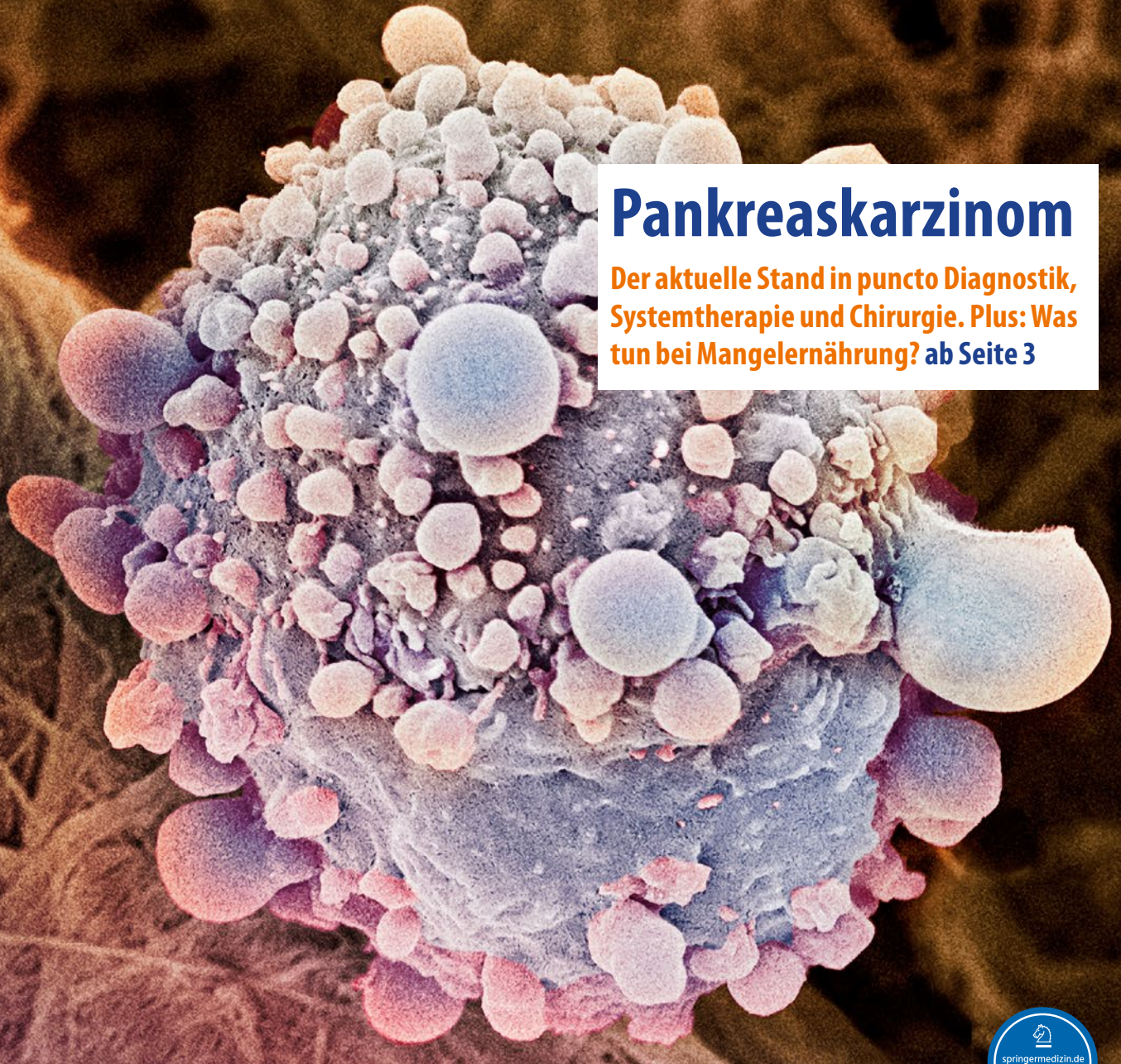


InFo Hämatologie + Onkologie

Interdisziplinäre Fortbildung von Ärzten für Ärzte

Pankreaskarzinom

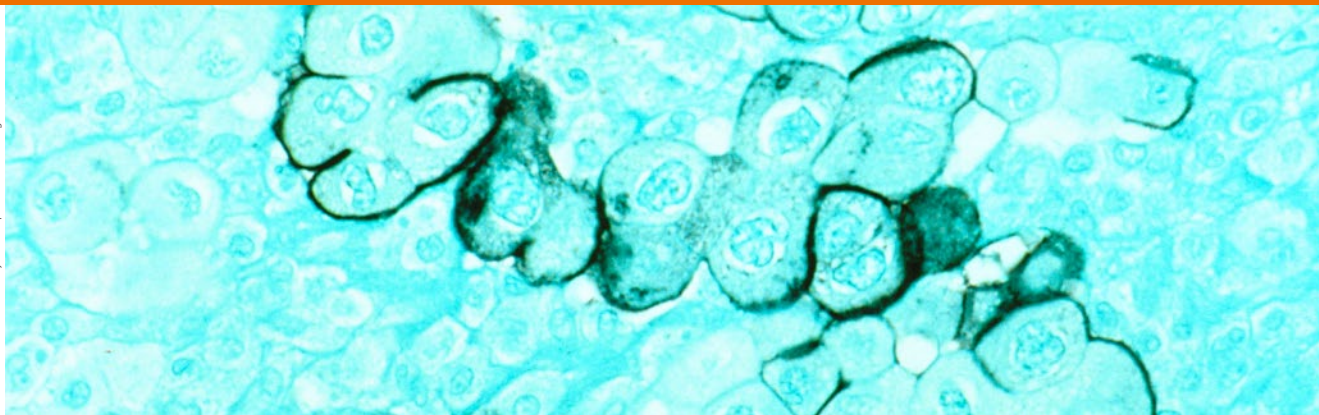
Der aktuelle Stand in puncto Diagnostik, Systemtherapie und Chirurgie. Plus: Was tun bei Mangelernährung? ab Seite 3



37
Chemoimmuntherapie oder Ibrutinib?
Neues zur Therapie der CLL

39
DA-EPOCH-R versus R-CHOP
Ändert sich die Standardtherapie bei Patienten mit DLBCL?

56
Oligometastasiertes Lungenkarzinom
Konzept, Formen und Therapie



Schwerpunkt Pankreaskarzinom

Therapie des Pankreaskarzinoms: Die Anstrengungen werden belohnt!

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

das Pankreaskarzinom (PDAC, „pancreatic ductal adenocarcinoma“) ist den Köpfen von vielen Kollegen immer noch als besonders schwere Karzinomerkrankung mit einer nahezu infausten Prognose präsent. Die Meinung ist häufig, dass man die betroffenen Patienten am besten gleich auf ein palliatives Konzept berät, da ein wirklich kurativer Ansatz nicht vorhanden ist. Die Therapieoptionen haben sich in den letzten Jahren jedoch weitaus mehr verändert, als viele glauben! Das ist vor allem jenen Ärzten zu verdanken, die sich durch die großen Herausforderungen in der Therapie des PDAC nicht haben abschrecken lassen und kontinuierlich in der Wissenschaft und der klinischen Arbeit an der Verbesserung der Prognose dieser Erkrankung gearbeitet und geforscht haben. Der Erfolg dieser Anstrengungen zeigt sich jetzt in der schrittweisen Verlängerung des Überlebens unserer Patienten. Dranbleiben – auch wenn es schwierig wird – lohnt sich!

Eine Verbesserung in allen Aspekten ist möglich

Aus diesem Grund ist gerade jetzt eine Ausgabe mit dem Schwerpunkt „Pankreaskarzinom“ besonders wichtig. Wir möchten versuchen, Ihnen mit diesem Überblick die neuesten Erkenntnisse – aber auch die wichtigen Grundlagen – zu dieser Erkrankung näher zu bringen.

Anna Melissa Schlitter und Kollegen zeigen aus pathologischer Perspektive auf, wie wichtig eine gute und zielführende Diagnostik beim PDAC sein kann. ▶[ab Seite 10](#)

Rickmer Braren und Kollegen vergleichen als radiologische Experten übersichtlich und klar den aktuellen Diagnostikstandard, die Computertomografie (CT), mit der Magnetresonanztomografie (MRT). ▶[ab Seite 16](#)

Eine der wichtigsten und zentralen Fortschritte in der Therapie des PDAC – und auch in der Diagnostik – zeigen uns Hana Algül und Mitarbeiter in ihrem Beitrag auf. Hier wird sehr klar, dass auch in der Behandlung des PDAC ein interdisziplinärer Ansatz von zentraler Bedeutung für die Patienten ist. Auch die rasante Entwicklung der konservativen Therapie-



Prof. Dr. med. Helmut Friess

Direktor, Klinik und Poliklinik für Chirurgie,
Klinikum rechts der Isar der Technischen
Universität München
helmut.friess@tum.de

optionen werden hier verständlich und prägnant zusammengefasst. ▶[ab Seite 22](#)

Natürlich ist die chirurgische Therapie des PDAC weiterhin ein zentraler Pfeiler eines kurativen Therapieansatzes und hat nach wie vor die besten Erfolge vorzuweisen. Jedoch ist auch bei der Operation eine Zusammenarbeit mit den anderen Disziplinen unumgänglich. Ihsan Ekin Demir und Alexander Novotny zeigen in ihrem Artikel klar die Chancen und Risiken der operativen Therapie beim PDAC auf. ▶[ab Seite 27](#)

Unabhängig welche Therapiestrategie für unsere Patienten ausgewählt ist, wird ein Aspekt von vielen unserer Kollegen vergessen oder zumindest stark unterschätzt: Eine begleitende Ernährungstherapie bzw. -screening ist bei Patienten mit PDAC unabhängig vom Tumorstadium der Erkrankung absolut indiziert. Stephan Schorn erläutert im letzten Artikel, wie wichtig ein guter Ernährungsstatus für das Überleben und die Prognose der Patienten sein kann. ▶[ab Seite 31](#)

Zusammengenommen ist es aus meiner Sicht den Autoren sehr gut und informativ gelungen, das Thema PDAC vielseitig zu beleuchten und Sie auf den neuesten Stand upzudaten. Ich wünsche Ihnen daher viel Freude beim Lesen und eine informative sowie kurzweilige Lektüre.

Ihr
Helmut Friess

Schwerpunkt Pankreaskarzinom

Pathologie des PDAC: Übersicht und Neues

Anna Melissa Schlitter, Atsuko Kasajima, Claudia Groß, Björn Konukiewitz und Günter Klöppel – Institut für Pathologie der Technischen Universität München

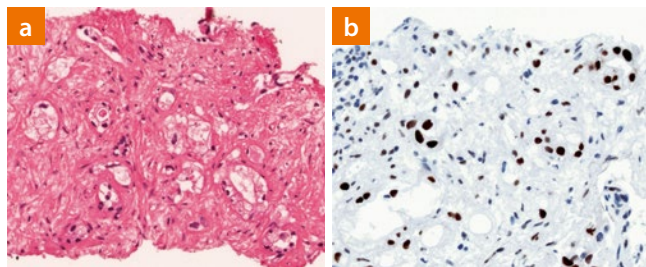
Mit dieser Übersicht erhalten Sie einen kurzen Überblick über den aktuellen Stand und alle wichtigen Aspekte der Pathologie des duktales Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC). Die Übersicht soll alle behandelnden Ärzte in die Lage versetzen, den Pathologiebefund zum PDAC interpretieren zu können.

Tumoren des Pankreas werden durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) nach der aktuellen Klassifikation der Tumoren des Gastrointestinaltraktes [1] in drei Hauptgruppen unterteilt:

1. benigne epitheliale Neoplasien und Vorläuferläsionen,
2. maligne epitheliale Tumoren und
3. pankreatische neuroendokrine Neoplasien (►Tab.1).

90 % aller Pankreasneoplasien bei Erwachsenen sind duktales Adenokarzinome [2], die zur Gruppe der malignen epithelialen Tumoren gehören. Im klinischen Alltag wird häufig die vereinfachte Bezeichnung „Pankreaskarzinom“ verwendet; zur sicheren Abgrenzung zum neuroendokrinen Karzinom des Pankreas (NEC) favorisieren wir jedoch die eindeutigen Bezeichnungen „duktales Pankreaskarzinom (PDAC, „pancreatic ductal adenocarcinoma“)“ bzw. „neuroendokrines Pankreaskarzinom“.

Die histologische Diagnostik erfolgt an Biopsien (►Abb.1a) oder Operationspräparaten vom Primärtumor oder aus Metastasen wie z. B. der Leber. Anhand dieser Biopsien und Präparate wird die Diagnose festgelegt und der Tumor von anderen Pankreasneoplasien oder tumorartigen Läsionen – wie etwa einer Autoimmunpankreatitis (AIP, siehe Differentialdiagnosen) – abgegrenzt. In einem zweiten Schritt wird die anatomische Ausbreitung im Resektat einschließlich des Lymphknotenstatus und der Fernmetastasierung bestimmt und bei neoadjuvanter Therapie das Ausmaß der Tumoregression beurteilt. Des



1 **Mikroskopie des duktales Adenokarzinoms des Pankreas.** Das endoskopische Feinnadelpunktat (EUS-FNP) einer Pankreasläsion zeigt kleine atypische tubuläre Karzinomverbände mit unregelmäßigen Lumina, pleomorphen Zellkernen, desmoplastischer Stromareaktion (a; Hämatoxylin-Eosin-Färbung) und eine nukleäre Überexpression von p53 in der immunhistochemischen Färbung (b) und ermöglicht so die histopathologische Diagnosesicherung eines duktales Adenokarzinoms am äußerst spärlichen Tumorgewebe.

Weiteren werden assoziierte Veränderungen wie das Vorliegen von Vorläuferläsionen (►Tab.1) oder einer begleitenden chronischen Pankreatitis beurteilt.

