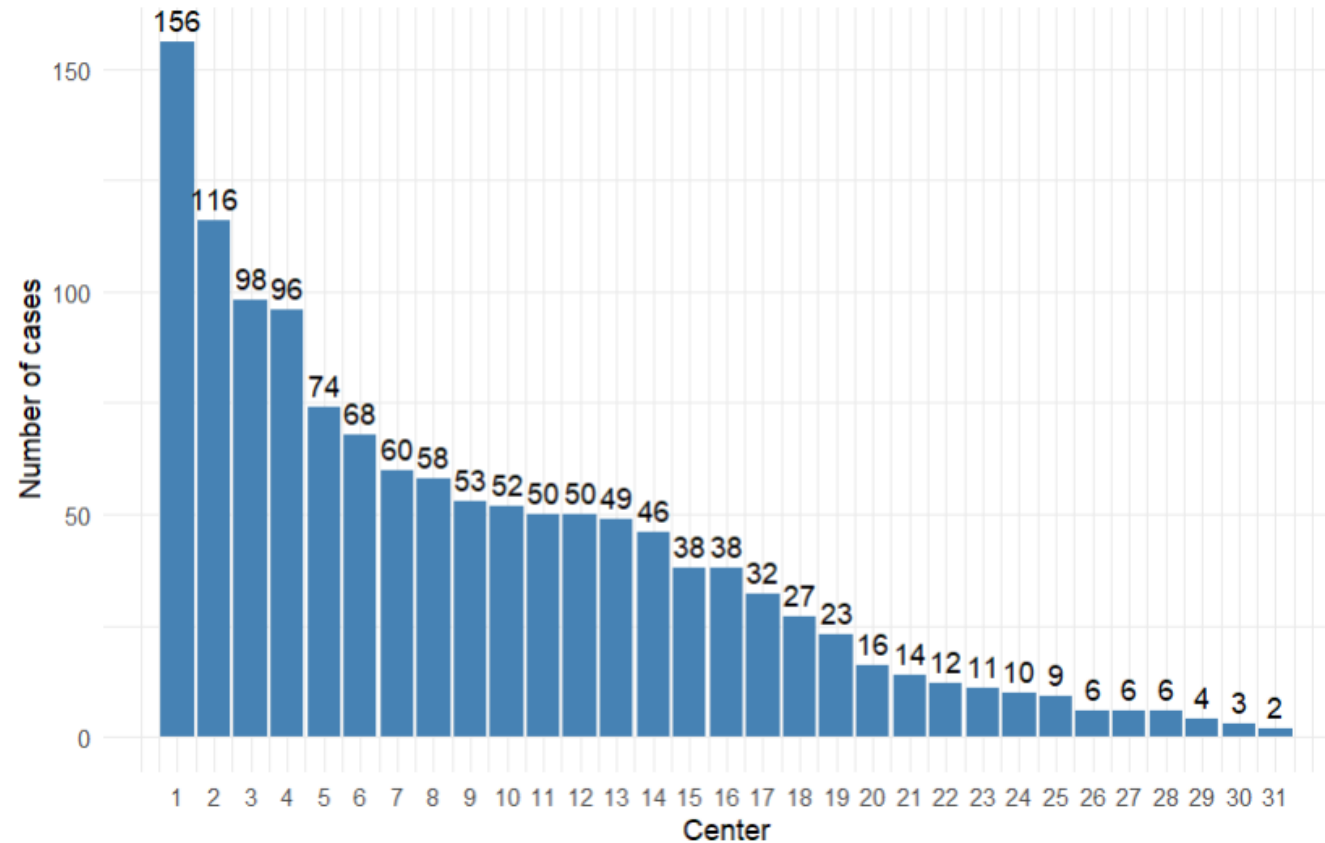
- CA 19-9 <90U/ml: HR 0,33 (95% KI: 0,11; 1,05)
- CA 19-9 ≥ 90 U/ml: HR 0,37 (95% KI: 0,14; 0,99)

OS 12 vs. 10 Monate $p=0.21$

- Mehr aktivierte (PD-1+) oder hochaktivierte (CD25+) CD8+ T-Zellen
- Mehr proliferative CD8+ T-Zellen
- Systemische Immunaktivierung?

