

Das Pankreaskarzinom ist in der westlichen Welt die dritthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung. 2014 wurde die Diagnose in den Deutschland bei >17.000 Einwohnern gestellt und es verstarben >16.000 daran. Leider ist davon auszugehen, dass das Pankreaskarzinom in der westlichen Welt bis zum Jahr 2030 die zweithäufigste krebbedingte Todesursache sein wird. Weltweit steht das Pankreaskarzinom mit jährlich 338.000 neu diagnostizierten Patienten und >334.000 Todesfällen (siebthäufigste Ursache der krebbedingten Todesfälle) an 11. Stelle der häufigsten Krebserkrankungen. Derzeit hat das Pankreaskarzinom mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben (stadienunabhängig) von etwa 8 % die schlechteste Prognose aller Krebserkrankungen. Allerdings ändert sich die Situation inzwischen durch Fortschritte bei der Behandlung der Erkrankung, die das Überleben verbessern könnten (siehe unten) und wohl auch die 5-Jahres-Überleben-Statistik ändern werden. Von entscheidender Bedeutung ist insbesondere die Entdeckung bestimmter molekularer Subtypen des Pankreaskarzinoms, anhand derer die bestmögliche Behandlung ermittelt werden kann.

EPIDEMIOLOGIE

Das Pankreaskarzinom ist in Deutschland für 3,6 % aller Neuerkrankungen und 7,5 % aller Todesfälle an Krebserkrankungen verantwortlich. Das Lebenszeitrisiko für ein Pankreaskarzinom beträgt in Deutschland etwa 1,7 %. Die Inzidenz steigt um 2,1% pro Jahr. Die Häufigkeit steigt mit dem Alter, Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Das stadienübergreifende 5-Jahres-Überleben ist von 3 % im Jahr 1975 auf 9 % im Jahr 2014 gestiegen. Die letzten Informationen aus der Datenbank der U.S. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) sagen vorher, dass das 5-Jahres-Überleben bei lokalisiertem Pankreaskarzinom etwa 31,5 % beträgt, bei regionaler Krankheit 11,5 % und bei fortgeschrittener, metastasierter Krankheit 2–5 %. Das Pankreaskarzinom ist in den Industrienationen häufiger (meistens parallele Häufigkeit zur Prävalenz des Rauchens). Am höchsten ist die Inzidenz in Nordamerika und Westeuropa, gefolgt von anderen Regionen in Europa, Australien, Neuseeland sowie Süd- und Mittelasien. Wichtig ist, dass das Risiko für Frauen, die in Skandinavien leben, am höchsten ist, und für Frauen, die in Zentralafrika leben, am niedrigsten.

RISIKOFAKTOREN

Das Alter ist bei einem medianen Erkrankungsalter von 75 bzw. 72 (Frauen/Männer) Jahren der wichtigste Risikofaktor. (Am häufigsten wird das Pankreaskarzinom im Alter von 70–79 Jahren diagnostiziert.) Die Anzahl der Neuerkrankungen und Todesfälle pro 100.000 Menschen ist bei Männern höher als bei Frauen.

UMWELT

Der wichtigste Risikofaktor des Pankreaskarzinoms ist das Zigarettenrauchen. Das Risiko steigt mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten. Schätzungsweise 30 % aller Pankreaskarzinome sind Folge des Rauchens. Es besteht eine schwache Assoziation zwischen dem Cadmiumgehalt des Zigarettenrauchs oder der Exposition durch Schweißen, Löten oder die Nahrung und einem erhöhten Risiko für das Pankreaskarzinom.

Obwohl Ernährungsfaktoren oft schwer zu interpretieren sind, zeigt die Evidenz, dass eine hohe Fleischzufuhr (insbesondere durchgegartes gegrilltes Fleisch) zu den Risikofaktoren gehört. Durch die hohe Zufuhr von Obst und Gemüse sinkt das Risiko. Der Konsum von Kaffee sowie ein geringer bis mäßiger Alkoholkonsum erhöhten das Risiko nicht, wohl aber der Konsum von gezuckerten kohlenhydratreichen Getränken.

MIKROBIOM

Bislang gibt es keine solide Evidenz für einen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *Helicobacter pylori* und dem Pankreaskarzinom. Es gibt vereinzelte Daten mit sehr schwacher Evidenz, die eine Assoziation zwischen dem oralen Mikrobiom bei schlechten Zähnen und Pankreaskarzinom herstellen.

GENETIK UND HEREDITÄRE URSACHEN

Hereditäre Faktoren sind vermutlich für 10–16 % aller Pankreaskarzinome verantwortlich. Diese Faktoren müssen erkannt werden, um das Erkrankungsrisiko bei den Familienangehörigen eines Patienten mit Pankreaskarzinom ermitteln zu können. (Diese Angehörigen sollten an Früherkennungsprogrammen mit genetischer Beratung und Definition der Risiken teilnehmen sowie bei entsprechender Indikation regelmäßige MRTs zum abdominalen Screening durchführen lassen, wobei diese Empfehlung nicht auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruht.) Außerdem ermöglicht der Nachweis dieser Keimbahnmutationen in den Tumoren den Einsatz spezifischer und effektiver neuer Medikamente. In **Tab. 79-1** sind verschiedene Keimbahnmutationen mit dem durch sie verursachten familiären Krebsyndrom zusammengefasst, für welches das erhöhte Risiko für ein Pankreaskarzinom bekannt ist.