Makroskopie

Die meisten PDAC (60–70 %) sind im Pankreaskopf lokalisiert, was nahezu immer zu einer Stenose von Gallengang und Pankreasgang führt. Dadurch kommt es zu einem Ikterus und einer mehr oder weniger stark ausgeprägten obstruktiven chronischen Pankreatitis. Das PDAC ist typischerweise ein solider der-

T1 **Einteilung der Pankreasneoplasien, zusammengefasst nach der aktuellen WHO (Weltgesundheitsorganisation)-Klassifikation der Tumoren des Gastrointestinaltraktes [1].**

1. Benigne epitheliale Neoplasien und Vorläuferläsionen

- Azinäre zystische Transformation
- Seröses Zystadenom
- Intraepitheliale Neoplasie
- Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
- Intraduktale onkozytär-papilläre Neoplasie
- Intraduktale tubulopapilläre Neoplasie
- Muzinös-zystische Neoplasie

2. Maligne epitheliale Tumoren des Pankreas

- Duktales Adenokarzinom und Subtypen
 - Adenosquamoses Karzinom
 - Kolloidkarzinom (muzinöses Karzinom)
 - Hepatoïdes Karzinom
 - Medulläres Karzinom
 - Gering-kohäsives Karzinom mit oder ohne Siegelringzellen
 - Undifferenziertes Karzinom
 - Undifferenziertes Karzinom mit osteoklastären Riesenzellen
 - Undifferenziertes Karzinom mit rhabdoiden Zellen
- Azinuszellkarzinom
 - Azinuszell-Zystadenokarzinom
- Pankreatoblastom
- Solid-pseudopapilläre Neoplasie

3. Neuroendokrine Neoplasien

- Nichtfunktioneller neuroendokriner Tumor
- Funktioneller neuroendokriner Tumor
 - Neuroendokriner Tumor, Grad 1
 - Neuroendokriner Tumor, Grad 2
 - Neuroendokriner Tumor, Grad 3
- Neuroendokrines Karzinom
 - Großzelliges neuroendokrines Karzinom
 - Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom
- Gemischt neuroendokrines nichtneuroendokrines Karzinom (MiNEN)

ber Tumor mit weiß-grauer Schnittfläche und unscharfer Abgrenzung vom umgebenden Pankreasgewebe. Die Größe der resezierten PDAC liegt überwiegend zwischen 2 und 3 cm und nur selten unter 1,5 cm [3].

Mikroskopie

Histologisch bestehen PDAC aus tubulären, gangartigen Drüsen, die in ein desmoplastisches Stroma eingebettet sind (►Abb.2a), welches zur charakteristischen derben Konsistenz der Karzinome führt. Die neoplastischen Drüsen können neben der klassischen duktaalen Differenzierung auch andere Wachstumsmuster mit kribriformen (►Abb.2b), papillären oder gyri-formen Strukturen aufweisen [4]. Die Tumorzellen tragen meist nur gering pleomorphe Zellkerne und ein eosinophiles Zytoplasma, das aber gelegentlich auch hell sein kann [5, 6] (►Abb.1 und ►Abb.2). Eine perineurale Invasion findet sich bei der Mehrzahl der duktaalen Adenokarzinome (►Abb.2d). Die meisten PDAC (70–80 %) sind gut bis mäßig differenziert (G1–2). Die deutlich selteneren schlecht differenzierten duktaalen Adenokarzinome (G3) sind durch unterschiedlich geformte, unregelmäßig angeordnete Drüsenstrukturen und solide Zellformationen sowie einzelzelliges Wachstum charakterisiert [4].

Häufig lassen sich neben den invasiven duktaalen Infiltraten auch Vorläuferläsionen des PDAC nachweisen. Die Vorläuferläsionen werden dabei in mikroskopische und makroskopische Läsionen unterteilt. Die Mehrzahl der invasiven duktaalen Adenokarzinome geht aus den mikroskopisch erkennbaren intraepithelialen pankreatischen Neoplasien (PanIN) hervor (> 90 %), möglicherweise auch in Verbindung mit sogenannten atypischen flachen Läsionen (AFL). PanIN werden histologisch anhand ihres Dysplasiegrades in niedriggradige (PanIN-1 und -2) und hochgradige PanIN (PanIN-3) unterteilt [7]. Mit der Zunahme des Dysplasiegrades zeigt sich eine Akkumulation der

typischen Genveränderungen des duktaalen Adenokarzinoms (KRAS, TP53 etc.) im Sinne einer Adenom-Karzinom-Sequenz.

AFL sind erst kürzlich beschriebene, ebenfalls ausschließlich mikroskopisch erkennbare intraduktale Läsionen, die bei transgenen KRAS-Mäusen als Ausgangspunkte für PDAC identifiziert wurden. Auch bei Patienten mit familiärem Pankreaskarzinomrisiko wurden diese beschrieben und spielen möglicherweise auch in der Entwicklung der sporadischen PDAC eine Rolle [8, 9].

Weitere, jeweils makroskopisch erkennbare Vorläuferläsionen des PDAC sind die intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN), intraduktale tubulopapilläre Neoplasien (ITPN) sowie muzinös-zystischen Neoplasien (MCN), welche im Gegensatz zu den intraduktalen Neoplasien außerhalb des Gangsystem entstehen [10]. IPMN sind dabei die häufigsten der makroskopisch erkennbaren Vorläuferläsionen und oftmals Zufallsbefunde in der Bildgebung. Histologisch zeichnen sie sich durch primär intraduktal in den Nebengängen und/oder im Hauptgang des Pankreas wachsende, papilläre und schleimbildende Epithelproliferate aus, die histologisch nach dem vorliegenden Wachstumsmuster in weitere Subtypen unterteilt werden können (gastrointestinaler, intestinaler und pankreato-biliärer Subtyp) [11]. IPMN vom onkozytären Subtyp werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation nun als eigene Entität geführt und als intraduktale onkozytär-papilläre Neoplasie (IOPN) bezeichnet [1].

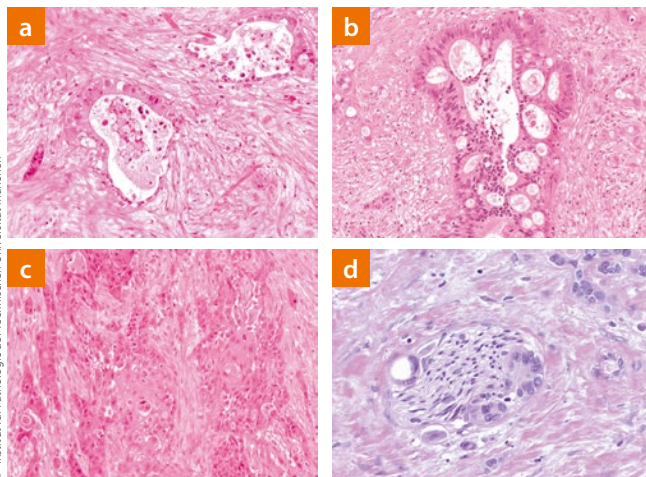
Vom klassischen duktaalen Adenokarzinom werden histologische Varianten/Subtypen abgegrenzt, u. a. das adenosquamöse Karzinom (►Abb.3c), das Kolloidkarzinom und das sogenannte undifferenzierte Karzinom (weitere Varianten siehe ►Tab.1). Diese Varianten sind zwar selten und machen nur 3–4 % der exokrinen Pankreasneoplasien aus, unterscheiden sich jedoch nicht nur morphologisch, sondern auch klinisch prognostisch deutlich von den klassischen duktaalen Adenokarzinomen. So zeigt insbesondere das Kolloidkarzinom (welches nahezu immer mit einer Vorläuferläsion vom Typ einer IPMN assoziiert ist) eine deutlich bessere Prognose mit einer Rate für das 5-Jahres-Überleben von > 55 % [12] und einem medianen Überleben von > 64 Monaten [4]. Adenosquamöse Karzinome weisen dagegen eine extrem schlechte Prognose mit einem medianen Überleben zwischen 4–9 Monaten auf [1, 4].

Immunhistochemisches Profil

Immunhistochemisch exprimiert das PDAC zahlreiche Marker (vor allem CK7, CK18, MUC1, MUC5AC, CEA und CA19-9), wobei allerdings keiner der Marker spezifisch ist. Eine abnormale Expression von p53 (►Abb.1b) als Surrogatmarker für die häufigen Mutationen im TP53-Gen ist bei ca. 80 % der duktaalen Adenokarzinome zu beobachten und kann im Einzelfall bei der Unterscheidung zwischen reaktiv-veränderten Pankreas-Duktuli und gut differenzierten Adenokarzinomen hilfreich sein.

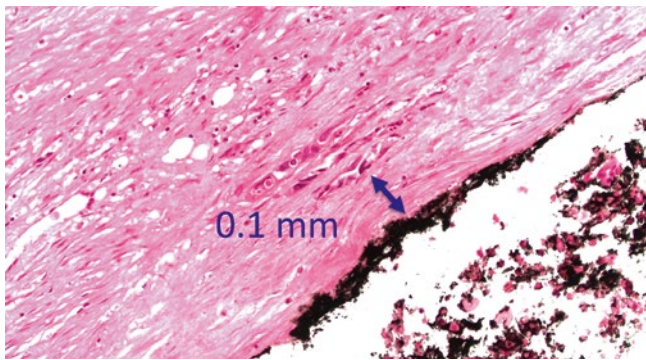
Da bislang kein spezifischer Marker für das PDAC existiert, kann kein sicherer Herkunftsnachweis an Metastasengewebe geführt, sondern nur unter Berücksichtigung des histologischen Bildes und des klinischen Befundes eine Vermutung zur Primärlokalisation ausgesprochen werden.

Das PDAC ist jedoch durch immunhistochemische Marker gut abgrenzbar von anderen soliden Pankreastumoren wie Azinuszellkarzinomen (Expression von Trypsin), neuroendokrinen Pankreasneoplasien (Expression von Synaptophysin und Chromogranin) und solid-pseudopapillären Neoplasien (nukleäre Expression von β -Catenin).



© Institut für Pathologie der Technischen Universität München

2 Mikroskopie des duktaalen Adenokarzinoms an verschiedenen Operationsresektaten (alle Hämatoxylin-Eosin-gefärbt). Infiltrate eines gut differenzierten Adenokarzinoms (G1) mit atypischen gut erkennbaren glandulären Infiltraten mit umgebender desmoplastischer Stroma-reaktion (a). Beispiel eines duktaalen Adenokarzinoms mit kribri-formem Wachstumsmuster (b). Infiltrate eines adenosquamösen Karzinoms, einer Variante des duktaalen Adenokarzinoms des Pankreas mit schlechter Prognose mit teils glandulärer, teils plattenepithelialer Differenzierung (c). Perineuralscheideninvasion (Pn1) (d).



© Institut für Pathologie der Technischen Universität München

3 Bestimmung des Resektionsstatus eines partiellen Duodenopankreatektomiepräparates nach Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie. Nach standardisierter Aufarbeitung und Tuschemarkierung der zirkumferenten Absetzungsränder und -flächen zeigen sich am dorsalen Absetzungsrand (hier mit schwarzer Tusche markiert) längliche duktale Karzinominfiltrate, die bis $< 0,1$ mm an den Absetzungsrand reichen, es liegt somit der Resektionsstatus „R0, CRM-positiv/R0 narrow“ vor. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Differentialdiagnosen

Die wichtigste Differentialdiagnose des PDAC ist eine chronische Pankreatitis, da das PDAC – wie die chronische Pankreatitis – durch eine deutliche Fibrose des Parenchyms charakterisiert ist. Auch können beide Erkrankungen mit ähnlichen Veränderungen kleiner Gangstrukturen einhergehen. Im Gegensatz zum Karzinom jedoch ist eine chronische Pankreatitis, vor allem wenn sie durch Alkohol bedingt ist, von Pseudozysten begleitet und meist ein eher diffuser als fokaler Prozess. Eine Ausnahme stellt die Autoimmunpankreatitis (AIP) dar. Die AIP ist eine Sonderform der chronischen Pankreatitis aus dem Formenkreis der IgG4-assoziierten Erkrankungen, die oft makroskopisch tumorartig im Pankreaskopf imponiert [13]. Weitere Differentialdiagnosen umfassen alle epithelialen und neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas (►Tab.1), insbesondere die IPMN, Azinuszellkarzinome, neuroendokrine Neoplasien sowie Karzinome angrenzender Organe, insbesondere Papillenkarzinome und extrahepatische Gallengangskarzinome.

Da immunhistochemisch und histomorphologisch eine Unterscheidung zwischen PDAC einerseits und Gallengangskarzinomen und Papillenkarzinomen vom pankreato-biliären Typ andererseits kaum möglich ist, erfordert die differentialdiagnostische Abgrenzung bei diesen Entitäten eine Kenntnis der genauen Tumorklassifikation in der Papilla Vateri und/oder dem distalen Gallengang.

TNM-Klassifikation und Resektionsstatus

Die histopathologische Aufarbeitung der Operationsresektate – meistens Pankreaskopf- und seltener Pankreaslinksresektate – beinhaltet: die histopathologische Diagnose einschließlich Graduierung (G1–3), die Tumorausdehnung (T-Kategorie), den Status regionärer Lymphknoten (N-Kategorie) und ggf. die Beurteilung von Fernmetastasen (M-Kategorie), die Gefäß- und Perineuralscheideninvasion sowie eine Aussage zur Vollständigkeit der Resektion (Resektionsstatus). Das pathologische Staging des duktales Adenokarzinoms erfolgt nach der 2017 aktualisierten TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control; 8. Auflage). Es basiert u. a. auf der am Resektat ermittelten Tumorgroße [14].

Eine standardisierte Aufarbeitung der anatomisch komplexen Operationsresektate mit Tuschemarkierung der zirkumferenten Absetzungsflächen und -ränder ist dabei eine wichtige Voraussetzung zur korrekten Erfassung des Resektionsstatus und zur prognostischen Aussagekraft dieses Parameters [15, 16, 17].

Nach den offiziellen, international verbindlichen UICC-Kriterien wird bei unmittelbar tumorfreien Resektionsrändern von einer vollständigen Resektion gesprochen (R0), während ein Tumorzellnachweis am Resektionsrand als R1-Situation bezeichnet wird. Um der besonderen Situation der duktales Adenokarzinome des Pankreas mit ausgeprägter desmoplastischer Stromareaktion und diskontinuierlicher Tumorzellausbreitung gerecht zu werden, wird nach den aktuellen S3-Leitlinien des exokrinen Pankreaskarzinoms [18] die ergänzende Anwendung des CRM-Konzeptes (Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrandes) empfohlen. In Analogie zum Rektumkarzinom wird ein Sicherheitsabstand von ≤ 1 mm als „CRM-positiv“ bezeichnet (►Abb.3), während ein Abstand von > 1 mm als „CRM-negativ“ bezeichnet wird.

Regressionsgrading nach Neoadjuvanz

Die neoadjuvante Therapie des duktales Adenokarzinoms gewinnt in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenen, primär nicht oder borderline-resektabel erscheinenden Tumoren. Die histopathologische Begutachtung des Regressionsgrades beinhaltet dabei eine Abschätzung der residuellen Karzinomreste in Prozent, bezogen auf das gesamte Tumorgewebe. Allerdings existiert bisher kein etabliertes, einheitliches Protokoll. Dies liegt möglicherweise auch daran, dass es beim PDAC besonders schwierig ist, eine Fibrose oder zytopathische Effekte – normalerweise Kriterien einer Tumorregression bei gastrointestinalen Karzinomen – als Effekte eines Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie einzuordnen. Eine therapieassoziierte Fibrose durch Tumorregression ist konventionell-histologisch praktisch nicht sicher von einer desmoplastischen Reaktion zu unterscheiden, die beim PDAC ausgeprägt sein kann. Hinzu kommt, dass Patienten mit PDAC durch Obstruktion des Hauptganges häufig eine obstruktive Pankreatitis entwickeln, die ihrerseits mit einer Fibrose einhergeht. Dennoch konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von weniger als 5 % Residualtumor nach neoadjuvanter Therapie mit einem verbesserten krankheitsfreien und Gesamtüberleben assoziiert ist [19, 20, 21, 22]. Im histopathologischen Befundbericht werden bei Zustand nach neoadjuvanter Therapie die pTNM-Kategorien durch das Präfix „y“ gekennzeichnet, so liegt z. B. bei vollständiger Regression die Kategorie „ypT0“ vor.