- Internationale, multizentrische Kohortenstudie
- 31 Zentren
- 1283 Patienten mit multiviszeraler Resektion
- 51.5% Pankreaskarzinom (N=661)
- 12.3% Pankreas-NET (N=158)
- 5.5% zystische Pankreastumore (N=71)
- Andere Tumore: Magenkarzinom, CCC, Sarkom, HCC

Anzahl Patienten pro Zentrum



- Mittleres (SD) Alter: 64.7 (21.6) Jahre
- 54.7% Männer, 45.3% Frauen
- Mittlerer (SD) BMI: 24.9 (5.21)

ASA	
1	179 (14.0%)
2	558 (43.5%)
3	433 (33.7%)
4	21 (1.6%)

ECOG	
1	557 (43.4%)
2	385 (30.0%)
3	71 (5.5%)
4	19 (1.5%)

Pankreaskarzinom (n=661)

- N+: 40.8%
- M+: 17.2%
- R1: 25.4%
- Neoadjuvante CTx: 30.4%
- Adjuvante CTx: 50.7%
- MIC: 10.1%

T	
1	58 (8.8%)
2	211 (31.9%)
3	283 (42.8%)
4	75 (11.3%)

Resection	
Distale Pankreatektomie	435 (65.8%)
Pankreatikoduodenektomie	155 (23.4%)
Totale Pankreatektomie	71 (10.7%)

Morbidität Pankreaskarzinom univariate

<i>Prädiktor</i>	Komplikationen		
	<i>OR</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
Colon (Ref: No)	1.78	1.36 – 2.33	<0.001
Magen (Ref: No)	1.33	1.01 – 1.74	0.042
Nebenniere (Ref: No)	0.95	0.72 – 1.24	0.695
Leber (Ref: No)	1.08	0.81 – 1.44	0.598
Niere (Ref: No)	1.11	0.74 – 1.65	0.622
Dünndarm (Ref: No)	1.41	0.95 – 2.09	0.087
Milz (Ref: No)	0.75	0.58 – 0.96	0.022
Anzahl zusätzlicher Organe (ref: 1)			
2	1.28	0.97 – 1.69	0.085
3	1.75	1.17 – 2.63	0.006
4 oder mehr	1.54	0.90 – 2.63	0.116

Morbidität

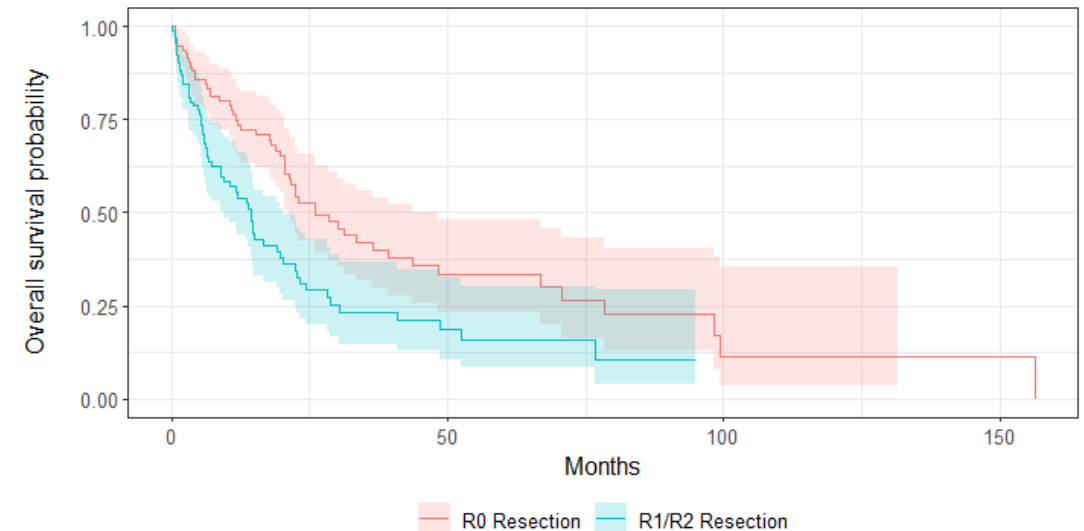
<i>Prädiktor</i>	Komplikationen		
	<i>Odds Ratio</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
ASA (Ref: ASA 1)			
ASA 2	1.89	1.31 – 2.72	0.001
ASA 3	2.19	1.51 – 3.18	<0.001
ASA 4	6.83	2.81 – 17.92	<0.001
Operationsdauer (Ref: kurz)			
Lang	1.65	1.29 – 2.10	<0.001
OP Zugang (Ref: Minimal-invasiv)			
Offene Operation	2.10	1.40 – 3.17	<0.001