Sofern sicher ist, dass bei einem Patienten eine BRCA2- oder PALB2-Keimbahnmutation oder eine andere der vorgenannten Mutationen vorliegt, sollten nicht nur seine Verwandten einem Früherkennungsprogramm zugeführt oder an eine Klinik für Hochrisikopatienten überwiesen werden, sondern muss auch bedacht werden, dass Patienten mit BRCA2-/PALB2-Keimbahnmutationen mit einem Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase-Inhibitor (PARP-Inhibitor) behandelt werden könnten. Andere Keimbahnmutationen werden derzeit untersucht, um ihren Anteil an der Erhöhung des Pankreaskarzinomrisikos zu ermitteln. Darunter CDK4, FANCC, PALLD, APC, ATM, BMP1A, BRCA1, EPCAM, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, PMS2, SMAD4, TP53, TSC1, TSC2 und VHL. Einige dieser Mutationen sind mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren assoziiert (**Kap. 80**).

Abgesehen von den bekannten genetischen Syndromen, wurden noch keine weiteren möglichen familiären Pankreaskarzinomgene entdeckt. Eine positive Familienanamnese für ein Pankreaskarzinom erhöht das Erkrankungsrisiko um den Faktor 13. Bei einem betroffenen Verwandten ersten Grades ist es um den Faktor 4,6 erhöht, bei zwei betroffenen Verwandten ersten Grades um den Faktor 6,4 und bei mehr als drei betroffenen Verwandten ersten Grades um den Fak-

TABELLE 79-1 Keimbahnmutationen, das mit ihnen zusammenhängende familiäre Krebsyndrom und der Faktor, um den sich das Risiko für ein Pankreaskarzinom erhöht

Keimbahnmutation	Familiäres Krebsyndrom	Geschätztes erhöhtes Risiko (× Faktor) für Pankreaskarzinom
BRCA2 ^a	Familiäres Mamma-/Ovarialkarzinom	3,5–10
PALB2 (Partner und Localizer von BRCA2)	Familiäres Mammakarzinom und andere	~6
p16/CDKN2A	Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanomsyndrom (FAMMM)	13–38
STK11 (LKB1)	Peutz-Jeghers-Syndrom	132
PRSS1 oder SPIN1 ^b	Hereditäre (familiäre) Pankreatitis	53
ATM	Ataxia teleangiectatica	Noch nicht ermittelt
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Hereditäres, nicht polypöses kolorektales Syndrom oder Lynch-Syndrom ^c	9–30

^a Besonders häufig bei Menschen, die von den Aschkenasim-Juden abstammen.

^b Im Alter von 70 Jahren 40%iges Risiko für ein Pankreaskarzinom.

^c Sehr wichtig wegen der Assoziation mit einer Mikrosatelliten-Instabilität, einem Marker für das Ansprechen auf eine Anti-PD-1-/PD-L1-Substanz.

tor 32. Außerdem ist das Risiko erhöht, wenn ein Verwandter vor einem Alter von 55 Jahren an einem Pankreaskarzinom erkrankt ist.

WEITERE ÜBERLEGUNGEN

Die meisten Patienten mit Pankreaskarzinom berichten von zunehmenden Symptomen seit mehreren Jahren. Yachida und Kollegen vermuteten sogar, dass das Pankreaskarzinom 21 Jahre lang wächst. Somit besteht die potenzielle Möglichkeit einer Früherkennung.

KRANKHEITEN

Die nicht familiäre chronische Pankreatitis erhöht das Risiko für ein Pankreaskarzinom um den Faktor 2,3–16,5. Ebenfalls erhöht ist das Risiko bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis im Rahmen einer zystischen Fibrose oder tropischen Pankreatitis.

Es besteht eine klare Assoziation zwischen dem Diabetes mellitus und dem Pankreaskarzinom. Unbekannt ist dabei, ob der Diabetes das Pankreaskarzinom auslöst oder dessen Folge ist. Auf jeden Fall sollte bei jedem Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus von einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom ausgegangen werden. Vermutlich fördern die überhöhten Spiegel von Insulin und Insulin-like Growth Factor bei einem Diabetes mellitus mit Beginn im Erwachsenenalter und metabolischem Syndrom die Karzinogenese im Pankreas.

Adipositas gilt als ein möglicher Risikofaktor des Pankreaskarzinoms. Ein hoher Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ verdoppelt das Risiko für ein Pankreaskarzinom. Da Adipositas auch ein Risikofaktor für den Diabetes mellitus ist, ist der alleinige Beitrag der Adipositas unklar. Interessant ist, dass die Inzidenz von gastrointestinalen Krebserkrankungen bei Patienten mit schwerer Adipositas in den ersten drei Jahren nach einer Bypassoperation des Magens allgemein zurückgeht und die Inzidenz des Pankreaskarzinoms um $> 30\%$ (mit einer deutlichen Abnahme von HbA_{1c} und Blutzucker). Auch körperliche Inaktivität erhöht das Risiko für ein Pankreaskarzinom.