Molekulares Profil

Die Mehrzahl der PDAC weist Mutationen in den vier Treibergenen KRAS, SMAD, TP53 und CDKN2A/p16 auf. Führend sind dabei KRAS-Mutationen (meist G12V oder G12D), die in 80–90 % der Fälle mit modernen Gensequenzierungen nachgewiesen werden können. Ergebnisse aus aktuellen Studien weisen dabei auf eine bessere Prognose in der kleinen Gruppe von Patienten mit PDAC mit intaktem KRAS-Gen (KRAS-WT) hin [4, 23]. Kürzlich wurden erstmals in zwei unabhängigen Studien rekurrente NRG1-Fusionen bei KRAS-WT-Patienten mit PDAC beschrieben und von Erfolgen einer zielgerichteten Therapie gegen den ERBB-Signalweg bei diesen Patienten berichtet [24, 25].

Befunde aus zahlreichen genetischen Studien haben in den letzten Jahren zu einem detaillierten Verständnis der molekularen Pankreaskarzinogenese geführt – und zentrale Signalwege herausgestellt, die in den meisten Karzinomen verändert sind [26]. Des Weiteren wurden in aktuellen Studien u. a. auf Transkriptomebene distinkte molekulare Subtypen identifiziert, die sich hinsichtlich Klinik und therapeutischer Beeinflussbarkeit unterscheiden [27, 28, 29, 30, 31]. Basierend auf den molekularen Subtypen von Eric A. Collisson und Kollegen wurden zwei immunhistochemische Biomarker (HNF1A und KRT81) zur Stratifizierung beschrieben, die eine einfache, schnelle und kostengünstige Einteilung in prognostisch relevante Subtypen ermöglichen [32, 33]. Es ist abzuwarten, ob die molekularpathologische Bestimmung des KRAS-Status sowie die immunhistochemische Subtypenstratifizierung in Zukunft integraler Teil des histopathologischen Befundberichtes werden könnte.

Zusammenfassung

Das PDAC ist bei weitem der häufigste und gefährlichste Tumor des Pankreas. Er wird zumeist erst entdeckt, wenn er bereits fortgeschritten ist und metastasiert hat. Morphologisch ist das PDAC durch sein häufiges Auftreten im Pankreaskopf und sein desmoplastisches Stroma charakterisiert. Weiterhin besitzt dieses Karzinom ein typisches molekulares Profil mit rekurrenten Mutationen in den vier Treibergenen KRAS, SMAD, TP53 und CDKN2A/p16. Die histologische Diagnostik dient der Diagnosesicherung und Abgrenzung von anderen Pankreasneoplasien oder tumorartigen Läsionen sowie der Beurteilung der anatomischen Ausbreitung im Resektat, einschließlich Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung. Trotz der großen Fortschritte auf molekularem Gebiet und der morphologischen Charakterisierung von Vorläuferläsionen sind alle therapeutischen Maßnahmen bislang nicht in der Lage, den Tumor effektiv und dauerhaft kurativ anzugehen.

Literatur

- Hruban RH et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma. In: Board TWCotE (ed) WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 2019. IARC Press: Lyon; 322-332
- Fitzgerald TL et al. Changing incidence of pancreatic neoplasms: a 16-year review of statewide tumor registry. *Pancreas*. 2008;37(2):134-8
- He J et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)*. 2014;16(1):83-90
- Schlitter AM et al. Molecular, morphological and survival analysis of 177 resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs): Identification of prognostic subtypes. *Sci Rep*. 2017;7:41064
- Adsay V et al. Foamy gland pattern of pancreatic ductal adenocarcinoma: a deceptively benign-appearing variant. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(4):493-504
- Lüttges J et al. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol*. 2000;191(2):154-61
- Basturk O et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1730-41
- Aichler M et al. Origin of pancreatic ductal adenocarcinoma from atypical flat lesions: a comparative study in transgenic mice and human tissues. *J Pathol*. 2012;226(5):723-34
- Esposito I et al. [New insights into the origin of pancreatic cancer. Role of atypical flat lesions in pancreatic carcinogenesis]. *Pathologe*. 2012;33 Suppl 2:189-93
- Klöppel G et al. Intraductal neoplasms of the pancreas. *Semin Diagn Pathol*. 2014;31(6):452-66
- Schlitter AM et al. [Intraductal papillary neoplasms of the bile duct (IPNB). Diagnostic criteria, carcinogenesis and differential diagnostics]. *Pathologe*. 2013;34 Suppl 2:235-40
- Adsay NV et al. Pathogenesis of colloid (pure mucinous) carcinoma of exocrine organs: Coupling of gel-forming mucin (MUC2) production with altered cell polarity and abnormal cell-stroma interaction may be the key factor in the morphogenesis and indolent behavior of colloid carcinoma in the breast and pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(5):571-8
- Chintanaboina J et al. Autoimmune Pancreatitis: A Diagnostic Challenge for the Clinician. *South Med J*. 2015;108(9):579-89
- Brierley JD et al. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 2017. John Wiley & Sons: Hoboken
- Demir IE et al. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2018;268(6):1058-68
- Esposito I et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1651-60
- Schlitter AM, Esposito I. Definition of microscopic tumor clearance (r0) in pancreatic cancer resections. *Cancers (Basel)*. 2010;2(4):2001-10
- Seufferlein T et al. [S3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Z Gastroenterol*. 2013;51(12):1395-440
- Chatterjee D et al. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer*. 2012;118(12):3182-90
- Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:50
- Verbeke C et al. Pathology assessment of pancreatic cancer following neoadjuvant treatment: Time to move on. *Pancreatol*. 2018;18(5):467-76
- Zhao Q et al. Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis. *Ann Diagn Pathol*. 2012;16(1):29-37
- Sinn BV et al. KRAS mutations in codon 12 or 13 are associated with worse prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2014;43(4):578-83
- Heining C et al. NRG1 Fusions in KRAS Wild-Type Pancreatic Cancer. *Cancer Discov*. 2018;8(9):1087-95
- Jones MR et al. NRG1 Gene Fusions Are Recurrent, Clinically Actionable Gene Rearrangements in KRAS Wild-Type Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(15):4674-81
- Jones S et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*. 2008;321(5897):1801-6
- Bailey P et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52
- Collisson EA et al. Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(4):207-20
- Collisson EA et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med*. 2011;17(4):500-3
- Moffitt RA et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet*. 2015;47(10):1168-78
- Waddell N et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015;518(7540):495-501
- Muckenhuber A et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Subtyping Using the Biomarkers Hepatocyte Nuclear Factor-1A and Cytokeratin-81 Correlates with Outcome and Treatment Response. *Clin Cancer Res*. 2018;24(2):351-9
- Noll EM et al. CYP3A5 mediates basal and acquired therapy resistance in different subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Med*. 2016;22(3):278-87

Korrespondenzautorin:
PD Dr. med. Anna Melissa Schlitter

Institut für Pathologie der TU München
Trogerstr. 18, 81675 München
melissa.schlitter@tum.de

Schwerpunkt Pankreaskarzinom

Schnittbilddiagnostik beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Fabian Lohöfer, Georgios Kaissis, Rickmer Braren – Radiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Die Schnittbildgebung ist für die Diagnostik, Therapieplanung und Verlaufskontrolle des Pankreaskarzinoms von entscheidender Bedeutung. Computer- und Magnetresonanztomografie sind dabei keine Alternativen, sondern Techniken die ergänzend einzusetzen sind. Lesen Sie in der folgenden Übersicht, wann welche Modalität zum Einsatz kommen sollte und worauf dabei zu achten ist.

Das pankreatische duktales Adenokarzinom ist die häufigste exokrine maligne Neoplasie der Bauchspeicheldrüse [32]. Der Stellenwert der bildgebenden Verfahren beim Pankreaskarzinom ergibt sich ganz wesentlich aus zwei Aspekten:

- ▶ Einerseits spielt die Bildgebung eine entscheidende Rolle im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik, die unter anderem maßgeblich die Entscheidung für oder gegen eine kurativ intendierte Therapie – d. h. Resektion – beeinflusst.
- ▶ Andererseits hat die Bildgebung eine wichtige Bedeutung bei der Evaluation und der Verlaufskontrolle von Läsionen mit malignem Potenzial, z. B. von intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN). Hier zielt die Bildgebung auf die Differenzialdiagnose bzw. die frühe Detektion etwaiger invasiver Karzinome.

Letztlich ist auch die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu malignen Läsionen endokrinen Ursprungs (neuroendokrinen Neoplasien) und benignen Läsionen (z. B. serösen Zystadenomen) eine wichtige Anforderung, die an die moderne bildgebende Diagnostik gestellt wird.

Ausbreitungsdiagnostik und Staging

In der zuletzt 2013 aktualisierten und zurzeit in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie [3] wird zur Beurteilung der lokalen Tumorsektabilität die Multidetektor-Computertomografie (CT) sowie die Endosonografie empfohlen. Dabei wird zur systemischen Ausbreitungsdiagnostik lediglich die Abdomensonografie als obligat beschrieben; die CT soll nur bei fehlendem sonografischen Nachweis einer systemischen Ausbreitung oder im Rahmen von Studien ergänzend eingesetzt werden. Hinsichtlich einer intrathorakalen Ausbreitung wird lediglich die konventionelle Thoraxradiografie zum Tumorstaging empfohlen. Die Magnetresonanztomografie (MRT) gilt hingegen bei der Frage nach der systemischen Tumorausbreitung als fakultativ, ebenso die CT-Untersuchung des Thorax.

Hinsichtlich der Beurteilung des Primärtumors stellt die CT weiterhin die Methode der Wahl dar. Gemäß aktuellen Metaanalysen liegen Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit für die Detektion von Pankreaskarzinomen bei 90 % (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 87–93), 87 % (95 %-KI 79–93) und 89 % (95 %-KI 85–93) [30].

Hinsichtlich der Ausbreitungsdiagnostik sollten jedoch – mit Blick auf das Alter der Leitlinie und die Wichtigkeit des exakten Stagings für die Therapieentscheidung – die Aktualität und Zweckmäßigkeit der aktuellen Empfehlungen überdacht werden. Die MRT mit Kontrastmittel und der Einsatz diffusionsgewichteter Sequenzen kann einen erheblichen Zugewinn an Sensitivität leisten [11, 12, 28]; das gilt insbesondere, wenn man die geringere Sensitivität der CT in der Detektion kleiner Lebermetastasen [18] und die begrenzte Standardisierung bzw. die Untersucherabhängigkeit der Sonografie berücksichtigt. Gerade diffusionsgewichtete MRT-Sequenzen weisen bei der Entdeckung von kleinen Lebermetastasen eine sehr hohe Sensitivität auf: Bei etwa 10 % der Patienten, bei denen mittels CT keine hepatische Metastasierung und ein lokal potenziell resektabler Befund festgestellt wurde, zeigte die MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen Lebermetastasen [20].

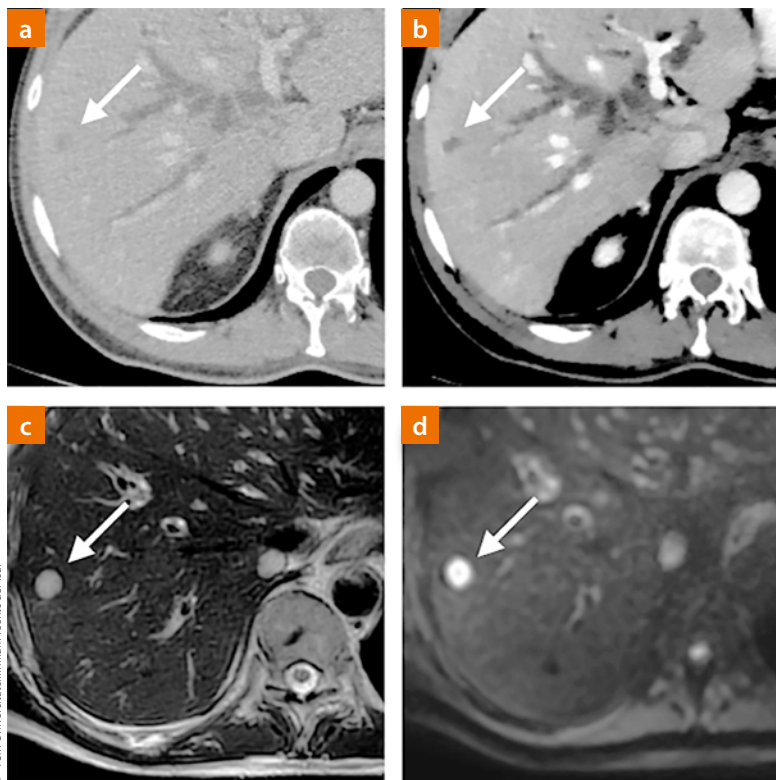
Zudem lässt sich mit neueren Verfahren wie der multienergetischen CT (z. B. Dual Energy oder Dual Layer) sowohl die Erkennbarkeit des Primärtumors als auch die Detektion von Lebermetastasen verbessern [8, 17, 23, 26] (►Abb. 1).

Auch die intrathorakale Ausbreitungsdiagnostik sollte aufgrund der deutlich höheren Sensitivität standardmäßig mittels CT erfolgen. So gibt es etwa aus Einzelfällen Hinweise auf ein verbessertes Gesamtüberleben bei primär pulmonal metastasierten Patienten (was womöglich an subklonalen Mutationen liegt) [6]. Weil die Bedeutung von individualisierten Therapieansätzen steigt, könnte also die Identifikation pulmonal metastasierter Patienten in Zukunft die individualisierte Behandlungsentscheidungsfindung erleichtern.

Für die Positronenemissionstomografie (PET) unter Verwendung von 18F-Fluorodesoxyglucose (18F-FDG) wurde bisher kein Potenzial für die Vorhersage des klinischen Verlaufs gezeigt, auch nicht für die Detektion von Metastasen. Diese Beobachtungen müssen jedoch einer weiteren prospektiven klinischen Evaluation unterzogen werden [24, 29].