Mortalität

<i>Prädiktor</i>	Mortalität (90 Tage)		
	<i>Odds Ratio</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
Geschlecht (Ref: männlich)			
weiblich	0.46	0.27 – 0.77	0.004
ASA (Ref: ASA 1)			
ASA 2	1.28	0.52 – 3.86	0.618
ASA 3	2.27	0.95 – 6.75	0.094
ASA 4	9.02	2.22 – 37.08	0.002

Überleben: R0 vs R1/R2 Resektion (propensity score-matched)

	insgesamt (N=214)	R0 Resektion (N=107)	R1/R2 Resektion (N=107)	p-value
Blutverlust (ml)				0.260
Mean (SD)	709 (814)	629 (729)	796 (896)	
Operationsdauer				0.546
Mean (SD)	333 (136)	327 (143)	339 (130)	
Reoperation				0.889
Yes	30 (14.0%)	16 (15.0%)	14 (13.1%)	
No	176 (82.2%)	88 (82.2%)	88 (82.2%)	
Blutung				0.997
No	177 (82.7%)	88 (82.2%)	89 (83.2%)	
Yes	37 (17.3%)	19 (17.8%)	18 (16.8%)	
Pankreasfistel				0.087
No	158 (73.8%)	85 (79.4%)	73 (68.2%)	
Yes	56 (26.2%)	22 (20.6%)	34 (31.8%)	
CD-Komplikationen				0.202
none	60 (28.0%)	30 (28.0%)	30 (28.0%)	
Grade I-II	87 (40.7%)	49 (45.8%)	38 (35.5%)	
Grade III-V	67 (31.3%)	28 (26.2%)	39 (36.4%)	