PATHOLOGIE UND MOLEKULARE ÜBERLEGUNGEN

LOKALISATION

Vermutlich ist die posteriore Lage des Pankreas im Abdomen einer der Gründe für die sehr späte Diagnose des Pankreaskarzinoms (Abb. 79-1A).

PATHOLOGIE

Pankreaskarzinome lassen sich in solche des endokrinen Pankreas (Kap. 80) und des exokrinen Pankreas unterteilen. Das häufigste Karzinom des exokrinen Pankreas mit der höchsten Letalität ist das invasiv wachsende duktales Adenokarzinom. Es entsteht in Kopf, Körper oder Schwanz des Pankreas und geht mit typischen infiltrierenden desmoplastischen Stromareaktionen einher (Abb. 79-1B).

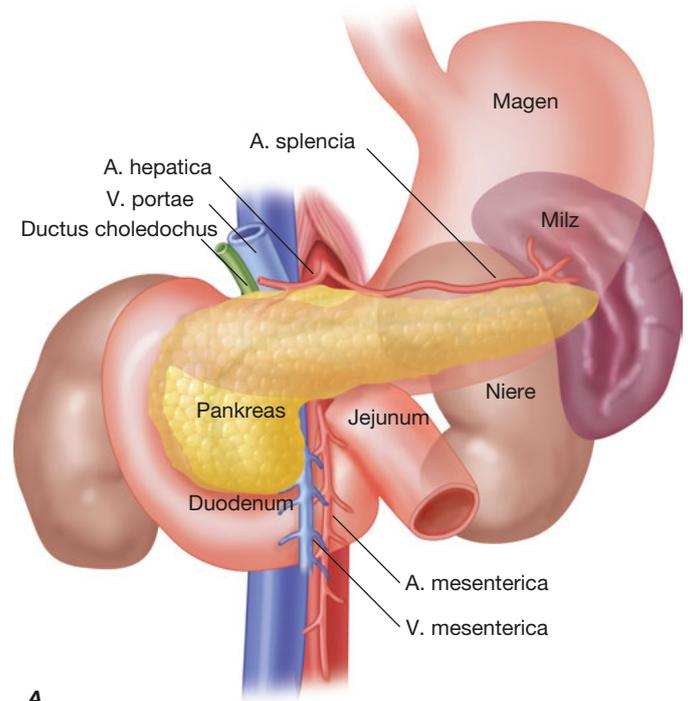
Weitere Subtypen des nicht neuroendokrinen Pankreaskarzinoms sind das Azinuszellkarzinom (der exokrinen enzymproduzierenden Zellen), das medulläre Karzinom, das adenosquamöse Karzinom sowie andere seltene Subtypen. Sie unterscheiden sich jeweils in ihrem Verhalten und ihren molekularen Eigenschaften und machen oft bestimmte Behandlungsansätze erforderlich.

MOLEKULARE MERKMALE

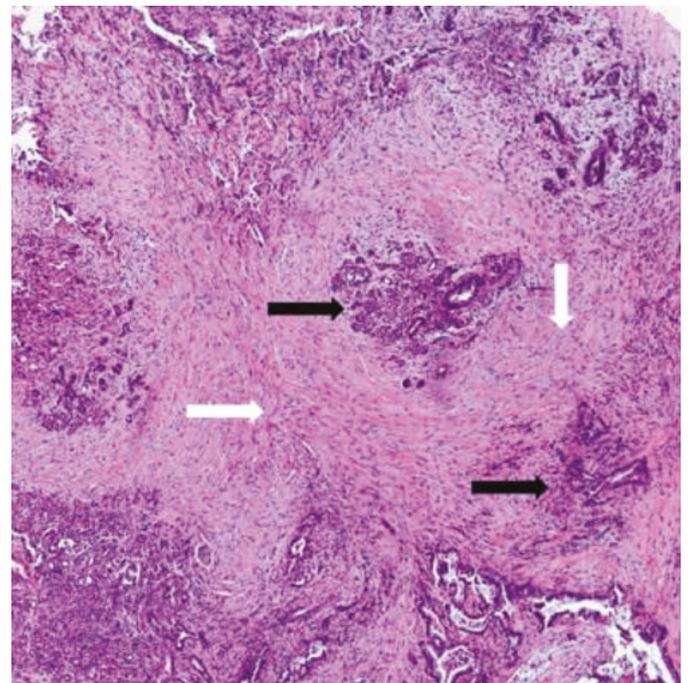
Zu den molekularen Eigenschaften des duktales Adenokarzinoms des Pankreas gehören vier häufig mutierte oder inaktivierte Gene (gelegentlich als die vier apokalyptischen Reiter bezeichnet). Bei fast 100 % der pankreatischen Adenokarzinome ist das KRAS-Gen betroffen (in der Regel in Codon 12). Sofern sich mit der inzwischen verfügbaren Tiefensequenzierung keine KRAS-Mutation im Tumor nachweisen lässt, sollte ein anderer Tumortyp erwogen werden (z. B. von Dünndarm und Gallenblase oder ein Cholangiokarzinom), bei dem auch eine andere Behandlung gewählt werden muss. Auch Veränderungen des p16/CDKN2A-Gens finden sich bei $> 90\%$ der invasiven Adenokarzinome des Pankreas. Die Gene TP53 und DPC4/MADH4 sind bei etwa der Hälfte dieser Tumoren mutiert. Als Referenzpunkt dient das BRCA2-Gen, das bei 7–10 % der pankreatischen Adenokarzinome mutiert ist (Tab. 79-1).