Chirurgische Entscheidungsfindung und Resektabilität

In der aktuellen S3-Leitlinie wird der Gefäßbeteiligung beim Pankreaskarzinom eine zentrale Rolle bei der Entscheidung für oder gegen eine Resektion beigemessen. Konkret werden als Kri-



1 Hepatische Metastase eines Pankreastumors (Pfeil); im Vergleich zur konventionellen Computertomografie (CT) (a) zeigt sich eine verbesserte Abgrenzbarkeit in den monoenergetischen Bildern eines Dual-Layer-Spektral-Computertomogramms (b); in der Magenresonanztomografie (MRT) zeigt sich eine noch bessere Abgrenzbarkeit der Metastase in der T2-gewichteten Sequenz (c) und der diffusionsgewichteten Sequenz mit einem b-Wert von 600 (d).

terien einer Gefäßinfiltration angesehen, die eine Resektion verhindern:

- Kontakt zu arteriellen Blutleitern im Ausmaß von $> 180^\circ$ des Gefäßumfangs oder
- ein langstreckiger, chirurgisch nicht rekonstruierbarer venöser Kontakt.

In den zuletzt 2014 aktualisierten Empfehlungen der Society of Abdominal Radiology und in denen der American Pancreatic Association [1] werden ebenso die standardisierte Auswertung der Gefäßbeteiligung empfohlen und ähnliche Kriterien hinsichtlich der Resektabilität definiert.

In neueren Studien und Metaanalysen wurden im Hinblick auf die zunehmende Wichtigkeit neoadjuvanter Therapieverfahren sowie mit Blick auf operationstechnische Innovationen präzisere Kriterien für die Resektabilität definiert [10, 22, 25, 31]. Damit werden an die Bildgebung deutlich höhere Anforderungen gestellt; sowohl, was die technische Darstellung, als auch, was die radiologische Interpretation betrifft. Das bedeutet unter anderem:

- Die Bildgebung sollte mittels dünn-schichtiger, (gekrümmt) multiplanar reformatierter Aufnahmen sowohl in arterieller als auch in venöser Phase erfolgen.
- Es sollen standardisierte Befundvorlagen inklusive der Beurteilung etwaiger vaskulärer Normvarianten zum Einsatz kommen.
- Es müssen aussagekräftige bildmorphologische Kriterien für die Gefäßinfiltration definiert werden. Beispielsweise erlaubt die dünn-schichtige multiplanare Reformation über die Abschätzung des Kontaktwinkels zwischen Tumor und Gefäß hinaus die Beurteilung der vaskulären Konturirregularität; für diese Konturirregularität wurde zum Beispiel im Bereich

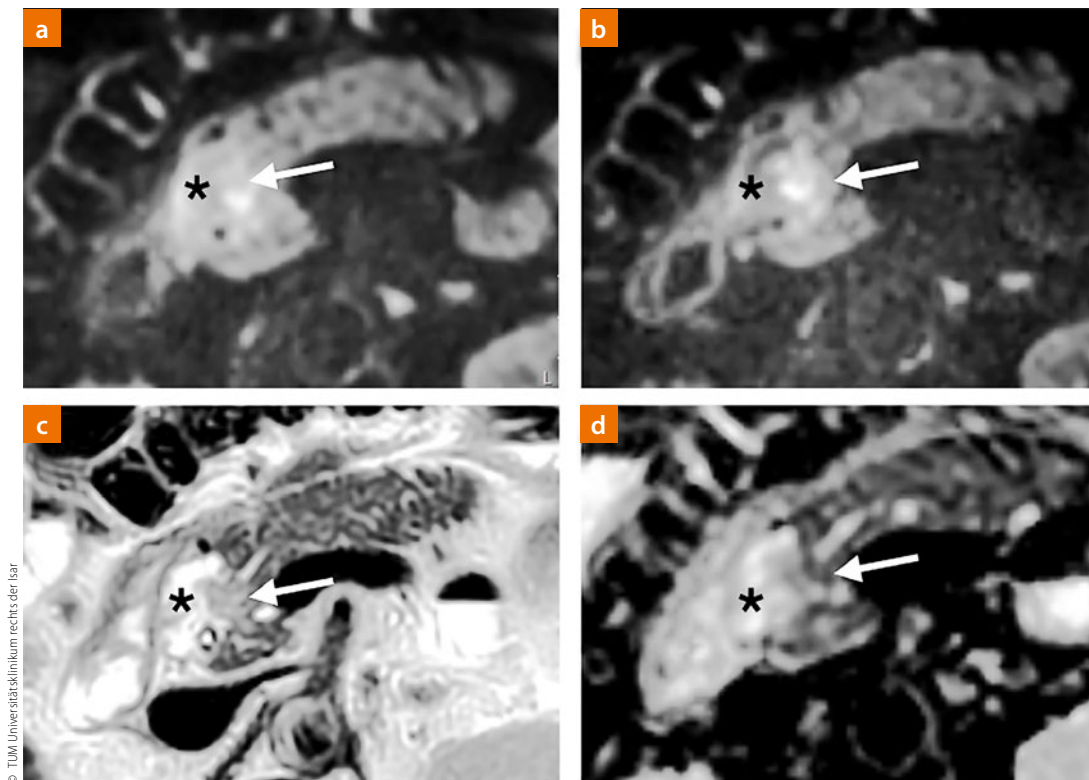
der Pfortader bzw. im Bereich des venösen Konfluenz ein hoher prädiktiver Wert für eine histopathologische Tumordinfiltration der Venenwand gezeigt [15].

- Aber: Grundsätzlich müssen etwaige Kategorisierungen bezüglich einer Resektabilität kritisch betrachtet werden, da sie nicht auf der Basis der individuellen Tumorbiologie getroffen werden.
- Und: Neoadjuvante Therapiekonzepte, welche insbesondere im sogenannten „Borderline-Stadium“ Anwendung finden, stellen die bildgebende Diagnostik vor neue Herausforderungen mit Blick auf die Beurteilung der verbliebenen Tumormatrix oder etwaiger Rezidivbefunde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass – aufgrund von Verfügbarkeit und Kosteneffektivität [21] – die CT sowohl zur Ausbreitungsdiagnostik als auch zum systemischen Staging als Methode der ersten Wahl gelten sollte. Die 3-Tesla-MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen stellt ein äußerst sensitives Verfahren zum Ausschluss einer hepatischen Metastasierung dar. Es ist absehbar, dass diese Empfehlungen in die überarbeitete Version der S3-Leitlinie integriert werden.

Früherkennung des Pankreaskarzinoms

Bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von IPMN ist es wichtig, Risikozeichen oder bereits entstandene, kleine Karzinome frühzeitig und mit hoher Sensitivität zu detektieren. Dies ist die Aufgabe der multiparametrischen MRT. Es ist bewiesen, dass gerade die hochaufgelöste Diffusionsbildgebung eine sehr hohe Sensitivität bei der Detektion kleiner Tumoren besitzt [19, 27]. Deshalb sollte diese, wenn möglich, bei allen Patienten durchgeführt werden, um auch kleine Befunde rechtzeitig zu entdecken (►Abb. 2).



2 Pankreaskarzinom (Pfeil) auf dem Boden einer intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasie des Pankreas (IPMN) (*); Diffusionsgewichtete Sequenz mit b-Werten von 600 (A) und 1.000 (B); ADC („apparent diffusion coefficient“)-Map (D) und T2-gewichtete Sequenz (C); erst im b1.000-Bild (B) lässt sich das Pankreaskarzinom exakt von der IPMN differenzieren.

Hierbei soll insbesondere die Rolle der Hochfeld-MRT des Abdomens hervorgehoben werden. Die deutlich gestiegene Verfügbarkeit von 3-Tesla-Tomografen sowie die deutlichen Fortschritte hinsichtlich Akquisitionsgeschwindigkeit und Bildqualität in der Abdominalbildgebung ermöglichen nun auch umfangreichere Protokolle mit höherer Auflösung und geringerer Schichtdicke – und das in einem vertretbaren zeitlichen Rahmen [7] und bei Patienten mit eingeschränkter Kooperationsfähigkeit, z. B. aufgrund einer Dyspnoe.

Insgesamt sollte das MRT-Protokoll des Pankreas folgende Sequenzen beinhalten:

- ▶ hochaufgelöste T2-gewichtete Aufnahmen in axialer und koronarer Schichtführung,
- ▶ DWI („diffusion-weighted magnetic resonance imaging“) in axialer Schichtführung (möglichst mit hoher Auflösung und hohen b-Werten [bis b1000]),
- ▶ hochaufgelöste 3D-MRCP („magnetic resonance cholangiopancreatography“),
- ▶ Kontrastmitteldynamik (T1-FS [„fatsat“, fettunterdrückt]).

Ausblick: Bildgebung für die individualisierte Therapie

Es ist zu erwarten, dass die Rolle der Bildgebung für die Therapieplanung mit dem wachsenden Einsatz neoadjuvanter Chemotherapieregime [9] auch beim resektablen Pankreaskarzinom für die Selektion relevanter Patientenpopulationen weiter steigen wird.

Auch für die Evaluation des Therapieansprechens unter adjuvanter oder palliativer Chemotherapie stellen sich durch die zunehmende Anwendung differenzieller Therapieverfahren größere Anforderungen an die Verlaufsbildgebung (vgl. FOLFIRINOX [5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan/Oxaliplatin]

vs. Gemcitabin/Paclitaxel [5]). Durch die Entwicklungen im Bereich der Präzisionsgenomik haben sich darüber hinaus innerhalb der letzten Jahre therapierelevante molekulare Tumorsubtypen herauskristallisiert [4], die potenzielle Ziele für eine individualisierte Therapie darstellen [2, 16]. Aktuelle Entwicklungen im Bereich Radiomics, also jener Sparte der künstlichen Intelligenz die sich mit der computergestützten Bildgebungsanalyse befasst, konnten erste Erfolge in der nicht-invasiven Identifikation von molekularen Subtypen sowie in der Voraussage des Gesamtüberlebens verzeichnen [13, 14]. Für einen weiterreichenden Einsatz solcher Verfahren ist eine standardisierte, hochqualitative Bildgebung unerlässlich.

Fazit

Das Pankreaskarzinom ist eine komplexe und relativ seltene Tumorentität und sollte in spezialisierten Zentren durch interdisziplinäre Teams behandelt werden. Die Qualität der bildgebenden Diagnostik ist entscheidend für die Therapieauswahl und den weiteren Verlauf. Deshalb sollte die Bildgebung möglichst an Standorten mit notwendiger Expertise und adäquater technischer Infrastruktur erfolgen, um strahlenintensive und kostenaufwändige Doppeluntersuchungen zu vermeiden. Hierzu gehören auch die Standardisierung der Akquisition und die Befundung durch erfahrene Abdominalradiologen.

Bei der Auswahl der Bildgebungsmodalität handelt es sich nicht um eine Entweder-oder-Fragestellung; CT und MRT ergänzen sich und sollten im Rahmen der Diagnostik gezielt angewendet werden:

- ▶ Die Rolle der CT liegt in der Beurteilung der Lagebeziehung des Tumors zu den relevanten Blutleitern und stellt die Basis für die Entscheidung hinsichtlich der lokalen Resektabilität dar. Außerdem ist die CT essenziell für die systemische Aus-

breitungsdiagnostik, vor allem auch hinsichtlich der Frage nach pulmonalen Metastasen.

- Die Stärke der MRT liegt bei der Frage nach einer hepatischen Metastasierung, für die sie die höchste Sensitivität besitzt. Ferner spielt die MRT eine wichtige Rolle bei der Detektion kleiner Tumoren und bei der Differenzialdiagnose und Verlaufsbeurteilung unklarer Pankreasläsionen.

Literatur

1. Al-Hawary MM et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology*. 2014;146(1):291-304.e1
2. Aung KL et al. Genomics-Driven Precision Medicine for Advanced Pancreatic Cancer: Early Results from the COMPASS Trial. *Clin Cancer Res*. 2018;24(6):1344-1354
3. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>
4. Collisson EA et al. Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(4):207-20
5. Conroy T et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-406
6. Deeb A et al. Pulmonary metastases in pancreatic cancer, is there a survival influence? *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(3):E48-51
7. Feng L et al. Compressed sensing for body MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(4):966-87
8. George E et al. Dual energy CT applications in pancreatic pathologies. *Br J Radiol*. 2017;90(1080):20170411
9. <https://www.ascopost.com/issues/february-25-2019/emerging-role-for-neoadjuvant-treatment-of-resectable-pancreatic-cancer/>
10. Isaji S et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol*. 2018;18(1):2-11
11. Ito T et al. The diagnostic advantage of EOB-MR imaging over CT in the detection of liver metastasis in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2017;17(3):451-6
12. Jeon SK et al. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. *Eur Radiol*. 2018;28(8):3484-93
13. Kaissis G et al. A prospectively validated machine learning model for the prediction of survival and tumor subtype in pancreatic ductal adenocarcinoma. *bioRxiv*. 2019; <https://doi.org/10.1101/643809>
14. Kaissis G et al. A machine learning algorithm predicts molecular subtypes in pancreatic ductal adenocarcinoma with differential response to gemcitabine-based versus FOLFIRINOX chemotherapy. *PLoS One*. 2019;14(10):e0218642
15. Kaissis GA et al. Borderline-resectable pancreatic adenocarcinoma: Contour irregularity of the venous confluence in pre-operative computed tomography predicts histopathological infiltration. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208717
16. Kindler HL et al. POLO: A randomized phase III trial of olaparib tablets in patients with metastatic pancreatic cancer (mPC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) who have not progressed following first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(15_suppl):Abstr TPS4149
17. Klauss M et al. Dual-energy perfusion-CT of pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Radiol*. 2013;82(2):208-14
18. Ko Y et al. Limited detection of small (≤ 10 mm) colorectal liver metastasis at preoperative CT in patients undergoing liver resection. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189797
19. Ma C et al. High resolution diffusion weighted magnetic resonance imaging of the pancreas using reduced field of view single-shot echo-planar imaging at 3 T. *Magn Reson Imaging*. 2014;32(2):125-31
20. Marion-Audibert AM et al. Routine MRI With DWI Sequences to Detect Liver Metastases in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Ductal Carcinoma and Normal Liver CT: A Prospective Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(5):W217-W225
21. McMahon PM et al. Pancreatic cancer: cost-effectiveness of imaging technologies for assessing resectability. *Radiology*. 2001;221(1):93-106
22. Michelakos T et al. Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX. *Ann Surg*. 2019;269(4):733-40
23. Nagayama Y et al. Dual-layer spectral CT improves image quality of multiphase pancreas CT in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2019; <https://www.doi.org/10.1007/s00330-019-06337-y>
24. Nishiyama Y et al. Contribution of whole body FDG-PET to the detection of distant metastasis in pancreatic cancer. *Ann Nucl Med*. 2005;19(6):491-7
25. Peng JS et al. Pathologic tumor response to neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019;18(4):373-8
26. Quiney B et al. Dual-energy CT increases reader confidence in the detection and diagnosis of hypoattenuating pancreatic lesions. *Abdom Imaging*. 2015;40(4):859-64
27. Riffel P et al. Zoomed EPI-DWI of the pancreas using two-dimensional spatially-selective radiofrequency excitation pulses. *PLoS One*. 2014;9(3):e89468
28. Riviere DM et al. Improving preoperative detection of synchronous liver metastases in pancreatic cancer with combined contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(5):1756-65
29. Sato M et al. Usefulness of FDG-PET/CT in the detection of pancreatic metastases from lung cancer. *Ann Nucl Med*. 2009;23(1):49-57
30. Toft J et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol*. 2017;92:17-23
31. Versteijne E et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2018;105(8):946-58
32. Stewart BW, Wild CP (Hrsg.), International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon: IARC Press; 2014

Korrespondenzautor: PD Dr. med. Rickmer Braren

Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie,
Fakultät für Medizin der Technischen Universität München,
Universitätsklinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22, 81675 München
rbraren@tum.de



© teetuey / iStock / Thinkstock

Schwerpunkt Pankreaskarzinom

Systemische Therapie des Pankreaskarzinoms – es hat sich viel getan

Rami Abbassi¹ und Hana Algül^{1,2} – ¹Medizinische Klinik II, ²Comprehensive Cancer Center München am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Das Pankreaskarzinom gehört trotz intensiver Bemühungen um Verbesserungen in Diagnostik und Therapie nach wie vor zu den Malignomen mit der höchsten Mortalität. Die späte Detektion des Tumors in zumeist fortgeschrittenen Stadien sowie das aggressive Vorschreiten der Erkrankung stellen wesentliche Herausforderung für die Entwicklung neuer Therapiestrategien dar. In den letzten Jahren konnten jedoch maßgebliche Fortschritte in der Behandlung des Pankreaskarzinoms erzielt werden. Ein kurzer Überblick.

