

Eva Simone Schnaidt

Dr. med.

Die prognostische Bedeutung des R-Status bei neoadjuvant behandelten Patienten mit initial als irresektabel eingestuftem duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thilo Hackert

Das Pankreaskarzinom hat mit die schlechteste Prognose aller Krebserkrankungen. Die Resektion ist die einzige Möglichkeit auf Langzeitüberleben, aber nur 15 bis 20% der Patienten werden bei Erstdiagnose als resektabel eingestuft. Die neoadjuvante Therapie ermöglicht Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder oligometastasiertem Pankreaskarzinom ggf. eine sekundäre Resektion zu erreichen. Ziel dieser Studie ist es die prognostischen Faktoren innerhalb dieses speziellen Patientenkollektivs zu untersuchen. Es gibt verschiedene Arten von Pankreasmalignomen, jedoch ist das duktales Adenokarzinom des Pankreas mit Abstand das häufigste und wird daher hier untersucht. Bei primär resezierten Pankreaskarzinomen wurden Faktoren wie der R-Status, Lymphknotenstatus, CA 19-9-Serumlevel und Gefäßinfiltration bereits als unabhängige Prognosefaktoren gezeigt, jedoch nicht klar für Patienten, welche nach neoadjuvanter Therapie reseziert werden.

Die Definition des R-Status war lange umstritten, es wurde argumentiert, dass ein Sicherheitsabstand des Tumors zum Resektionsrand notwendig ist, um aufgrund der Ausbreitungsweise mit einzelnen Tumorzellen mit einigem Abstand zur Haupttumormasse sicher sagen zu können, dass der Tumor im Gesunden entfernt wurde. In der aktuellen Definition wird ein tumorfreier Rand von 1 mm gefordert um R0 zu vergeben. Falls dies nicht der Fall ist, wird R0 CRM+ vergeben und wenn Tumorzellen auch im Rand noch zu finden sind, wird als R1 klassifiziert. R2 bedeutet, dass noch makroskopische Tumorreste in situ verblieben sind, diese Patienten wurden hier jedoch ausgeschlossen.

Diese monozentrische Kohortenstudie auf Basis der prospektiv geführten Datenbank der Universitätsklinik Heidelberg stellt die bislang größte Auswertung des prognostischen Einflusses des R-Status und anderer möglicher Prädiktionsfaktoren von Patienten mit initial als irresektabel eingestuftem, neoadjuvant vorbehandeltem, reseziertem duktalem Adenokarzinom des Pankreas dar. 280 Patienten mit Resektion zwischen Januar 2006 und Februar 2017 wurden eingeschlossen, davon waren 82 (29,3%) R0 reseziert und jeweils 99 (35,4%) R0 CRM+ und R1 reseziert. Innerhalb dieser Gruppen bestehen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht oder Gesundheitszustand. Als neoadjuvante Therapie wurden verschiedene Chemotherapieprotokolle verabreicht, darunter FOLFIRINOX, Gemcitabin, Gemcitabin in

Kombination mit nab-Paclitaxel oder anderen Chemotherapeutika und fast 45% erhielten eine Radiochemotherapie. Die Resektion erfolgte im Median 5,1 Monate später, als partielle Duodenopankreatektomie in 43,2%, als distale Pankreatektomie in 23,9% und als totale Pankreatektomie in 32,9% der Fälle. In der R1-Gruppe waren ausgedehntere Resektionen notwendig, es gab hier mehr totale Pankreatektomien und mehr Resektionen von Gefäßen, außerdem fanden sich in dieser Gruppe höhere ypT- und ypN-Stadien. Die Resektion von Fernmetastasen war in den verschiedenen R-Status-Gruppen ähnlich häufig erfolgt. Die Morbidität und Mortalität unterschied sich ebenfalls nicht wesentlich zwischen den Gruppen. Die Überlebensraten aller R-Status-Gruppen sind besser als Überlebensraten, die in anderen Studien nach Exploration ohne Resektion beobachtet wurden. Das mediane Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Resektion beträgt 25,1 Monate in der R0-, 15,3 Monate in der R0 CRM+- und 16,1 Monate in der R1-Gruppe mit 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 35,0%, 20,7% und 18,5%. Obwohl der R-Status wichtig ist und die Gruppen R0, R0 CRM+ und R1 deutliche Unterschiede bezüglich des Überlebens aufweisen, ist der R-Status dennoch kein unabhängiger Prognosefaktor, weder für das Gesamtüberleben noch das krankheitsfreie Überleben bei diesem Patientenkollektiv. Dies deutet darauf hin, dass das Überleben weniger vom R-Status abhängt, als dass ein fortgeschrittenes Stadium und eine aggressivere Tumorbilogie das Überleben negativ beeinflussen und gleichzeitig eine höhere Wahrscheinlichkeit eines positiven R-Status bedingen. Stattdessen sind das präoperative CA 19-9-Serumlevel, eine Beteiligung der Lymphknoten, das Vorhandensein von Fernmetastasen zum Resektionszeitpunkt und eine Gefäßinfiltration von Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, A. hepatica, Pfortader/V. mesenterica superior oder V. cava inferior unabhängig assoziiert mit dem Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Therapie und Resektion. Für das krankheitsfreie Überleben sind die präoperativen Serumlevel von CA 19-9 und CEA, ypT4-Tumore, das ypN-Stadium, Fernmetastasen als initialer Irresektabilitätsgrund und eine Tumorausdehnung auf mehrere Pankreassegmente unabhängige Prognosefaktoren. Diese Faktoren sollten beachtet werden bei der Planung neuer prospektiver klinischer Studien und beim Vergleich von verschiedenen Studien.