VORLÄUFERLÄSIONEN

Viele pankreatischen Adenokarzinome scheinen aus nicht invasiven epithelialen Vorläuferläsionen hervorzugehen, deren Nachweis eine Früherkennung des Pankreaskarzinoms ermöglichen würde. Diese



A



B

Abbildung 79-1 A. Beziehung zwischen dem Pankreas und den großen retroperitonealen Blutgefäßen. (Mit frdl. Genehmigung von Mary Kay Washington, MD, PhD Vanderbilt University). B. Duktales Adenokarzinom des Pankreas (schwarze Pfeile) mit deutlicher Stromakomponente (weiße Pfeile). (Mit frdl. Genehmigung von Haiyong Han, PhD Translational Genomics Research Institute [TGen].)

pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIN) sind unterschiedlich stark dysplastisch (PanIN 1–3) im Sinne eines Progressionsmodells des Pankreaskarzinoms. Mit zunehmendem PanIN-Grad nehmen auch die genetischen Veränderungen zu (z. B. Grad 3). Nicht alle PanIN-Läsionen entwickeln sich zu invasiven malignen Tumoren. PanINs $\geq 1 \text{ cm}$ werden als *intraduktale papilläre Neoplasien* bezeichnet und sind in der Regel nicht invasiv. Sofern sich der intraduktale Tumor in einem Nebengang (Branch Duct) befindet, ist es für gewöhnlich nicht invasiv. Große, noduläre intraduktale Tumoren des Hauptgangs verhalten sich hingegen häufiger maligne.

Ein weiteres Pankreaskarzinom ist dasjenige vom muzinösen Typ, das oft zufällig in der Bildgebung auffällt. Diese Tumoren wachsen initial nur selten invasiv (20 %), sondern erst, wenn sie groß und knotig sind.

KLINISCHES BILD

ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

Die klassischen Symptome eines Patienten mit Pankreaskarzinom sind abdominale Schmerzen und ein Gewichtsverlust mit oder ohne Ikterus. Die Schmerzen sind im mittleren Epigastrium lokalisiert und werden gelegentlich als bohrend beschrieben. Oft strahlen die Schmerzen gürtelförmig in den Rücken aus (durch die retroperitoneale Invasion der Nn. splanchnici). Die Schmerzen werden durch Nahrungsaufnahme und flaches Liegen verstärkt. Weitere anamnestisch wichtige Hinweise sind eine hellere Stuhlfärbung (eine Steatorrhö führt auch zu übel riechendem Stuhl) oder ein im vergangenen Jahr neu aufgetretener Diabetes mellitus. Ein Ikterus, der erst bei einem Serumbilirubin von 2,5–3,0 mg/dl auftritt, findet sich in der Regel bei einem Pankreaskopfkarzinom. Bei einem Serumbilirubin von 6–8 mg/dl ist ein Pruritus möglich.

Körperliche Untersuchungsbefunde sind ein Ikterus, Zeichen der Gewichtsabnahme, eine tastbare Gallenblase (Courvoisier-Zeichen), eine Hepatomegalie, ein abdominaler Tumor und sogar eine vergrößerte Milz (meistens durch eine Portalvenenthrombose). Auch eine migrierende oberflächliche Thrombophlebitis ist möglich (Trousseau-Syndrom). Ein in der Fossa supraclavicularis tastbarer Lymphknoten (in der Regel auf der linken Seite, wo der Ductus thoracicus in die V. subclavia mündet) ist ein Hinweis auf eine Späterkrankung. Er wird klinisch als Virchow-Lymphknoten bezeichnet. Die oben genannten anamnestischen Hinweise und körperlichen Untersuchungsbefunde veranlassen die Patienten oft dazu, einen Arzt aufzusuchen. Häufig wird das Pankreaskarzinom mittels CT oder MRT nachgewiesen, bevor die klinischen Symptome einer fortgeschrittenen Krankheit auftreten.

DIAGNOSTIK

BILDGEBUNG

Die diagnostische Bildgebung spielt bei der Diagnose des Pankreaskarzinoms und anderer intraabdomeller Krankheiten eine wichtige Rolle. Am besten geeignet ist eine kontrastverstärkte Zweiphasen-

Spiral-CT mit dem Protokoll für Pankreaskarzinome mit einer arteriellen und einer portalvenösen Phase. Dieses Protokoll ermöglicht ein hilfreiches prospektives Staging und eine Beurteilung der Resektabilität. **Abb. 79-2** zeigt eine derartige CT (mit Gefäßbeteiligung). **Abb. 79-3** zeigt eine 18F-Glukose-Positronen-Emissionstomografie (PET).