Da es sich beim Pankreaskarzinom um eine Erkrankung handelt, welche sich initial zumeist symptomlos präsentiert und zudem rasch voranschreitet, wird der Tumor in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen, inoperablen Stadium entdeckt. Nur etwa 10–20% der Tumoren sind bei Erstdiagnose primär resektabel. Klassische Symptome einer Tumorerkrankung wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust können zwar auftreten, sind allerdings keinesfalls die Regel. Auch ein schmerzloser Ikterus, der sich bei Lokalisation des Tumors im Pankreaskopf durch Kompression der distalen Gallenwege ausbilden kann, findet sich zumeist erst in späteren Stadien. Die Ausbildung eines Diabetes mellitus, insbesondere bei schlanken sportlichen Patienten stellt sich vereinzelt als ein erster Hinweis für die Erkrankung heraus, ist jedoch kein zuverlässiges Symptom. Häufig wird die Diagnostik zur weiteren Abklärung einer unklaren Leber- oder Pankreasläsion, die in der Routinesonografie beim Hausarzt aufgefallen ist, initiiert. Im Rahmen der weiteren Diagnostik kommen zum Einsatz:

- ▶ Rein bildgebende Verfahren wie die Computertomografie (CT) zum Staging, ggf. eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT). Siehe hierzu den Beitrag „Schnittbilddiagnostik beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas“ im selben Heft [Lohöfer F et al. InFo Hämatologie + Onkologie. 2019;22(11):16-20].
- ▶ Je nach Stadium der Erkrankung eine endosonografische Darstellung des Pankreas, ggf. mit Punktion zur Gewinnung einer Histologie.

Allgemeines zur Therapie des Pankreaskarzinoms

Bisher wurde ein bei Erstdiagnose primär resektables Pankreaskarzinom direkt einer Operation zugeführt, wohingegen bereits lokal fortgeschrittene Tumoren keiner kurativen Behandlung mehr zugänglich waren. Zudem war selbst nach einer kurativ intendierten Operation eine hohe Rezidivrate zu verzeichnen. Dies hat sich zuletzt gewandelt. Dank neuer adjuvanter Chemotherapiekonzepte konnte die Prognose nach Operation deutlich

verbessert werden. Mithilfe multimodaler neoadjuvanter Therapiekonzepte lassen sich auch lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome operieren.

Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms

Um die Rezidivrate nach Operation zu senken bzw. das progressionsfreie Intervall bei R0- und R1-resezierten Tumoren zu verlängern, war bis vor kurzem eine adjuvante Monotherapie mit Gemcitabin über sechs Monate der Standard [1].

Eine Behandlung mit der Kombination Gemcitabin/Capecitabin (ESPAC-4-Studie) kam wegen höherer Toxizität nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand infrage; sie wird bei nur minimalem Vorteil gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie selten eingesetzt [2].

Seit 2018 steht mit der modifizierten Version des Regimes FOLFIRINOX (Folinsäure/5-Fluorouracil[5-FU]/Irinotecan) – mFOLFIRINOX (m = ohne 5-FU-Bolus und geringere Irinotecan-Dosis) – eine potente adjuvante Chemotherapie zur Verfügung; mit dieser konnte in der PRODIGE-24-Studie im Vergleich zur Therapie mit Gemcitabin mono deutliche Verbesserungen erzielt werden [3]:

- ▶ das Gesamtüberleben war um 20 Monate länger (54,4 Monate unter mFOLFIRINOX vs. 35 Monate unter Gemcitabin)
- ▶ das tumorfreien Überleben war um neun Monate länger (21,6 Monate unter mFOLFIRINOX vs. 12,8 Monate unter Gemcitabin).

Allerdings gilt es hierbei zu beachten, dass in die PRODIGE-24-Studie nur Patienten in einem gutem Allgemeinzustand (Performancestatus [PS] nach ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] 0–1) aufgenommen worden waren. Und: Von dieser Patientengruppe konnten nur etwa 50% die adjuvante Chemotherapie in vollem Umfang erhalten.

Im Rahmen der AFACT-Studie wurde zuletzt eine adjuvante Therapie mit der Kombination Gemcitabin/nab-Paclitaxel untersucht, mit der in der palliativen Therapie gute Ergebnisse erzielt werden konnten. In der adjuvanten Situation zeigte sich indes kein verbessertes krankheitsfreies Überleben [4]. Somit sollte mFOLFIRINOX bei Patienten in einem guten Allgemeinzustand als bevorzugtes Therapieregime zur Anwendung kommen. Für Patienten in einem reduziertem Allgemeinzustand empfiehlt sich weiterhin eine Monotherapie mit Gemcitabin.

Neoadjuvante Therapiekonzepte beim Pankreaskarzinom

Da das Pankreaskarzinom nur zu einem kleinen Prozentsatz in einem primär resektablen Stadium detektiert wird, wurden in den letzten Jahren neoadjuvante Behandlungsansätze entwickelt, die auch bei bereits lokal fortgeschrittenen Tumoren ein kuratives Behandlungskonzept ermöglichen sollen. Auch bei primär resektablen Pankreaskarzinomen wird untersucht, ob neoadjuvante Therapien zu einer besseren Rate an R0-Resektionen führen und das Rezidivrisiko vermindern können. Weil häufig die adjuvante Therapie aufgrund der postoperativen Morbidität nicht vollständig durchgeführt werden kann, erlauben solche neoadjuvanten Konzepte auch eine suffiziente systemische Therapie.

Daten für neoadjuvante Therapiekonzepte, wie sie etwas das Protokoll der NEOLAP-Studie vorsieht, zeigen, dass eine Krankheitskontrollrate von über 75% erreicht werden kann [5]. Für solche neoadjuvanten Therapiekonzepte eignen sich im

besonderen Maße die Regime FOLFIRINOX und ggf. Gemcitabin/nab-Paclitaxel.

Der Stellenwert einer Radiochemotherapie in der Neoadjuvanz bleibt noch unklar, wenngleich in der PREOPANC-Studie interessante Signale für eine Vorbehandlung mittels Strahlentherapie beobachtet wurden.

NEOLAP-Studie

In der NEOLAP-Studie wird gegenwärtig untersucht, wie sich eine neoadjuvante Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom auswirkt.

In der Studie unterzogen sich die Patienten zunächst zwei Zyklen Gemcitabin/nab-Paclitaxel, gefolgt von entweder weiteren zwei Zyklen Gemcitabin/nab-Paclitaxel oder vier Zyklen FOLFIRINOX. Alle Patienten, deren Erkrankung unter der Therapie nicht progredient waren, wurden untersucht und – sofern chirurgisch-onkologisch möglich – die Karzinome reseziert. Anschließend wurde die perioperative Chemotherapie mit drei Zyklen Gemcitabin/nab-Paclitaxel vervollständigt.

Erste Ergebnisse der Studie zeigen, dass durch dieses Prozedere bei einem relevanten Anteil der Patienten eine Resektion bei primär nicht operablen Tumoren ermöglicht werden kann [5]. Hier bestand zwischen den beiden Regimen in der Vorbehandlung kein relevanter Unterschied. Die finalen Daten stehen noch aus. Daten anderer ähnlich gelagerter Studienkonzepte deuten jedoch darauf hin, dass ein neoadjuvanter Therapieansatz bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen für entsprechend selektionierte Patienten eine sinnvolle Option darstellen kann.

PREOPANC-Studie

Im Rahmen der PREOPANC-Studie wurden die Effekte einer präoperativen Radiochemotherapie im Vergleich zu einer direkten Operation bei primär resezierbaren sowie borderline Pankreaskarzinomen untersucht.

Als Radiochemotherapie wurde ein hypofraktioniertes Bestrahlungsschema mit einer Gemcitabin-Therapie kombiniert. Hier zeigte sich anhand vorläufiger Ergebnisse ein statistisch jedoch nicht signifikanter Vorteil in der vorbehandelten Gruppe mit einem verbesserten Gesamtüberleben (17,1 vs. 13,5 Monate) sowie einer erhöhte R0-Resektionsrate (65 vs. 31%) [6].

NEONAX-Studie

Eine weitere Studie, in der aktuell die Auswirkungen einer neoadjuvanten Therapie beim primär resektablen Pankreaskarzinom untersucht werden, ist die NEONAX-Studie [NCT02047513]. In dieser Studien werden Patienten entweder einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel zugeführt oder die Karzinome der Betroffenen werden direkt reseziert. Die Daten dieser Studie stehen noch aus. Das EPCD (Estimated Primary Completion Date) ist August 2022.

Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

Für lange Zeit war die palliative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms auf Gemcitabin-Monotherapie beschränkt. Mit dieser ließ sich in den meisten Fällen nur ein sehr begrenzter Vorteil im Hinblick auf die Prognose der Patienten erzielen. In den letzten Jahren konnten jedoch neue Therapieoptionen etabliert werden, welche zu einer relevanten Verbesserung des Krankheitsverlaufes führen können.

Erstlinientherapie

In der palliativen Erstlinienchemotherapie des Pankreaskarzinoms stehen für Patienten in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0–1) sowohl eine Behandlung mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel als auch mit FOLFIRINOX im Vordergrund.

Gemcitabin/nab-Paclitaxel oder FOLFIRINOX

Im Vergleich mit dem alten Standard Gemcitabin konnte für beide Varianten ein deutlicher Vorteil gezeigt werden:

- ▶ Die Kombination Gemcitabin/nab-Paclitaxel führte im Rahmen der MPACT-Studie zu einem Ansprechen bei 20–30 % der Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 8,5 Monate [7].
- ▶ In der PRODIGE-24-Studie wurde unter FOLFIRINOX im palliativen Setting eine Ansprechrate von 30–35 % beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 11,1 Monaten [8].

Beim Vergleich beider Regime muss beachtet werden: Patienten in der PRODIGE-24-Studie befanden sich im Vergleich zu den Patienten in der MPACT-Studie in einem besseren Allgemeinzustand. Das lag an den unterschiedlichen Einschlusskriterien der beiden Studien (PRODIGE-24-Studie: ECOG-PS 0–1; Alter < 76 Jahre; MPACT-Studie: Karnofsky-Index > 70 %; Alter < 79 Jahre).

In Anbetracht der Ergebnisse aus der MPACT- und der PRODIGE-24-Studie besteht eine Tendenz, jüngere Patienten, die sich in einem sehr gutem Allgemeinzustand befinden, mit FOLFIRINOX zu behandeln; dagegen sollte bei älteren Patienten, die einen leicht reduzierten Allgemeinzustand aufweisen, der Kombination Gemcitabin/nab-Paclitaxel der Vorzug gegeben werden.

Im Vergleich mit FOLFIRINOX zeigt die Therapie mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil. Um die Toxizität zu reduzieren wurde die Effektivität eines modifizierten FOLFIRINOX-Protokolls untersucht. Hier zeigte sich bei Patienten mit metastasierten Pankreaskarzinom in einer Phase-II-Studie eine Ansprechrate von 35,1 % sowie ein Gesamtüberleben von 10,2 Monaten bei verminderter Toxizität [9].

Als weitere Option zur Verminderung der Nebenwirkungen wurde zuletzt 2018 eine Erhaltungstherapie mit 5-FU/Folinsäure nach vier Monaten FOLFIRINOX als verfügbare Option vorgestellt [10].

Therapie mit S1 ± nab-Paclitaxel

Neben den bereits genannten Möglichkeiten wird insbesondere im asiatischen Raum S1, eine orale 5-FU-Vorstufe, allein oder in Kombination mit nab-Paclitaxel mit guten Ergebnissen bei niedriger Toxizität eingesetzt [11]. Da S1 in der westlichen Population allerdings anders verstoffwechselt wird, ist eine direkte Übertragbarkeit der bisherigen Daten fraglich.

Therapie mit Gemcitabin ± Erlotinib

Für Patienten deren Allgemeinzustand keine Chemotherapie mit den bisher genannten Optionen erlaubt steht weiterhin die Behandlung mit Gemcitabin allein oder ggf. in Kombination mit Erlotinib zur Verfügung. Im Fall einer Behandlung in Kombination mit Erlotinib sollte nach etwa fünf Wochen evaluiert werden, ob sich ein Hautausschlag ausgebildet hat. Grund ist, dass nur bei Patienten, die diesen Hautauschlag ent-

wickeln, ein relevanter Vorteil unter der Therapie mit Erlotinib gezeigt wurde.

Best Supportive Care

Bei Patienten, welche sich in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand befinden, sollte eine Betreuung im Sinne von Best Supportive Care erwogen werden.

Olaparib bei BRCA-Mutation

Besteht eine positive Familienanamnese für Tumoren wie etwa Pankreas-, Mamma- oder Prostatakarzinome, kann dies ein Hinweis für das Vorliegen einer BRCA-Mutation sein.

