

FORTBILDUNG

Diagnose, Therapie und Nachsorge

Das Pankreaskarzinom

In der Schweiz erkranken jährlich ca. 1250 Menschen an einem Pankreaskarzinom. Die Inzidenz nimmt zu, vor allem bei Frauen. Die mittlere Lebenserwartung liegt unter 12 Monaten und das 5-Jahresüberleben bei ca. 8%. Selbst nach vollständiger Resektion in den selten diagnostizierten, sehr frühen Stadien (pT1-2 N0) werden lediglich 5-Jahresüberlebensraten von 50% erzielt.



Prof. Dr. med.
Viviane Hess
Basel



Prof. Christoph
Kettelhack
Basel



Prof. Dr. med.
Frank Zimmermann
Basel

⊕ Chaque année en Suisse, environ 1250 personnes développent un carcinome pancréatique. L'incidence ne cesse d'augmenter, notamment chez les femmes. L'espérance de vie moyenne est inférieure de 12 mois et le taux de survie à 5 ans est environ 8%. Même après une résection complète dans les stades très précoces rarement diagnostiqués (pT1-2 N0) les taux de survie à 5 ans n'atteignent que 50%.

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist ungeklärt, mutmasslich multifaktoriell mit prädisponierenden Faktoren (1):

- ▶ Zigarettenrauchen (relativer Risikofaktor ca. 2)
- ▶ rezidivierende Pankreatitiden
- ▶ Diabetes mellitus (oder die frühe Folge eines Karzinoms), metabolisches Syndrom
- ▶ frühere Strahlentherapie im Bauchraum (z.B. wegen eines Seminars).

Bei ca. 5–10% der betroffenen Patienten scheint eine genetische Disposition vorzuliegen. Der Vererbungsmodus ist unbekannt. Bekannte familiäre Krebs syndrome (Lynch Syndrom (HNPCC), BRCA-Mutationen) gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom einher.

Bei familiärer Belastung muss in erster Linie über beeinflussbare Risikofaktoren (Rauchen!) informiert werden. Der Nutzen eines Früherkennungsprogramms mit Bildgebung ist nicht nachgewiesen.

Präkanzerosen

Aktuell werden 3 Formen an Vorläuferläsionen des invasiven Pankreaskarzinoms unterschieden (2, 3):

- ▶ pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN): häufigste Form; Einteilung nach Dysplasiegrad (PanIN 1–3) mit gleichzeitig zunehmender Häufigkeit von Mutationen (KRAS-, GNAS1-, p16/CDKN2A-, BRCA2-, TP53- und SMAD4-Gen)
- ▶ intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN): makroskopisch abgrenzbare zystische Neoplasien im pankreatischen Hauptgang (in ca. 50% Assoziation mit invasivem Karzinom) oder in kleinen peripheren Gängen (in ca. 15% Assoziation mit invasivem Karzinom)
- ▶ muzinös-zystische Neoplasien (MCN): grosse multilokuläre zystische Neoplasien ohne Kontakt zum Gangsystem; (in ca. 15% Assoziation mit invasivem Karzinom).

Invasive Karzinome

Es werden die Tumoren des exokrinen Parenchyms von den endokrinen malignen Tumoren unterschieden, die nur 1–3% aller Pankreasmalignome ausmachen. Von den exokrinen Karzinomen macht das duktales Adenokarzinom mit seinen Varianten über 90% aller malignen Neoplasien aus (2).

Adenokarzinome finden sich zu 60–70% im Kopf-, zu 5–15% im Korpus- und zu 10–15% im Schwanzbereich des Pankreas.

Symptomatik

Spezifische Frühsymptome fehlen beim Pankreaskarzinom. Bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegen bei mehr als 90% der Patienten ein organüberschreitendes Wachstum (Infiltration des peripankreatischen und retroperitonealen Weichgewebes bzw. der angrenzenden Organe) und eine perineurale Ausbreitung vor. Bei mehr als 80% finden sich primär bereits regionale Lymphknotenmetastasen; in einer Vielzahl liegt eine peritoneale oder hepatische Metastasierung vor, seltener ein Befall von Lunge, Skelett oder Nebennieren.

Leitsymptome sind unspezifische Schmerzen im Oberbauch oder Rücken, Ikterus und Gewichtsverlust. Schmerzen im Epigastrium bzw. mit Ausstrahlung in den Rücken entstehen durch eine Tumordinfiltration des Retroperitoneums oder des Plexus solaris und bedeuten ein zumeist lokal fortgeschrittenes Tumorleiden. Auch Inappetenz, Verdauungsstörungen und Gewichtsverlust sowie rezidivierende Thrombosen und Ascites sind Spätsymptome. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit Pankreaskopfkarcinom lässt sich eine vergrößerte Gallenblase tasten (Courvoisier-Zeichen) als Hinweis auf ein Abflusshindernis im Bereich der distalen Gallengänge.