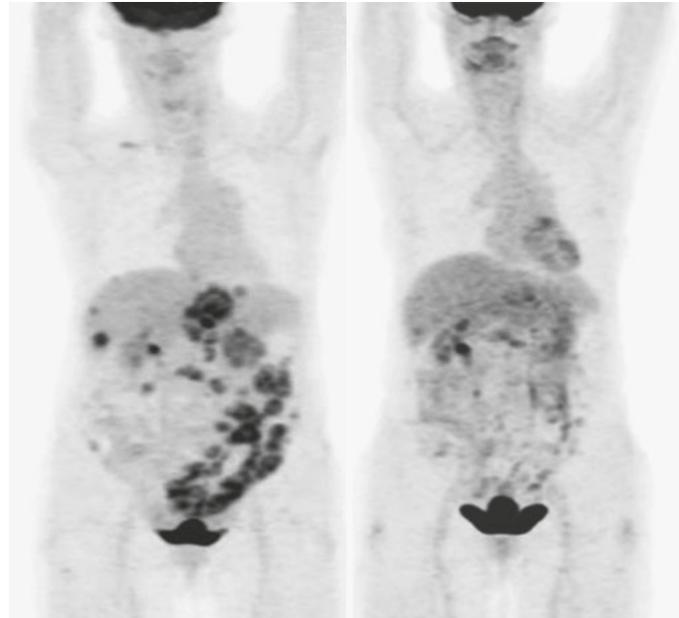


Abbildung 79-3 PET von Metastasen. Ausgangsbefund nach sechswöchiger Chemotherapie mit einer gewissen Auflösung der Metastasen.

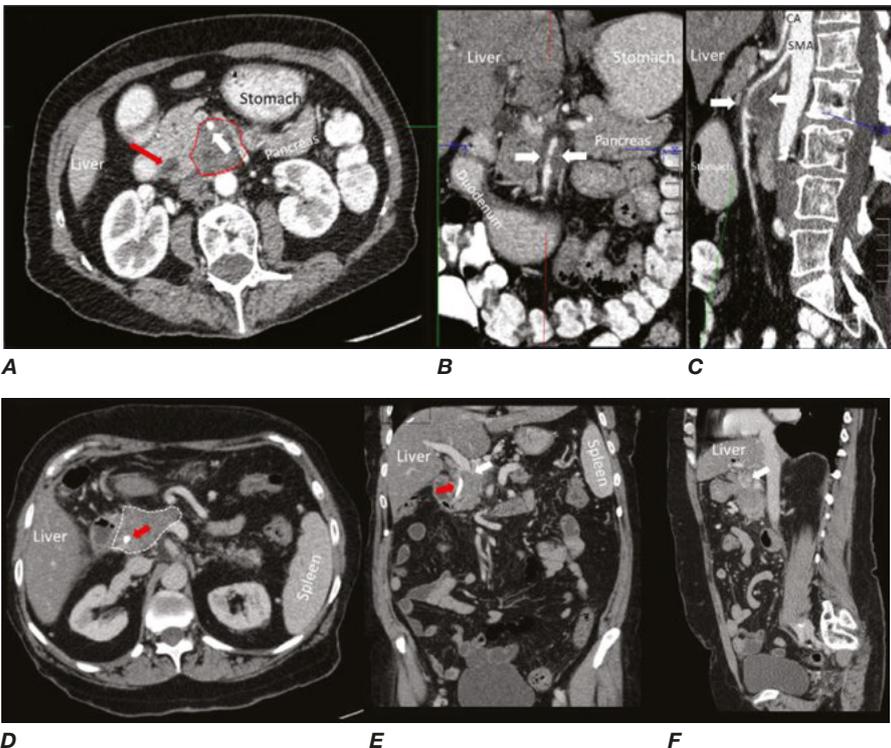


Abbildung 79-2 Ausgewählte Bilder einer kontrastverstärkten CT bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Pankreas. Für ein optimales Staging des Pankreaskarzinoms ist eine qualitativ hochwertige kontrastverstärkte CT erforderlich (arterielle Phase in den Bildern **A–C** und portalvenöse Phase in den Bildern **D–F**). Bild **A** zeigt die typischen Befunde eines Adenokarzinoms des Pankreas in der arteriellen Phase einer axialen CT (gestrichelte Umrandung), das die A. mesenterica superior ummauert (weiße Pfeile). Gut zu erkennen ist die Dilatation des Ductus choledochus (roter Pfeil). Die Bilder **B** (vergrößerte koronale Aufnahme) und **C** (sagittale Aufnahme) zeigen eine detailgetreue Rekonstruktion der CT-Bilder zu weiteren orthogonalen Ebenen. Sie belegen, dass der Tumor aufgrund der Ummantelung von Gefäßen nicht reseziert werden kann. Bild **D** zeigt bei einem anderen Patienten die typischen Befunde eines Adenokarzinoms des Pankreas in der portalvenösen Phase einer axialen CT. Die gestrichelte Umrandung markiert ein Pankreaskarzinom im Pankreaskopf, das den Confluens der Pfortader und die Milzvene ummauert (gestrichelte Umrandung). Die Bilder **E** (weißer Pfeil) und **F** zeigen den durch einen Tumor verengten Confluens mit Invasion der A. mesenterica superior (weißer Pfeil) im Koronal- und Sagittalschnitt. Gut zu erkennen ist der Stent im Ductus choledochus (roter Pfeil) zur Behebung der biliären Obstruktion durch den Tumor. CA = Truncus coeliacus, SMA = A. mesenterica superior.