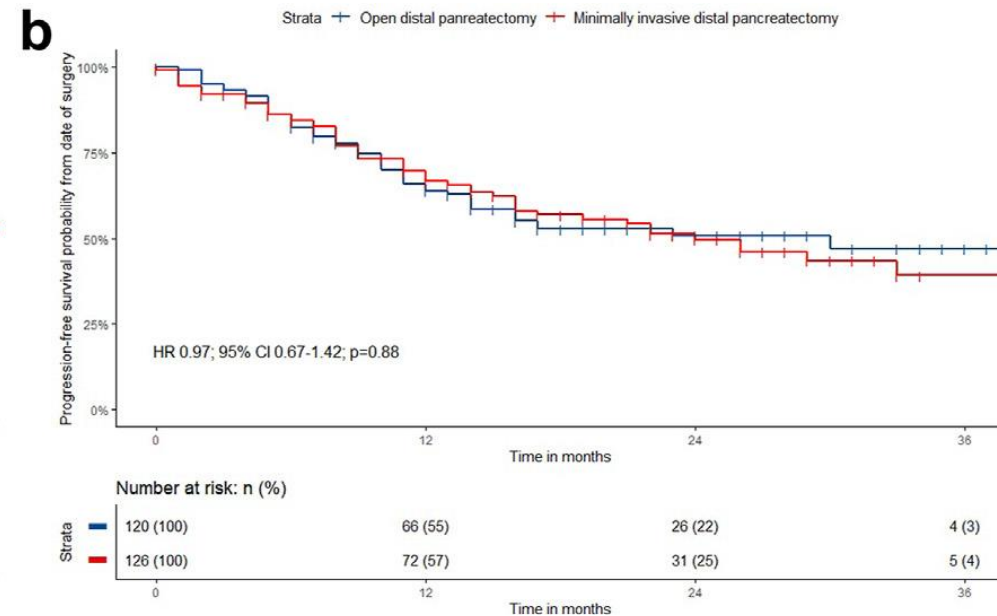
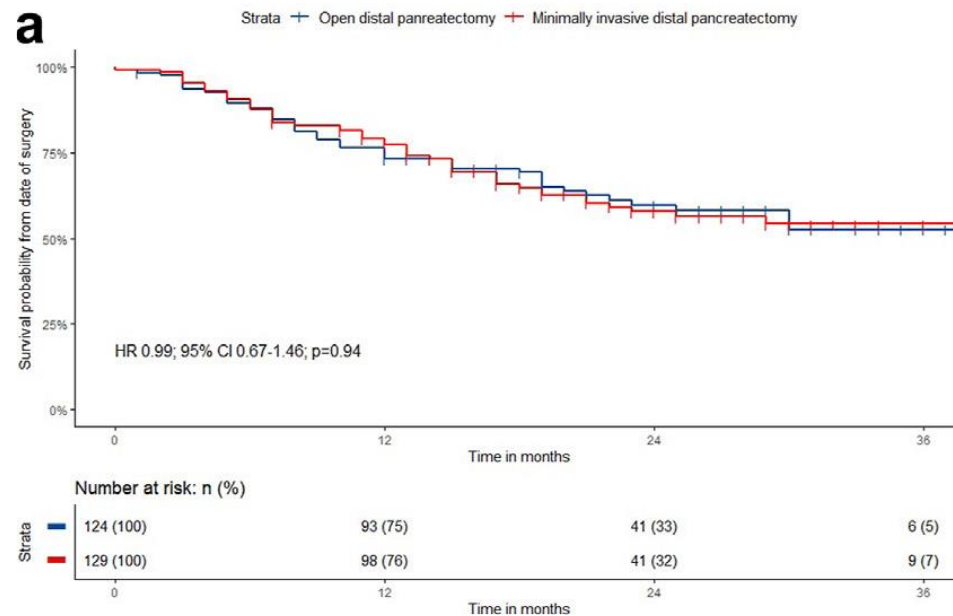
	insgesamt	R0 Resektion	R1/R2 Resektion
Medianes Überleben	20.5 Monate 95%CI: (16.5-26.0)	26.0 Monate 95%CI: (21.4-48.4)	14.4 Monate 95%CI: (9.5-20.2)
1-Jahres Überleben	64.2% 95%CI: (57.3%-71.9%)	73.7% 95%CI: (64.9%-83.6%)	54.0% 95%CI: (44.1%-66.2%)
3-Jahres Überleben	33.1% 95%CI: (25.9%-42.4%)	42.0% 95%CI: (31.6%-55.9%)	23.2% 95%CI: (14.7%-36.8%)
5-Jahres Überleben	25.0% 95%CI: (18.0%-34.6%)	33.3% 95%CI: (23.1%-48.0%)	15.8% 95%CI: (8.4%-30.0%)

DIPLOMA-1: MIC vs. offene distale Pankreatektomie

258 Patienten: 131 vs. 127

R0: 73 vs. 69 % - LN: 22 vs. 23

SAE: 18 vs. 22 %



Robotergestützte versus offene partielle Pankreatoduodenektomie (EUROPA): eine randomisierte, kontrollierte Studie 2b

- Roboter vs. offen 29 vs. 33 Patienten
- POPF B/C 38 vs. 21 % ns
- Gallenleckage B/C 17 vs. 9 % ns
- PPH B/C 14 vs. 3 % ns
- DGE B/C 34 vs. 6 % $p=0,005$