Diagnostik

Die intravenös und oral kontrastmittelverstärkte Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (als Multidetektor-Computertomographie mit einem möglichst triphasischen Kontrastmittelprotokoll incl. der portal-venösen Phase zur Klärung von Leberfiliae) ist die Standardmethode zum Nachweis und insbesondere zum Staging des Pankreaskarzinoms. Die gute Auflösung der Spiral-CT erlaubt meist ebenfalls die Beurteilung eines eventuellen tumorösen Gefässencasements, weshalb Angiographien nicht mehr erforderlich sind (4). Alternativ kann eine Kernspintomographie (MRT) vorgenommen werden, die eine ähnliche Präzision in der Tumorerkennung wie die CT erreicht, jedoch teurer ist.

Im endoskopischen Ultraschall lassen sich bereits kleine Karzinome (<1 cm) erkennen und zugleich auch gezielte histologische oder zumindest zytologische Sicherung vornehmen, vor allem bei Tumoren des Pankreaskopfes. Ist wegen Cholestase eine ERCP zur Papillotomie und Stentimplantation notwendig, kann gleichzeitig die diagnostische Zytologie gewonnen werden.

Erhöhte Serumspiegel des Tumormarkers (CA 19-9) können auch bei Patienten mit anderen gastrointestinalen Tumoren (Kolon- und Gallengangskarzinomen) sowie bei akuter und chronischer Pankreatitis, bei Cholangitiden und Hyperbilirubinämie vorkommen, weshalb sie nicht als diagnostische Marker dienen.

Die FDG (Fluorodesoxyglucose)-Positronenmissionstomographie (PET) besitzt nur in der Klärung fraglicher Fernmetastasen eine Bedeutung.

Beim potentiell operablen, histo- oder zytologisch nicht geklärten Verdacht auf ein Pankreaskarzinom sollte eine Laparotomie im Sinne eines diagnostischen und zugleich therapeutischen Verfahrens vorgenommen werden. Nicht selten findet sich in Resektaten von Karzinomen begleitend eine Pankreatitis (ca. 15%), während bei Resektionen nicht heilender chronischer Pankreatitiden häufig Malignome entdeckt werden (in ca. 10 %) (5).

Stadieneinteilung

Neben der TNM-Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms (6,7) werden in der Praxis drei klinische Stadien unterschieden: lokalisierter, resektabler Tumor; lokal fortgeschrittener, nicht resektabler Tumor; Tumor mit Fernmetastasen.

Therapie

Resektable Tumoren

Die radikale lokale Resektion von Primärtumor einschliesslich der lokoregionären Lymphknoten (8) ist die einzige kurative Therapie und bietet somit eine realistische, wenn auch immer noch bescheidene Heilungschance: 5-Jahres-Überlebensrate von unter 20% bei einer medianen Überlebenszeit von weniger als 2 Jahren (5).

Die Resektabilität hängt ganz wesentlich von dem Vorliegen einer Tumordinfiltration der grossen arteriellen Oberbauchgefässe (Irresektabilität bei Zeichen einer mehr als 180°-igen Umscheidung in der Computertomographie) bzw. einer systemischen Metastasierung ab, häufig im Bereich der Leber und des Peritoneums. Oft entscheidet sich erst intraoperativ, ob eine erfolgreiche Resektion möglich ist.

Als operatives Verfahren zur Resektion des Pankreaskopfkarcinoms kommt die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire in Frage, bei welcher der gesamte Magen einschliesslich Pylorus anatomisch und funktionell erhalten bleibt. Radikalere Resektionen, vor allem im Bereich der Lymphbahnen, zeigten keine Vorteile (9). Dieser Eingriff verdrängt aus funktionellen Gründen die klassische Resektion nach Kausch-Whipple zunehmend.

Die Magenpassage wird durch eine antekolische End-zu-Seit-Gastroenterostomie mit der Jejunalschlinge wiederhergestellt, ergänzt durch eine Seit-zu-Seit Braunsche Fusspunkt-Anastomose oder die Anlage einer Roux-Y-Schlinge.

Liegt eine Tumordinfiltration von Pankreasschwanz bzw. -korpus ohne Beteiligung des Kopfes vor, wird eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie durchgeführt, wobei als Komplikation hohe Fistelraten beschrieben werden (bis zu 30%).