Bei BRCA-mutierten Pankreaskarzinomen wurde durch die POLO-Studie der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit dem PARP(poly-[ADP-ribose]polymerase)-Inhibitor Olaparib belegt. Für diese Form der Erhaltungstherapie wurde nach einer platinhaltigen Chemotherapie ein mittleres progressionsfreies Überleben von 7,4 Monaten gezeigt (vs. 3,8 Monate in der Placebogruppe) [12]. Diese Form der sogenannten BRCA-Keimbahnmutation kommt in etwa 7–8 % der Pankreaskarzinomfälle vor. Ob eine Erhaltungstherapie mit Olaparib bei einer somatischen, tumorspezifischen Mutation des BRCA-Gens ähnliche Effekte wie bei einer Keimbahnmutation zeigt, bleibt abzuwarten.

Zweitlinientherapie

Mittlerweile stehen beim Pankreaskarzinom auch Zweitlinientherapien zur Verfügung. Die Wahl dieser Therapien richtet sich nach

- ▶ dem Allgemeinzustand des Patienten,
- ▶ der bisher angewendeten Chemotherapien und
- ▶ der durch die Vortherapie entstandenen Toxizitäten (wie z. B. einer Polyneuropathie).

OFF-Protokoll

Nach einer Erstlinientherapie mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel kommt in der Regel ein 5-FU-basiertes Therapieregime zur Anwendung. Eine Möglichkeit hierfür ist das OFF-Protokoll. Dieses besteht aus: Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure.

Für OFF wurden in der Zweitlinie ein Gesamtüberleben von 5,9 Monaten im Vergleich zu 3,3 Monaten in der 5-FU-Kontrollgruppe gezeigt [13]. Ist es im Rahmen der Erstlinientherapie bereits zur Ausbildung einer Polyneuropathie gekommen, sollte eine platinhaltige Chemotherapie wie OFF jedoch vermieden werden.

5-FU/LV/nal-IRI und FOLFIRI

Weitere Optionen in der Zweitlinie sind die folgenden Kombinationen:

- ▶ 5-FU/LV/nal-IRI (5-FU/Folinsäure/nanoliposomales pegyliertes Irinotecan)
- ▶ FOLFIRI (Folinsäure/5-FU/Irinotecan)

Mit einer Behandlung mittels 5-FU/LV/nal-IRI konnte ein Gesamtüberleben von 6,2 Monaten im Vergleich zu 4,2 Monaten in der 5-FU Kontrollgruppe erzielt werden; die Therapie mit FOLFIRI führte zu einem Gesamtüberleben von fünf Monaten [14, 15, 16, 17].

Gemcitabin-basierte Zweitlinientherapie

Patienten, die in der Erstlinie mit FOLFIRINOX behandelt worden sind, sollten, einer Gemcitabin-basierten Zweitlinienthera-

pie zugeführt werden. Sofern der Patient sich noch in einem guten oder nur leicht reduzierten Allgemeinzustand befindet, kann eine Therapie mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel erfolgen. Hierfür wurde im Rahmen einer Studie ein medianes Gesamtüberleben von 8,8 Monaten berichtet [18].

Befindet sich der Patient in einem reduziertem Allgemeinzustand kann ferner eine Therapie mit Gemcitabin allein oder ggf. mit Erlotinib erfolgen.

Drittlinientherapie

Die bisher einzige große Studie, in der Daten zur Drittlinientherapie beim Pankreaskarzinom erhoben worden sind, ist die NAPOLI-1-Studie. In dieser Studie wurden drei Therapiearme miteinander verglichen [14, 15]:

- ▶ nal-IRI
- ▶ 5-FU/nal-IRI
- ▶ 5-FU/LV/nal-IRI

Bezüglich des medianen Gesamtüberlebens schnitt die Kombination 5-FU/LV/nal-IRI mit 6,2 Monaten am besten ab, während sich die nal-IRI-Monotherapie (4,9 Monate) und die Kombination 5-FU/nal-IRI (4,2 Monate) nicht unterschieden [14, 15]. Entsprechend ist 5-FU/LV/nal-IRI nach Gemcitabin basierter Vortherapie die bisher einzige validierte Drittlinientherapie.

Hierbei gilt es jedoch zu bedenken, dass sich die meisten Patienten nach zwei Therapielinien nicht mehr in einem Zustand befinden, der eine sinnvolle chemotherapeutische Behandlung zulässt. In diesem Fall sollte ein Vorgehen im Sinne von Best Supportive Care angeboten werden.

Fazit

Das metastasierte Pankreaskarzinom bleibt eine therapeutische Herausforderung. Ergebnisse aus Studien der letzten Jahre führten zur Einführung zweier Erstlinientherapieoptionen, die im Vergleich zum bisherigen Standard Gemcitabin einen erkennbaren Fortschritt zeigten.

- ▶ Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich bei den Patienten nach Performancestatus,
- ▶ Alter und
- ▶ Komorbiditäten.

Für etwa 50 % der Patienten kommt eine Zweitlinientherapie infrage, für die mittlerweile auch Optionen verfügbar sind. Solche Zweitlinientherapien ermöglichen erstmals Therapiesequenzen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass in Zukunft auch in Deutschland jedes neu diagnostizierte Pankreaskarzinom auf Keimbahnmutationen untersucht wird. Das hat möglicherweise nicht nur therapeutische Konsequenzen, sondern auch Implikation für die Identifikation von Hochrisikopatienten.

Literatur

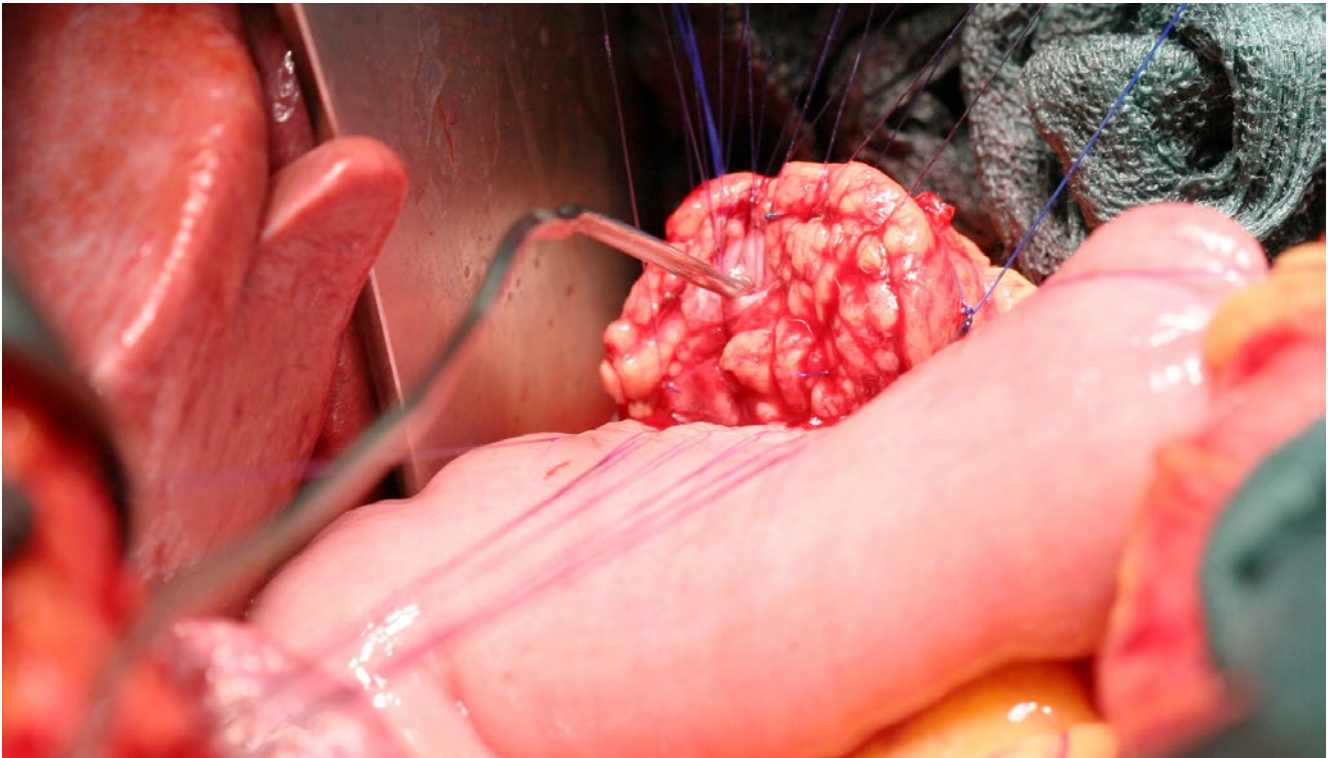
1. Oettle H et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(3):267-77
2. Neoptolemos JP et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Mar 11;389(10073):1011-24

3. Conroy T et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol*. 2018;36(18_suppl):Abstr LBA4001
4. Tempero MA et al. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):Abstr 4000
5. Kunzmann V et al. Conversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- or FOLFIRINOX-based induction chemotherapy (NEOLAP): Final results of a multicenter randomised phase II AIO trial. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl_5):Abstr mdz247
6. van Tienhoven G et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(18_suppl):Abstr LBA4002
7. Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703
8. Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25
9. Stein SM et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016;114(7):737-43
10. Laetitia D et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMO). *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):Abstr 4000
11. Ueno H et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1640-8
12. Golan T et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-27
13. 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(23):2423-9
14. Wang-Gillam A et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-57
15. Wang-Gillam A et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87
16. Gebbia V et al. Irinotecan plus bolus/infusional 5-Fluorouracil and leucovorin in patients with pretreated advanced pancreatic carcinoma: a multicenter experience of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Am J Clin Oncol*. 2010;33(5):461-4
17. Zaniboni A et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(6):1641-5
18. Portal A et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer*. 2015;113(7):989-95

Korrespondenzautor

Prof. Dr. med. Hana Algül

Medizinische Klinik II, Comprehensive Cancer Center München
am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München,
Trogerstraße 4, 81675 München
hana.alguel@mri.tum.de



© Davorin Wagner / Chirurgie im Bild

Schwerpunkt Pankreaskarzinom

Chirurgie des Pankreaskarzinoms – aufwendig aber erfolgreich

Ihsan Ekin Demir, Marc E. Martignoni, Helmut Friess und Alexander R. Novotny – Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Die vollständige Resektion ist beim Pankreaskarzinom noch immer ein entscheidendes aber anspruchsvolles Therapieziel. Das liegt unter anderem daran, dass der Tumor meist wichtige intraabdominelle Venen, Arterien und Nerven befällt. Was das konkret bedeutet und wie sich chirurgisch damit umgehen lässt, lesen Sie in dieser kurzen Übersicht.

Die insgesamt schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms (PDAC, „pancreatic ductal adenocarcinoma“) hat durch die kürzlich publizierten, vielversprechenden Ergebnisse aus einer französisch-kanadischen Studie eine sichtbare Besserung erfahren [1]: In der Studie von Thierry Conroy und Kollegen war das Regime FOLFIRINOX (Folinsäure/5-Fluorouracil[5-FU]/Irinotecan/Oxaliplatin) ohne 5-FU-Bolus – mFOLFIRINOX – in der adjuvanten Therapie beim resezierten PDAC eingesetzt worden.

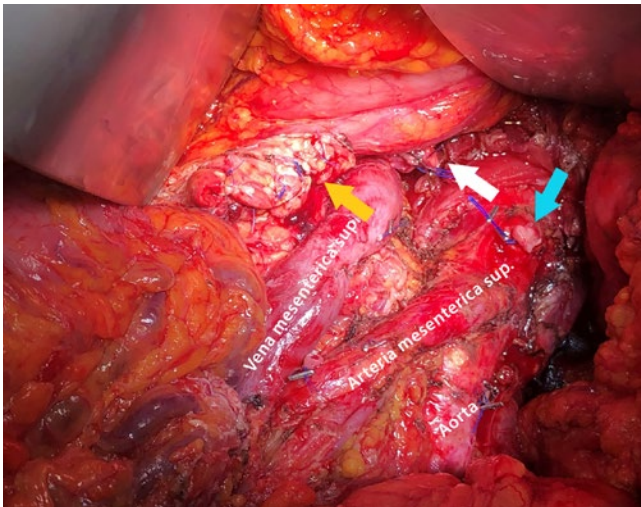
In dieser Studie zeigte sich eine mediane Gesamtüberlebensdauer von 54,4 Monaten für PDAC-Patienten, die mit mFOLFIRINOX adjuvant behandelt worden waren [1]. Angesichts dieser vielversprechenden Ergebnisse sollte dem Erreichen einer R0-Resektion eine zunehmend wichtige Bedeutung zugemessen werden.

R0-Sektion

Die Hauptherausforderung beim Erreichen des R0-Status stellt die besondere anatomisch-topografische Lage des Pankreas dar. Dieses Organ ist in seiner retroperitonealen Lage in unmittelbarer Nähe von wichtigen intraabdominellen Gefäßen, darunter:

- ▶ Mesenterialgefäße,
- ▶ Arteria hepatica communis,
- ▶ Truncus coeliacus,
- ▶ Aorta.

In fast 60 % der Fälle sieht man heutzutage bei zur Operation vorgestellten Patienten eine enge Lagebeziehung des Tumors zu einem oder sogar mehreren dieser Gefäße. Dieser häufige



© Klinik für Chirurgie, Klinikum rechts der Isar.

Das Bild zeigt den intraoperativen Situs nach Truncus-coeliacus-Resektion bei einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskorpuskarzinom; Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie mit FOLFIRINOX (5-Fluorouracil/Folinsäure/ Irinotecan/Oxaliplatin). Im Rahmen der Resektion musste der tumorbefallene Truncus coeliacus (blauer Pfeil) reseziert und die Arteria hepatica communis (weißer Pfeil) abgesetzt werden. Die Vena und Arteria mesenterica superior, sowie die Aorta wurden auf ihrer Vorderfläche frei präpariert. Pankreas-Stumpf: oranger Pfeil.

Gefäßbefall beim PDAC ist weniger als das Ergebnis eines „per continuitatem-Wachstums“ zu verstehen, sondern als das Ergebnis der häufigen „nervalen Invasion“ zu betrachten; das heißt, das PDAC befällt Nervenplexus, von denen die meisten genau diese Gefäße umschließen. Zum Erreichen eines R0-Status – sei es mit oder ohne neoadjuvante Therapie – ist eine Gefäßresektion damit häufig unumgänglich.