HISTOLOGISCHE DIAGNOSTIK

Eine histologische Diagnose ist essenziell. Die dafür erforderliche Gewebeprobe sollte mit einer entsprechenden Biopsienadel (nicht mit einer Feinnadel für die Zytologie) entnommen werden. Eine Fehldiagnose ist bei alleiniger Verwendung von Feinnadelbiopsien häufiger. Eine histologische Diagnose ist nicht nur präziser, sondern ermöglicht auch eine molekulare Untersuchung auf KRAS-Mutationen, BRCA, Mikrosatelliten-Instabilität und weitere wichtige molekulare Anomalien. Die vorgenannten molekularen Veränderungen sind ebenso wie weitere Veränderungen immer wichtiger, weil für die Behandlung des Pankreaskarzinoms immer mehr gezielte Therapien entwickelt werden.

Die Stanzbiopsie (16–18 Gauge) von Pankreastumoren erfolgt mittels endosonografischer Punktion, diejenige von Leberläsionen oder Virchow-Lymphknoten perkutan.

SERUMMARKER

Vor der Behandlung sollte eine Serumprobe gewonnen werden, um die Spiegel von CA19–9, karzinoembryonalem Antigen (CEA) sowie – wenn beide negativ sind – von CA125 zu bestimmen. (CA125 kann positiv sein, wenn CA19–9 negativ ist, sofern der Patient kein Lewis-Antigen sezerniert.) Diese Marker sind zwar für das Staging nicht hilfreich, erlauben aber ein Monitoring des Pankreaskarzinoms.

WICHTIGE BEHANDLUNGSASPEKTE

Während der Evaluation und des Stagings muss auf eine Gallengangsobstruktion geachtet werden (und das assoziierte Risiko für eine von den Gallenwegen ausgehende Sepsis). Zur Linderung des Ikterus und des Pruritus kann ein Stent (aus Kunststoff oder bei längerer Liegedauer aus Metall) gesetzt werden. Sofern eine primäre Operation vorgesehen ist, sollte ein Chirurg hinzugezogen werden, da zunehmend primäre Resektionen ohne vorherige Stentplatzierung bevorzugt werden.

Bei Patienten mit Pankreaskarzinom besteht oft eine Hyperkoagulabilität mit wechselnder Thrombophlebitis (Trousseau-Zeichen) und dem Auftreten tiefer Venenthrombosen mit Lungenembolie (einer häufigen Todesursache). Wichtig für ein korrektes Management sind bei entsprechendem Verdacht geeignete Untersuchungen, bei denen auf eine Thrombose geachtet wird. Für bestimmte Patienten sollte eine prophylaktische Antikoagulation diskutiert werden, hier lässt sich das thromboembolische Risiko von 10 auf 3 % reduzieren (CONKO-004 Trial) (Pelzer et al. 2015).

Nach Möglichkeit sollte eine Kontrolle der Schmerzen und anderen Symptomen erreicht werden, damit der Patient seine Entscheidungen bei größtmöglicher Symptomkontrolle treffen kann. Gelegentlich lindern einfache Ansätze, wie die orale Gabe von Pankreasenzymen (in guter therapeutischer Dosis), Blähungen, Bauchkrämpfe und Diarrhö. Durch das frühe Hinzuziehen eines Teams der Palliativmedizin wird die Lebensqualität des Patienten verbessert und gelegentlich sogar sein Überleben verlängert.

KLINISCHES STAGING

Das klinische Staging des Pankreaskarzinoms erfolgt gemäß der American Joint Commission on Cancer Staging (Tab. 79-2).

Tab. 79-3 zeigt eine klinische Einteilung, um das Krankheitsausmaß und das therapeutische Vorgehen zu ermitteln (wird später besprochen).

Für ein korrektes Staging halten manche Ärzte vor oder während der geplanten Operation eine Laparoskopie für wichtig. Werden bei der Laparoskopie Metastasen entdeckt, lässt sich die in diesem Fall aufgrund der bereits fortgeschrittenen Krankheit erfolglose Operation umgehen.