Konversionsrate: 23 %

Sterblichkeit: 4,8 %

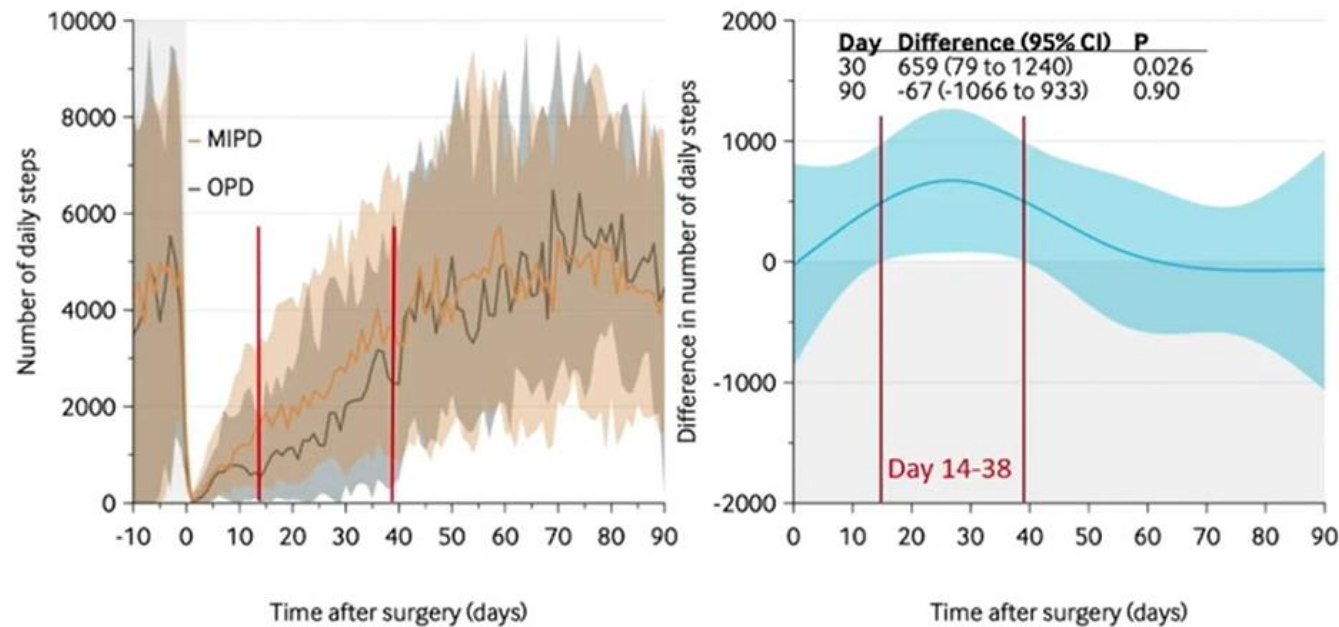
DIPLOMA-2

- 14 high-volume Zentren in 6 EU-Ländern
- MIC vs. offen (2:1) – 198 vs. 98
- Endpunkt(e): Comprehensive Complication Index (CCI)
- sekundär: TTFR

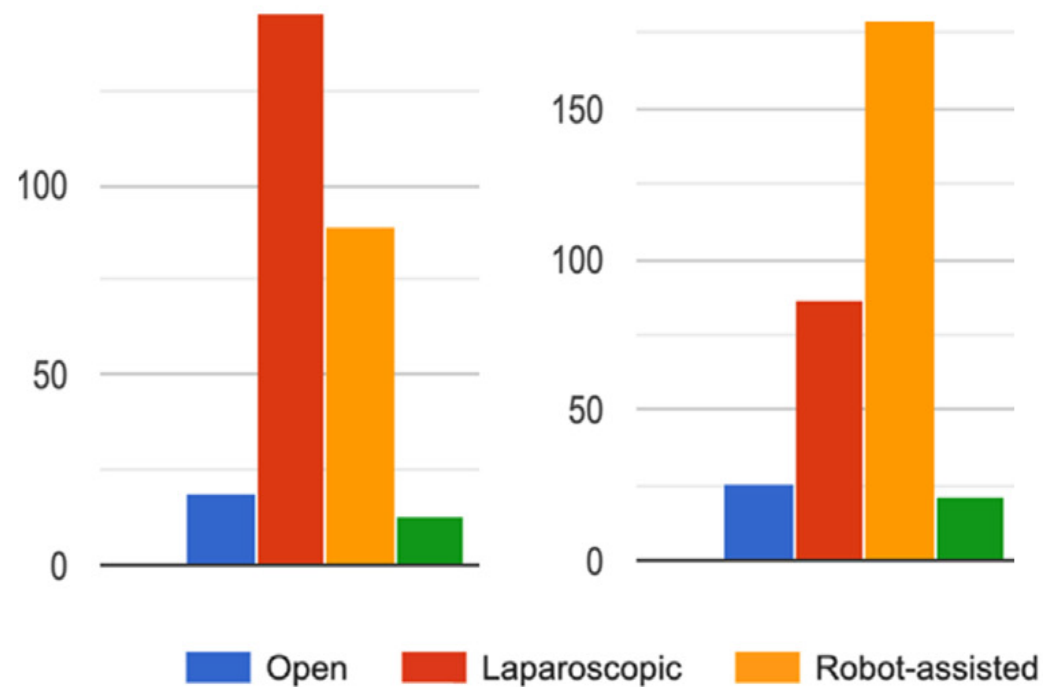
	Minimally invasive PD (N = 190)	Open PD (N = 98)	Mean difference [95% CI]	P Value
CCI® (Mean ± SD)	33.4 ± 27.5	35.3 ± 25.5	-1.9 [-8.5;4.7]	0.371