Gefäßresektion

Die bisher publizierten Serien zur Gefäßresektion aus großen chirurgischen Zentren sind großteils retrospektive Studien [2]. In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Resektion der venösen Gefäße wie Vena portae, Vena mesenterica superior, oder Vena lienalis eine R0-Resektion und damit eine prognostische Besserung zu erreichen ist – im Gegensatz zu einer rein palliativen Therapie. Die bisher durchgeführten Metaanalysen weisen darauf hin, dass diese Patienten jedoch eine höhere postoperative Komplikationsrate und damit eine höhere Morbidität aufweisen [2]. Allerdings ist diese Morbidität, die als Folge einer Resektion venöser Gefäße auftritt, nicht so hoch, wie die Morbidität infolge einer Resektion arterieller Gefäße.

Eine Resektion arterieller Gefäße kann erforderlich werden, wenn das PDAC arterielle Gefäße um den Pankreas befällt [3]. Obwohl auch hier analog zu einer venösen Gefäßresektion eine Segmentresektion oder eine Arterien-Rekonstruktion mit Patch möglich ist, haben die bisherigen Serien gezeigt, dass aufgrund der hohen postoperativen Komplikationsrate diese Patienten den prognostischen Vorteil einer R0-Resektion oft nicht mehr erleben [3]. Aus diesem Grunde gilt in der chirurgischen Therapie des PDAC klassischerweise die Regel, dass ein Venenbefall keine Kontraindikation gegen eine Operation darstellt, wohin-

gegen ein Arterienbefall als Kriterium für Irresektabilität in den meisten Fällen betrachtet werden sollte [4].

Chirurgisches Vorgehen

Die intraoperative Durchführung einer viszeralen Gefäßresektion geht mit einer passageren Ischämie oder venösen Abflussstörung der betroffenen Organe einher. So muss der Dünndarm im Falle einer Segmentresektion der Vena mesenterica superior bzw. Vena portae eine ausreichende venöse Abflusstoleranz, und die Leber im Falle einer Segmentresektion der Arteria hepatica eine ausreichende kurzzeitige Ischämietoleranz besitzen. Besonders relevant wird dieser Faktor bei den selten durchgeführten kombinierten arteriellen und venösen Resektionen. Da ein wesentlicher Anteil der PDAC-Patienten heutzutage eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie erhält, weisen viele dieser Patienten eine gewisse Vorschädigung in der Leber auf, die die Ischämietoleranz der Leber reduziert. Damit muss die Entscheidung zur Gefäßresektion intraoperativ vom makroskopischen Aussehen der Leber, sowie von den präoperativen Ergebnissen der Leberfunktion kritisch abhängig gemacht werden.

Einige anatomische Varianten der Gefäße können chirurgisch-technische Vorteile bieten. Aufgrund der natürlichen Verbindung zwischen dem arteriellen hepatischen und mesenterialen Kreislauf über die Arteria gastroduodenalis kann im Falle des Befalls des Truncus coeliacus eine Truncus-coeliacus-Resektion sicher durchgeführt werden, wenn der Pankreaskopf erhalten werden kann (die sog. modifizierte Appleby-Operation) [5]. Hierbei ist zu empfehlen, dass intraoperativ eine Flussmessung mittels Doppler an der Arterie hepatica propria vor und nach Abklemmen der Arteria hepatica communis durchgeführt wird.

Fallbeispiel

In dem vorgelegten Fallbeispiel (►Abb. 1) wurde bei einem 71-jährigen Patienten nach neoadjuvanter Behandlung mit vier Zyklen FOLFIRINOX bei fehlendem Anhalt für einen Tumorprogress die Indikation gestellt, eine Tumorresektion zu explorieren und zu versuchen. Der Truncus coeliacus wurde aufgrund einer intraoperativ mittels Schnellschnitt gesicherten Tumordinfiltration reseziert. Die Flussmessung an der Arterie hepatica propria ergab nach Truncus-coelicus-Resektion Flusswerte um 180 ml/min. Der ideale Flusswert an der Leberarterie soll um 400 ml/min liegen [6]. Damit zeigt der gemessene Wert einen gewissen arteriellen Widerstandsanstieg, bei jedoch ausreichend gewährleistetester Perfusion der Leber [7]. In diesem Falle war also eine Gefäßresektion ohne eine komplikationsträchtige Gefäßrekonstruktion möglich. Die postoperative TNM-Klassifikation des Patienten war: pT2 pN1 (3/24), Pn1, L1, G2, R0 (CRM[„circumferential resection margin“]-negativ).

Angesichts des auch postoperativ guten Allgemeinzustands des Patienten wurde eine adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX empfohlen. Dieser Fall demonstriert eindrücklich, dass nach vorsichtiger Risiko-Nutzen-Evaluation und nach Abklärung der anatomischen Verhältnisse bei geeigneten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen PDAC eine Gefäßresektion einschließlich einer arteriellen Resektion sicher durchgeführt werden kann; und vor allem, dass das Erreichen eines R0-Status einen großen onkologischen Vorteil bringen kann [4, 5].

Arterienresektion

Im Gegensatz zu dem allgemein akzeptierten Trend zur Vermeidung einer Arterienresektion sind in den letzten Jahren retrospektive Serien von Zentren in Schweden [8] und Japan [9] erschienen, die aufgrund ihrer Erfahrung in der Transplantationschirurgie simultane Arterienresektion bei lokal fortgeschrittenen PDAC mit Erfolg durchgeführt haben. Diese neuen Erkenntnisse lassen vermuten, dass in gefäßchirurgisch erfahrenen Händen nach genauer präoperativer Evaluation der Patienten eine Arterienresektion zum Erreichen eines R0-Status befürwortet werden kann.

Resektion bei Oligometastatisierung?

Kontrovers diskutiert wird noch der Stellenwert der Resektion bei oligometastatischer Erkrankung. Die Fernmetastasen beim PDAC stellen klassischerweise eine strikte Kontraindikation gegen simultane Metastasenresektion dar (S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom). Anders als bei synchroner Metastasierung weisen Patienten mit einer metachronen Metastasierung, die zum Teil mehrere Jahre nach Primärtumorresektion in sehr geringer Anzahl und Ausprägung auftreten kann, eine stark unterschiedliche Tumorbiologie auf [10].

Im Falle einer sehr geringen Metastasenlast (< 3 Metastasen), so wie bei jüngeren Patienten stellt sich auch die Frage, ob eine alleinige Chemotherapie wirklich die beste Therapie ist und ob eine limitierte Metastasektomie im Individualfall berücksichtigt werden soll [11, 12]. Ergebnisse aus einigen retrospektiven Studien aus großen Zentren haben kürzlich Hinweise darauf geliefert, dass bei selektierten Patienten mit einer günstigen Tumorbiologie sowie limitierter Metastasierung – d. h. bei Vorhandensein von weniger als drei Leber- oder Lungenmetastasen – eine Metastasenresektion erwogen werden kann [11, 12]. Ob eine simultane oder metachrone Metastasektomie bei oligometastatischer Erkrankung onkologisch sinnvoll ist, soll im Rahmen einer derzeit in Vorbereitung befindlichen, prospektiven multizentrischen Studie evaluiert werden.

Fazit

Zusammenfassend lassen sich die genauen Grenzen der Chirurgie im Rahmen der Behandlung des PDAC heutzutage schwer festlegen, weil die perioperative onkologische Therapie in den letzten Jahren zunehmend besser geworden ist [1]. Neben dem Erfolg durch die neoadjuvante Chemotherapie sehen wir zunehmend auch Patienten, die von einer neoadjuvanten Radiotherapie im Sinne einer Tumorregrression profitieren [13, 14].

Der Stellenwert der neoadjuvanten Therapieformen beim lokal fortgeschrittenen (NEO-LAP-Studie), borderline resektablen, oder aber primär resektablen (NEONAX-Studie) PDAC ist Gegenstand aktueller multizentrischer Studien [15].

Cave: Bildgebung nach neoadjuvanter Therapie vor OP

Eine der wichtigsten Prämissen in diesem Kontext ist, dass die präoperative Bildgebung nach neoadjuvanter Therapie keine zuverlässige Aussage bezüglich der tatsächlichen Resektabilität erlaubt. Der Grund hierfür ist, dass in der bildgebend gesehene Tumormasse nach der Therapie die Tumorzellen abgestorben und gleichzeitig durch Bindegewebe ersetzt worden sind. Dadurch ändert sich das Tumolvolumen nicht [16].

Deswegen soll die Indikation zur chirurgischen Exploration nach neoadjuvanter Therapie bei fehlendem Anhalt für Progress

sehr großzügig gestellt werden. Diese Indikationsstellung erfolgt heutzutage ausschließlich interdisziplinär und ist zugleich primär die Aufgabe von akademischen Zentren mit hohen Fallzahlen.

Literatur

1. Conroy T et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395-406
2. Wang X et al. Venous resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:46
3. Mollberg N et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;254(6):882-93
4. Klaißer U et al. Radical pancreatic cancer surgery-with arterial resection. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:8
5. Klompmaier S et al. Outcomes After Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection for Pancreatic Cancer: A Pan-European Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(5):1440-7
6. Kim PT et al. Low Measured Hepatic Artery Flow Increases Rate of Biliary Strictures in Deceased Donor Liver Transplantation: An Age-Dependent Phenomenon. *Transplantation.* 2017;101(2):332-40
7. Marin-Gomez LM et al. Intraoperative hepatic artery blood flow predicts early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(7):2078-81
8. Del Chiaro M et al. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2019;21(2):219-25
9. Sonohara F et al. Novel implications of combined arterial resection for locally advanced pancreatic cancer in the era of newer chemo-regimens. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(10):1895-900
10. Gebauer F et al. Oligometastasis in pancreatic cancer: Current state of knowledge and spectrum of local therapy. *Chirurg.* 2018;89(7):510-5
11. Hackert T et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(2):358-63
12. Tachezy M et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery.* 2016;160(1):136-44
13. Reames BN et al. Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer: Results of an International Survey of Current Practice. *Ann Surg.* 2019; <https://www.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003568>
14. Dobiasch S et al. Essential role of radiation therapy for the treatment of pancreatic cancer: Novel study concepts and established treatment recommendations. *Strahlenther Onkol.* 2018;194(3):185-95
15. <https://www.aio-portal.de/index.php/geschlossene-studien-192.html> abgerufen am 16. Oktober 2019
16. Verbeke C et al. Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(1):17-26

Korrespondenzautor

PD Dr. Dr. Ihsan Ekin Demir

Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Ismaninger Straße 22, 81675 München
ekin.demir@tum.de

Basis des Ernährungstherapie beim Pankreaskarzinom ist eine hochkalorische orale Ernährung, welche ggf. entsprechend ergänzt werden kann – etwa durch Pankreasenzyme, Vitamin D, L-Carnitin und hochkalorische Energydrinks.

© s[M] photostock / mago (Symbolbild mit Fotomodell)

Schwerpunkt Pankreaskarzinom

Gezielte Ernährung beim Pankreaskarzinom – auf keinen Fall vernachlässigen!

Stephan Schorn, Helmut Friess und Marc Martignoni – Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Die Mehrzahl der Patienten mit Pankreaskarzinom leidet unter einer Mangelernährung, die sich als Sarkopenie und/oder Tumorkachexie manifestiert. Diese Mangelernährung schränkt nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen stark ein, sondern reduziert auch die Überlebenschancen. Wie es dazu kommt und was sich dagegen tun lässt, lesen Sie in der vorliegenden Übersicht.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Therapie von Patienten mit Pankreaskarzinomen einem stetigen und tiefgründigen Wandel unterzogen. Bis vor ein paar Jahren konnte lediglich Patienten mit einer Tumorerkrankung im lokalen Stadium – ohne Ummauerung von arteriellen Gefäßen – eine kurative Operation mit Tumorsektion und einer vergleichsweise milden postoperativen, Gemcitabin-basierten Chemotherapie angeboten werden [1, 2].

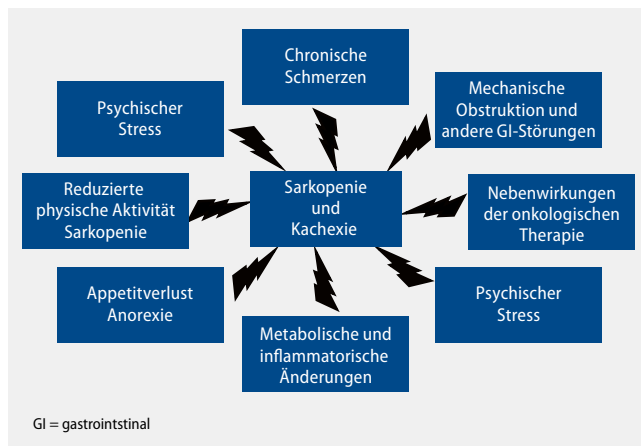
Dieses Dogma geriet jedoch inzwischen ins Wanken, sodass die Behandlung des Pankreaskarzinoms aktuell als interdisziplinäre, multimodale Therapie angesehen werden muss. Grund für diesen Paradigmenwechsel ist die Einführung der potenten Chemotherapieregime FOLFIRINOX (Folinsäure/5-Fluorouracil[5-FU]/Irinotecan) [3, 4, 5] und Gemcitabin/nab-Paclitaxel im palliativen und neoadjuvanten Setting [4, 6] sowie von modifiziertem FOLFIRINOX (= FOLFIRINOX ohne 5-FU-Bolus) im adjuvanten Setting [7].

Auch wenn die Resektions- und Überlebensraten insbesondere durch die Einführung von FOLFIRINOX gesteigert werden konnten, war dies nur durch die Inkaufnahme einer aggressiveren und nebenwirkungsreicheren Chemotherapie möglich [3, 4, 6]. Ein wesentlicher und oft unterschätzter Faktor in der Verträglichkeit und Durchführbarkeit dieser multimodalen und kräftezehrenden Therapie stellt der Ernährungszustand des Patienten dar [8, 9].

Mangelernährung

In mehreren Studien konnte eindrücklich gezeigt werden, dass sich eine Mangelernährung – sei es in der Form einer Tumorkachexie oder in Form einer Sarkopenie – in vielfacher Hinsicht negativ für die Betroffenen auswirkt [9, 10, 11, 12, 13, 14] – und zwar

- ▶ auf die Lebensqualität,
- ▶ auf die Rate an nosokomialen Infektionen,



1 Multifaktorielle Pathogenese der Mangelernährung beim Pankreaskarzinom.

- auf die Verträglichkeit einer Chemotherapie und dadurch auch auf das Überleben.

Hierbei ist eine Mangelernährung nicht nur bei kachektischen Pankreaskarzinompatienten zu beobachten. Bereits bei 30–65 % der Patienten mit einem normalen Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18,55 und 24,9 kg/m² Körperoberfläche [KOF] und 16–67 % der Patienten mit einem BMI > 25 kg/m² KOF kann eine Sarkopenie festgestellt werden [15].