Um ein Tumorstadium als pN0 nach UICC zu beschreiben (6), wird eine Resektion von mindestens 10 Lymphknoten gefordert.

Auch bei geeigneter Auswahl der Patienten und Tumoren ist eine komplette Tumoresektion (R0-Resektion) bei weniger als 20% der betroffenen Patienten erreichbar (10).

Die perioperative Letalität liegt in erfahrenen Zentren unabhängig von der Art der Operation bei unter 5% und ist abhängig von der Häufigkeit der Eingriffe in einem Zentrum (11).

► Adjuvante Therapie

Die postoperative, adjuvante systemische Therapie mit Gemcitabin oder 5-FU/Folinsäure gilt bei R0- und R1-resezierten Tumoren als Standard.

Für Gemcitabin wurde in zwei randomisierten Studien ein signifikanter Vorteil gegenüber einem alleinig abwartenden Verhalten belegt (CONKO-001-Studie (12); JSAP-02-Studie (13)): Das mediane Gesamtüberleben wurde auf über 22 Monate (22,8 vs 20,2 Monate bei Beobachtung) signifikant verbessert; das progressionsfreie Überleben konnte ebenfalls gesteigert werden (13,2 vs 6,9 Monate). Diese Überlegenheit hielt auch bis zu 5 Jahre an (5-Jahres-Überleben 21 % vs 9 %) (12).

Aufgrund dieser Daten erfolgte ein randomisierter Vergleich von Gemcitabin mit 5-FU/FA, der keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapien fand (ESPAC-3-Studie) (14).

Der alleinigen Strahlen- und der kombinierten Radiochemotherapie kommt derzeit ausserhalb von Studien keine Bedeutung als adjuvante Therapie zu, da bislang keine aussagekräftigen Studien zu diesen Therapien durchgeführt wurden (15).

► Neoadjuvante Therapie

Bei primär fehlender Resektabilität (lokal fortgeschrittenes Stadium) liegt eine palliative Situation vor. Obwohl im Einzelfall mit neoadjuvanten Therapien (Chemo- und ggf. Radiochemotherapie) eine Tumorverkleinerung und damit sekundäre Resektabilität erzielt werden kann, ist der klinische Benefit – besonders im Verhältnis zur Morbidität der multimodalen Therapie – nicht erwiesen. Das neoadjuvante Therapiekonzept wird aktuell in randomisierten Studien untersucht.

Lokal fortgeschrittenes Karzinom

Bei 30% der Patienten ist der Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lokal nicht resektabel, der Tumor jedoch noch nicht erkennbar hämatogen metastasiert. Eine systemische Chemotherapie wird in dieser Situation empfohlen, wobei in der Regel die gleichen Therapieschemata wie im metastasierten Stadium eingesetzt werden. Die Studien zu den neueren Kombinationstherapien (FOLFIRINOX (16); Gemcitabin/Nab-Paclitaxel (17)) untersuchten allerdings nur Patienten mit Fernmetastasen.

Ob eine zusätzliche Strahlentherapie eine Verbesserung der Prognose bewirkt ist unklar. Qualitativ hochwertige Studien zu dieser Fragestellung fehlen, sodass die zusätzliche Strahlentherapie nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden sollte (18). Ausserhalb von Studien ist die Strahlentherapie bei Schmerzen oder andern lokalen Komplikationen etabliert.

Metastasierte Erkrankung

Liegt eine systemische Metastasierung vor, liegt eine palliative Situation vor. Auch mit den aggressiveren Kombinationstherapien liegt das mediane Überleben unter einem Jahr, sodass bereits ab Diagnosestellung neben tumorgerichteten Therapien andere supportive und palliative Massnahmen Teil vom Therapiekonzept sein müssen. Jede therapeutische Massnahme ist von Allgemein- und Ernährungszustand sowie dem individuellen Wunsch des betroffenen Patienten abhängig zu machen, so auch die Wahl der Chemotherapie. Vor allem Patienten mit gutem Allgemeinzustand haben einen Nutzen von der Therapie.