DIPLOMA-2

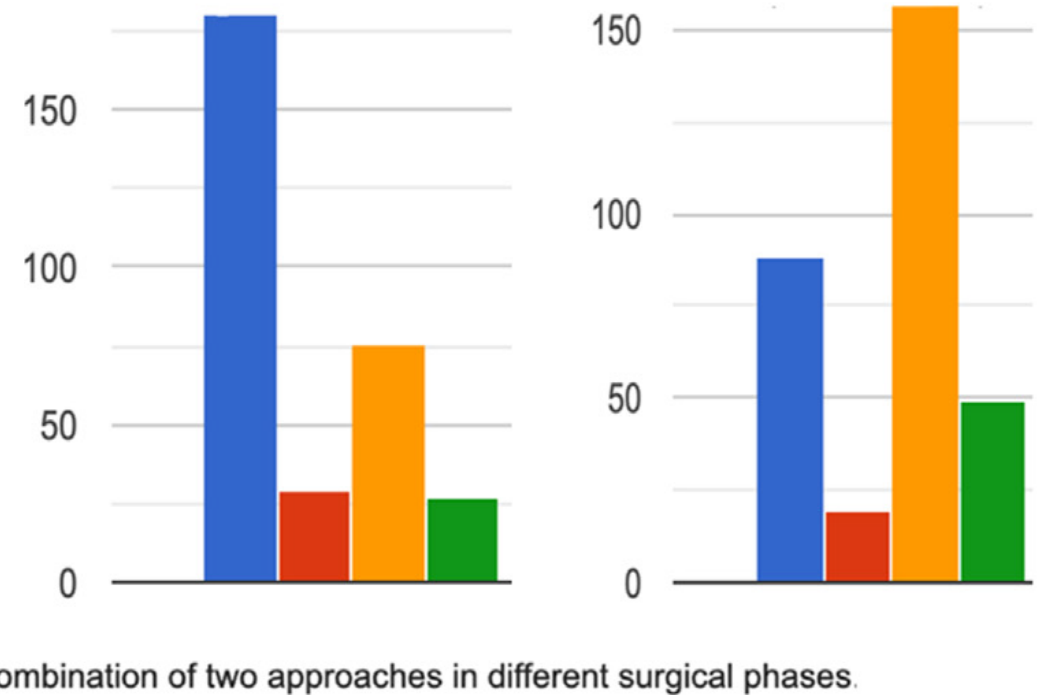
Results – secondary outcome daily steps



Pankreaslinksresektion aktuell & in Zukunft



Pankreaskopfresektion aktuell & in Zukunft



- Resektabilität
 - Neoadjuvante Therapie
 - Adjuvante Therapie
 - Gefäßresektion
 - Multiviszeralresektion
 - Oligometastasierung
 - Chirurgie
- entscheidend für die Therapiesequenz
nur für BRPC, LAPC
auch nach Vorbehandlung
anspruchsvoll, individuell
R0 Resektion, Risikofaktoren beachten
lokale Therapie? Resektion?
zunehmend MIC & robotisch



Vielen Dank!

Universitätsklinikum Halle
Bergmannstrost BG Klinikum
Diakoniekrankenhaus
MVZ Saale-Klinik