TABELLE 79-2 TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

T-Kategorie	T-Kriterien		
TX	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Keine Hinweise auf einen Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ Dazu gehören die hochgradige pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN-3), die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie mit hochgradiger Dysplasie, die intraduktale tubulopapilläre Neoplasie mit hochgradiger Dysplasie und die muzinöse zystische Neoplasie mit hochgradiger Dysplasie		
T1	Größter Tumordurchmesser ≤ 2 cm		
T1a	Größter Tumordurchmesser ≤ 0,5 cm		
T1b	Größter Tumordurchmesser > 0,5 cm und < 1 cm		
T1c	Größter Tumordurchmesser 1–2 cm		
T2	Größter Tumordurchmesser > 2 cm und ≤ 4 cm		
T3	Größter Tumordurchmesser > 4 cm		
T4	Der Tumor betrifft (unabhängig von der Größe) Truncus coeliacus, A. mesenterica superior und/oder A. hepatica communis		
M-Kategorie	M-Kriterien		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
N-Kategorie	N-Kriterien		
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in 1–3 regionalen Lymphknoten		
N2	Metastasen in ≥ 4 regionalen Lymphknoten		
Prognostische AJCC-Stadiengruppen			
Bei einem T von ...	Und einem N von ...	Und einem M von ...	Besteht ein Stadium von ...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	III
T4	Any N	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

Quelle: Nach MB Amin et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Springer, 2017, mit frdl. Genehmigung.

TABELLE 79-3 Krankheitsausmaß und Behandlungsansatz

Einstufung (medianes Überleben)	Behandlungsansatz
1. Resezierbar (lokalisiert): (18–54 Monate) Keine Ummauerung des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior (SMA) Offene V. mesenterica superior und Portalvenen Keine extrapankreatische Krankheit	Chirurgische Resektion Nach der Operation adjuvante Therapie, derzeit mFOLFIRINOX oder Gemcitabin
2. Lokal fortgeschritten: (6–15 Monate) Ummauerung von Arterien Venöse Okklusion (V. mesenterica superior [SMV] oder V. portae) Keine extrapankreatische Krankheit	Systemische Chemotherapie, ggf. bei Ansprechen sekundäre Resektion
3. Metastasiert: (6–11 Monate)	Systemische Chemotherapie

BEHANDLUNG: RESEZIERBARER TUMOR

Bei resezierbarem Tumor (Tab. 79-3) ist die Operation die beste Option. Allerdings fällt nur ein kleiner Teil der Patienten (10–20 %) in diese Kategorie. Die Operation von Tumoren in Kopf oder Processus uncinatus des Pankreas erfolgt in der Regel mit einer Pankreatikoduodenektomie unter Erhalt des Pylorus (modifizierte Whipple-Operation). Bei Tumoren in Körper oder Schwanz des Pankreas wird für gewöhnlich eine distale Pankreatektomie durchgeführt. Das klinische und pathologische Operationsergebnis ist eine R0-Resektion (postoperativ keine makro- oder mikroskopischen Tumorreste mehr in situ) oder eine R1-Resektion, bei der Tumorreste in situ verblieben sind. Bei kleinen Tumoren ohne Lymphknotenbefall ist das Gesamtüberleben deutlich besser.

Um dies weiter zu verbessern, werden zwei Ansätze verfolgt:

1. Postoperative adjuvante Therapie. Behandlungsstandard ist die sechsmonatige adjuvante Gabe von Gemcitabin (medianes Gesamtüberleben 23–25 Monate) für Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand und modifiziertes FOLFIRINOX (medianes Gesamtüberleben 54 Monate) für Patienten mit sehr gutem postoperativen Allgemeinzustand (PRODIGE24-Studie) (Conroy et al. 2018).
2. Ein experimentellerer Ansatz ist die neoadjuvante (präoperative) Chemotherapie zur Tumorverkleinerung und Normalisierung des Serumspiegels von CA19–9. Derzeit laufen diverse Studien zur Prüfung neoadjuvanter Therapieansätze.

LOKAL FORTGESCHRITTENER TUMOR (30 % DER PATIENTEN)

Beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist das mediane Überleben deutlich schlechter (6–15 Monate), weil Patienten an lokalen Komplikationen versterben (z. B. Portalvenenthrombose mit Varizenblutung, Obstruktion, Sepsis usw.). Der therapeutische Ansatz umfasst eine palliative systemische Chemotherapie. Bei gutem Ansprechen kann eine sekundäre Resektionsmöglichkeit im Tumorboard diskutiert werden. In Studien wird immer wieder die lokale Strahlentherapie geprüft, bisher konnte im randomisierten Vergleich kein Vorteil für eine zusätzliche Bestrahlung generiert werden.

FORTGESCHRITTENER METASTASIERTER TUMOR (60 % DER PATIENTEN)

Nur ein paar wenige randomisierte Phase-III-Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom konnten eine bedeutsame Lebensverlängerung belegen. Inzwischen weiß man, dass ein Regime in einer Pilotstudie das Gesamtüberleben um mindestens 50 % verbessern muss oder das 1-Jahres-Überleben um 90 %, damit es in großen randomisierten Phase-III-Studien auch nur in irgendeiner Weise erfolgreich sein kann.

Am stärksten profitieren Patienten mit gutem Aktivitätsstatus (etwa 70 % des Tages keine Funktionseinschränkungen), annehmbarem Albuminpiegel ($\geq 3,0$ g/dl) und einem Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis von $\leq 5,0$ von einer Behandlung.