Als Erstlinientherapie kommen die gut verträgliche Monotherapie mit Gemcitabin (19) oder – für Patienten in gutem Allgemeinzustand und fehlenden Komorbiditäten - Kombinationstherapien in Frage (Gemcitabin mit nab-Paclitaxel; FOLFIRINOX-Regime):

In einer randomisierten Phase-III-Studie konnte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien und des medianen Gesamtüberlebens für Gemcitabin/nab-Paclitaxel erzielt werden (5,5 vs. 3,7 Monate bzw. 8,5 vs. 6,7 Monate) (20), allerdings auf Kosten einer höheren Nebenwirkungsrate als bei Gemcitabin (Grad-3/4-Neutropenien 38% vs. 26%, Neuropathie 17% vs. 1%, Diarrhoe 6% vs. 1%). Ebenfalls für jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) ohne koronare Herzerkrankungen kommt eine FOLFIRINOX-Polychemotherapie in Frage (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin). Diese Therapie verursachte im Rahmen einer randomisierten Studie zwar mehr Grad-3/4-Neutropenien (45,7% vs. 21%; $p < 0,001$) und febrile Neutropenien (5,4% vs. 1,2%, $p = 0,03$) als Gemcitabin, erzielte aber auch ein signifikant besseres medianes Gesamtüberleben (11,1 vs. 6,8 Monate; HR 0,57; $p < 0,001$) (16).

Kommt es zu einer Tumorprogression unter der Erstlinientherapie, kann eine Zweitlinientherapie bei gutem Allgemeinzustand des Patienten und bislang guter Verträglichkeit der onkologischen Therapie angeboten werden. Hierzu zählen 5-FU-basierte Schemata (OFF-Regime), eine Monotherapie mit Gemcitabin, je nach Wahl der Erstlinienbehandlung (21).

Nachsorge

Kurative Therapieansätze ergeben sich im Falle eines Tumorrezidivs nicht, selbst wenn es lokalisiert auftritt. Daher sollte die Nachsorge symptomorientiert erfolgen. Ausserdem ist auf eine exokrine oder endokrine Pankreasinsuffizienz zu achten (Diätberatung, Enzymsubstitution, Diabeteseinstellung). Auch die psychische Begleitung des Patienten und der Angehörigen ist weiterhin wichtig.

Prof. Dr. med. Viviane Hess¹
 Prof. Dr. med. Christoph Kettelhack²
 Prof. Dr. med. Frank Zimmermann³

¹ Medizinische Onkologie

² Viszeralchirurgie

³ Radioonkologie

Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4, 4031 Basel
 viviane.hess@usb.ch

✚ **Interessenkonflikt:** Die Erstautorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Message à retenir

- ◆ Jährlich erkranken in der Schweiz 1250 Menschen an einem Pankreaskarzinom, Inzidenz steigend
- ◆ Ätiologie multifaktoriell: Rauchen und metabolisches Syndrom sind beeinflussbare Risikofaktoren
- ◆ Die einzige kurative Therapie ist die chirurgische Resektion, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie. Eine neoadjuvante Therapie ist nicht etabliert – Studien abwarten
- ◆ Die tumorgerichtete Therapie der Wahl im inoperablen Stadium (lokal oder fernmetastasiert) ist die alleinige palliative Chemotherapie. Gleichzeitig sind supportive und palliativmedizinische Massnahmen ab Diagnosestellung wichtig

Take-Home Message

- ◆ Chaque année en Suisse, 1250 personnes sont diagnostiquées avec un cancer du pancréas, l'incidence croissante
- ◆ L'étiologie est multifactorielle: le tabagisme et le syndrome métabolique sont des facteurs de risque modifiables
- ◆ Le seul traitement curatif est la résection chirurgicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante. Une thérapie néoadjuvante n'est pas établie – attendre les études
- ◆ La chimiothérapie palliative seule est la thérapie antitumorale de choix au stade inopérable (local ou avec métastases à distance). A partir du diagnostic, des interventions de soutien et palliatives sont importantes

Literatur:

1. Hart AR et al. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:275-82
2. Hruban RH, Klimstra DS. Adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2014;31:443-51
3. Schlitter AM, Esposito. Pathology and classification of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Chirurg* 2012;83:110-5
4. de la Santa LG et al. Radiology of pancreatic neoplasms: An update. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:330-43
5. Hartwig W et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;156:1-14
6. Sobin L et al. *TNM Classification of Malignant Tumors* (ed 7). New York, Wiley-Blackwell, 2009
7. Edge S et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York, Springer, 2010
8. Michalski CW et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007;94:265-73
9. Jang JY et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer. *Ann Surg* 2014;259:656-64
10. Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2013;93:647-62
11. de Wilde RF et al. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg* 2012;99:404-10
12. Oettle H et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-81
13. Ueno H et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 2009; 101:908-15
14. Neoptolemos JP et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012;308:147-56
15. Regine WF et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-26
16. Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25
17. Moore MJ et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6
18. Group GTS. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Natl Cancer Inst* 1988;80:751-5
19. Burris HA et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;5:2403-13
20. Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-703
21. Oettle H et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2423-9