Die Monotherapie mit Gemcitabin erreicht ein medianes Überleben von 6 Monaten und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 18 %. Tab. 79-4 fasst die Kombinationstherapien zusammen, die das

TABELLE 79-4 Kombinationschemotherapien mit Einfluss auf das Überleben

Studiendesign (Autor und Quelle)	Anzahl der Patienten	Medianes Überleben (Monate)
Gemcitabin + Erlotinib vs. Gemcitabin (Moore et al: J. Clin Oncol. 26:1960, 2007.)	569	6,24 vs. 5,91 (HR 0,82; 95 %-KI 0,69–0,99, p = 0,038)
Folfirinox (Folinsäure + 5FU + Irinotecan + Oxaliplatin) vs. Gemcitabin (Conroy et al: N Eng J Med 364:1817, 2011.)	342	11,1 vs. 6,8 (HR 0,57; 95 %-KI 0,45–0,70, p < 0,001)
Nap-paclitaxel + Gemcitabin vs. Gemcitabin (Von Hoff et al: N Eng J Med 369:1691, 2013.)	861	8,5 vs. 6,7 (HR 0,72; 95 %-KI 0,62–0,83, p < 0,001 ^a)

^a Bei diesem Regime beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate 9 % und die 3-Jahres-Überlebensrate 4 %. In anderen Studien wurden diese Parameter nicht angegeben.

Überleben mäßig verbessert haben. Das mediane Gesamtüberleben erreicht weiterhin 6–11 Monate. Allerdings erreichen diese Regime inzwischen eine 1-Jahres-Überlebensrate von 35 % mit einigen Langzeitüberlebenden über mehr als vier Jahre.

Liposomales Irinotecan wurde von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) in Kombination mit 5-Fluorouracil und Leucovorin aufgrund des verbesserten Gesamtüberlebens zur Behandlung von Pankreaskarzinomen mit Krankheitsprogression unter Gemcitabin zugelassen. PARP-Inhibitoren sind bei Pankreaskarzinomen mit Mutationen im BRCA2- oder PALB2-Gen (d. h. defekten DNS-Reparaturproteinen) klinisch aktiv und verbessern das progressionsfreie Intervall. Außerdem weisen Tumoren mit Mikrosatelliten-Instabilität oft mehr Mutationen auf und scheinen besser auf eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren, Anti-PD-1-Antikörpern (Pembrolizumab, Nivolumab) und Anti-PD-L1-Antikörpern anzusprechen.

WEITERE MÖGLICHE EINFLUSSFAKTOREN DES ÜBERLEBENS

Präklinische Studien weisen darauf hin, dass Vitamin D die Entwicklung und das Wachstum von Krebserkrankungen verhindern kann. In Modellen des Pankreaskarzinoms wirkten synthetische Vitamin-D-Analoga auf die Tumorzellen und die Mikroumgebung des Tumors. Der Einfluss der Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D (25[OH]D) auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms wird in klinischen Studien unterschiedlich beurteilt. Allerdings ist das Überleben von Patienten mit prädiagnostischen Serumspiegeln von 25(OH)D im Normalbereich länger als bei jenen mit reduzierten Spiegeln (35 % niedrigeres Sterblichkeitsrisiko).

AUSBLICK

Der Tod am Pankreaskarzinom erfolgt durch progrediente Erschöpfung. Die metabolischen Folgen dieser Krebserkrankung werden derzeit untersucht. Der Tumor kann aufgrund der ausgeprägten metabolischen Effekte selbst bei geringer Tumorlast zum Tode führen. Weitere vielversprechende Forschungsbereiche betreffen die floride Stromareaktion in der Umgebung der Tumorzellen (die sie vermutlich als physikalische Barriere vor Medikamenten und dem Immunsystem schützt). Diese Stromareaktion wird enzymatisch (Hyaluronidase) und auf andere Weise (Antisuper-Enhancer-Gene) angegriffen. Derzeit werden die Hypomethylierung sowie Hemmstoffe der Deacetylase zur Korrektur genetischer Defekte in der Mikroumgebung der Tumorzellen untersucht.

DANKSAGUNG

Der Autor dankt Jennifer Byrne, BA, für die Unterstützung bei der Erstellung dieses Kapitels und den Drs. Elizabeth Washington, Ron Korn und Haiyong Han sowie dem American Joint Committee on Cancer für die Bereitstellung der Abbildungen.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- CONROY T et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364:1817, 2011
- CONROY T et al: *FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer*. *N Engl J Med* 20;379(25), 2018
- HRUBAN RJ et al: Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol* 156:1821, 2000
- ILIC M, ILIC J: Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 22:9694, 2016
- PELZER U et al: Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol* 20;33(18), 2015
- RAHIB L et al: Evaluation of pancreatic cancer clinical trials and benchmarks for clinically meaningful future trials: A systemic review. *JAMA Oncol* 2:1209, 2016
- SOLOMON S et al: Inherited pancreatic cancer syndromes. *Cancer J* 18:485, 2012
- VON HOFF D et al: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369:1691, 2013