Ein regelmäßiges Screening auf Mangelernährungszustände mittels standardisierter Fragebögen – insbesondere im ambulanten Bereich – scheint somit dringend empfehlenswert; wird nämlich nur der Ernährungszustand der Patienten mit Pankreaskarzinom erhoben, besteht die Gefahr, dass eine mögliche Mangelernährung nicht erkannt und notwendige Therapien unnötig verzögert werden.

Prävalenz, Definition und klinische Relevanz

Mit einer Inzidenz von bis zu 80 % unter allen Patienten mit Pankreaskarzinom ist die Mangelernährung eine der am häufigsten vorkommenden Folgeerkrankungen des Tumors [16, 17, 18]. Die Mangelernährung bzw. Kachexie ist bei Patienten mit Pankreaskarzinom multifaktoriell verursacht. Ursächlich sind unter anderem:

- chronische Schmerzen,
- mechanische Störungen des Pankreas und des Gastrointestinaltrakts,
- Appetitverlust,
- Anorexie,
- reduzierte physiologische Aktivität,
- metabolischen Veränderungen,
- onkologische Therapien, darunter Chemotherapie und Operationen.

Es ist leicht ersichtlich, dass die Pathogenese der Mangelernährung äußerst komplex ist (►Abb.1) [19].

Klassifikation

Um den Ernährungszustand von Patienten mit konsumierenden Grunderkrankungen zu beschreiben und eine mögliche

Mangel- oder Unterernährung zu diagnostizieren, stehen die Diagnoseschlüssel „(Tumor-)Kachexie (ICD-10: M62.5)“ und Sarkopenie (ICD-10: R64)“ zur Verfügung.

Tumorkachexie

Definitionsgemäß kann von einer Tumorkachexie dann gesprochen werden, wenn eines der folgenden drei Merkmale erfüllt ist:

1. Ein BMI von weniger als 18,5 kg/m² KOF
2. oder ein ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb von 3–6 Monaten,
3. oder ein BMI von weniger als 20 kg/m² KOF in Kombination mit einem ungewollten Gewichtsverlust von mehr als 5 % innerhalb von 3–6 Monaten [20, 21].

Sarkopenie

Der Begriff der Sarkopenie dagegen stammt ursprünglich aus geriatrischen Studien und beschreibt eine (altersbedingte) Abnahme der Skelettmuskulatur mit konsekutiver Einschränkung der körperlichen Kraft, der Leistungsfähigkeit und damit auch der Funktionsfähigkeit [9].

Während die Kachexie einfach durch Anamnese des Patienten diagnostiziert werden kann, ist die Diagnose der Sarkopenie nicht so einfach möglich und bedarf einer der folgenden (radiologischen) Untersuchungen [9]:

- Von einer Sarkopenie kann gesprochen werden, wenn die Antropometrie des mittleren Oberarmmuskels 32 cm² bei Männern oder 18 cm² bei Frauen unterschreitet.
- Alternativ kann die Diagnose der Sarkopenie durch die Dual-Röntgen-Absorptiometrie der Extremitätenmuskulatur erfolgen (Sarkopenie: Männer < 7,26 kg/m², Frauen < 5,45 kg/m²).
- Auch die Bestimmung des Lendenwirbelsäulen-Muskelindex via Computertomografie ist möglich (Sarkopenie: Männer < 55 cm²/m², Frauen < 39 cm²/m²).
- Ebenso ist die Bestimmung des FFMI (Fettfreie-Masse-Index) möglich, wobei die Knochenmasse mittels bioelektrischer Impedanzmessung abgezogen wird (Sarkopenie: Männer < 14,6 kg/m², Frauen < 11,4 kg/m²).

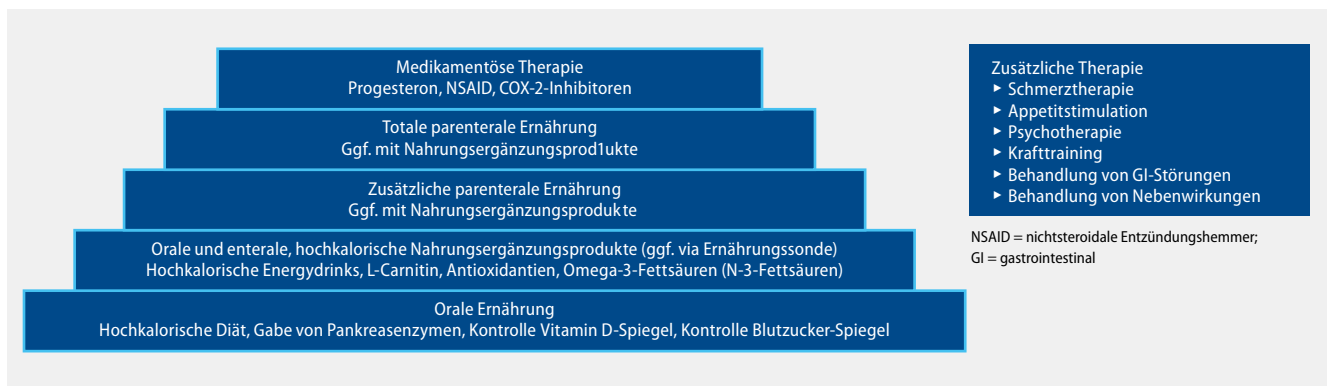
Auswirkungen für die Lebensqualität

Die Einschränkung der körperlichen Kraft, welche durch die Mangelernährung verursacht wird, schlägt sich insbesondere im Alltagsleben der Patienten nieder. Patienten mit zunehmender Kachexie bzw. Sarkopenie berichten über zahlreiche Einschränkungen, die viele Bereiche des Lebens betreffen – darunter:

- Stimmung,
- Spiritualität,
- Beziehung und soziale Aktivitäten.

Globale Einschränkungen und soziale Isolierungen im Alltagsleben werden durch die emotionale Distanz von Pflegekräften und medizinischem Fachpersonal noch verstärkt [22]. Leider sind es gerade diese Patienten mit einer reduzierten Lebensqualität, die eine enorme Beeinträchtigung des Alltagslebens durch Anorexie und Fatigue erfahren.

Diese Beeinträchtigungen verstärken dann eine bereits bestehende Sarkopenie noch, wodurch es zu einem weiteren Abfall der Lebensqualität kommt [22].



2 Stufenschema der Therapie bei Mangelernährung nach Tara Müller und Kollegen. Abbildung modifiziert nach [19].

Auswirkungen für das Überleben

Dass sich eine Tumorkachexie im Pankreaskarzinom nicht nur negativ auf die Lebensqualität von Patienten auswirkt, sondern auch direkten Einfluss auf die onkologische Therapie entfaltet, konnte bereits durch mehrere Studien zweifelfrei belegt werden.

Jeannine Bachmann und Kollegen untersuchten 2013 die Überlebenszeiten von insgesamt 243 Patienten mit Pankreaskarzinom; Unter diesen Patienten waren 75 Patienten (31 %) mit einer Tumorkachexie und 167 Patienten (69 %) ohne. Das Überleben von Patienten mit Tumorkachexie war im Vergleich zu Patienten ohne Tumorkachexie nahezu halbiert (483 vs. 893 Tage) [16]; und das, obwohl die beiden Gruppen sich ansonsten im Hinblick auf andere Merkmale nicht wesentlich unterschieden:

- ▶ histopathologische Tumorgöße ($p = 0,244$),
- ▶ befallene Lymphknoten ($p = 0,690$),
- ▶ Rate an tumorpositiven Resektionsrändern ($p = 0,067$).

Als eine wesentliche Ursache dieser Einbußen im Gesamtüberleben kann die verminderte Verträglichkeit und das gehäufte Auftreten von toxischen Nebenwirkungen unter Chemotherapeutika bei Patienten mit Kachexie bzw. Sarkopenie angenommen werden [23, 24]. Hier sollte man hervorheben, dass es unter dem kräftezehrenden Prozess der onkologischen Therapie mit Operation und (neo-)adjuvanter Chemotherapie mit möglicher totaler Entfernung des Tumors erst einmal zu einer Verschlechterung der Kachexie und Sarkopenie kommt – obwohl das Pankreaskarzinom als Hauptursache bereits reseziert wurde [23, 24].

Ebenso wie bei der Diagnose der Sarkopenie sollte beachtet werden, dass ein normaler oder erhöhter BMI kein zuverlässiger Prädiktor für einen adäquaten Ernährungszustand ist; weil eine vorhandene Mangelernährung mittels BMI nicht ausgeschlossen werden kann, ist der BMI auch nicht geeignet, um die Verträglichkeit einer (neo-)adjuvanter Chemotherapie einzuschätzen. Der Grund dafür ist, dass es auch bei Patienten mit normalen oder erhöhtem BMI durch die Operation oder die (neo-)adjuvante Chemotherapie zu einem Umbau der Körpermasse mit Schwund von skeletalen Muskeln kommen kann. Der Anteil an skeletalen Muskeln konnte maßgeblich mit der Verträglichkeit von Chemotherapeutika in Verbindung gebracht werden [24, 25].

Diagnostik und Screening

Betrachtet man die Prävalenz und den klinischen Stellenwert der Mangelernährung, erscheint es wenig überraschend, dass

die frühzeitige Diagnose und Behandlung einer tumorbedingten Mangelernährung einen enormen Stellenwert in der komplexen Behandlung von Pankreaskarzinompatienten einnimmt. So zeigten die Daten der IMPACT-Studie von Basile und Kollegen, dass das frühe Auftreten einer Mangelernährung das Gesamtüberleben ($p = 0,007$) sowie die progressionsfreie Überlebenszeit ($p = 0,004$) verringert [26].

Neben der Unterschung von Tumorpatienten mit bereits ausgeprägter Kachexie, empfiehlt sich ein regelmäßiges Screening aller Patienten mit Pankreaskarzinom nicht zuletzt deshalb, da eine latente Mangel- und Unterernährung auch bereits bei Patienten mit einem normalen BMI oder bei adipösen Patienten vorliegen kann [15]. Für die systematische Erfassung des Risikos und des Ausmaßes einer Mangel- und Unterernährung empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. gleich mehrere Instrumente. Für eine ambulante Betreuung stehen zur Verfügung:

- ▶ Mini Nutritional Assessment Fragebogen (MNA)
- ▶ Subjective Global Assessment Test (SGA)
- ▶ Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

Insbesondere mit der gekürzten Fassung des Mini-Nutritional Assessment-Fragebogens (MNA-SF) mit sieben Fragen und dem Malnutrition Universal Screening Tool mit drei Fragen kann schnell eine erste Risikoeinschätzung gewonnen werden, um anschließend eine weitere Diagnostik auf Mangelernährungszustände in die Wege einzuleiten.

Für den stationären Aufenthalt wurde extra das Nutrition Risk Screening (NRS) zur Verfügung gestellt. Dieses beinhaltet ein Vorscreening mit insgesamt vier Fragen und ein Hauptscreening, mit dem sich die Schwere der Mangelernährung sowie die Schwere der Erkrankung erfassen lässt. Alle Fragebögen sind im Internet abrufbar (www.dgem.de/screening)

Therapiemöglichkeiten

Nach der Diagnose von Mangelernährungszuständen sollte umgehend mit der Einleitung einer Therapie begonnen werden. In der randomisiert-kontrollierten Studie EFFORT wurde durch die Einleitung einer individuellen Ernährungsunterstützung eine Reduktion der Letalität bei stationären Patienten im Beobachtungszeitraum nach 30 Tagen erreicht [27]: 7 % ($n = 73/1015$) der Patienten in der Interventionsgruppe waren im Follow-Up-Zeitraum verstorben, in der Kontrollgruppe waren es 10 %

(n = 100/1013). In der Interventionsgruppe wurden die Patienten darin unterstützt, die für sie individuell erarbeiteten Zielvorgaben im Hinblick auf Kalorien- und Proteinaufnahme zu erreichen (durch eine [angereicherte] orale Ernährung, Supplemente oder auch eine parenterale Ernährung bei mangelnder Effektivität der oralen Ernährung). Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Standard-Krankenhauskost.

Hierbei sollte man hervorheben, dass sich die EFFORT-Studie aus einer heterogenen Patientenpopulation mit nur circa 20 % Patienten mit maligner Grunderkrankung zusammensetzte. Der Effekt bei Patienten mit konsumierender, maligner Grunderkrankung sollte somit weitaus höher eingeschätzt werden als in der breiten stationären Patientenpopulation [27].

Therapie gemäß Stufenschema

Wie sich bereits am multifaktoriellen Entstehungsmechanismus der Mangelernährung ablesen lässt, ist die zugehörige Therapie komplex und multidisziplinär (►Abb.1). Ein übersichtliches Stufenschema zur Behandlung der Tumorkachexie wurde von Tara Müller und Kollegen 2014 publiziert (►Abb.2) [19]. Das Schema beinhaltet einen fünfstufigen, multimodalen Therapieansatz. Dieser beinhaltet Übungen, Maßnahmen zur Nährstoffergänzung und Appetitstimulation sowie gezielte pharmakologische Interventionen. Für die konkrete Anwendung des Schemas in der Praxis gilt:

- ▶ Die jeweiligen Ansätze und Maßnahmen müssen individuell an die entsprechenden Bedürfnisse und Möglichkeiten der Patienten angepasst werden.
- ▶ Der Therapieerfolg sollte idealerweise mittels regelmäßiger Computertomografie kontrolliert werden.
- ▶ Eine orale/enterale Ernährung ist der parenteralen Ernährung vorzuziehen, um unnötige Nebenwirkungen der parenteralen Ernährung zu vermeiden [21].

Orale Ernährung

Die Basis des Stufenschemas bildet eine hochkalorische orale Ernährung, welche durch die Gabe von Pankreasenzymen ergänzt werden kann. Für die Gabe von Pankreasenzymen empfiehlt sich die Behandlung mit 2.000 IE pro ein Gramm Fett [21, 28].

Parallel sollten regelmäßige Kontrollen des Vitamin-D-Spiegels erfolgen und ggf. eine Vitamin-D-Substitution eingeleitet werden. Auch der Blutzucker muss regelmäßig kontrolliert werden, um frühzeitig mit der Therapie einer möglichen endokrinen Pankreasinsuffizienz beginnen zu können.

Falls durch die obigen Maßnahmen kein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden kann, sollte in der nächsten Stufe mit der Gabe von oralen und enteralen Ernährungsergänzungsmitteln begonnen werden. Dazu zählen:

- ▶ Hochkalorische Energydrinks,
- ▶ L-Carnitin,
- ▶ Antioxidantien,
- ▶ Omega-3-Fettsäuren.

Falls eine orale Ernährung nicht ausreicht, sollte bereits hier über eine zusätzliche enterale Ernährung mittels Ernährungssonden nachgedacht und ggf. eingeleitet werden.

L-Carnitin

Die Gabe von L-Carnitin sollte deshalb erfolgen, da L-Carnitin verantwortlich dafür ist, langkettige Fettsäuren in die mitochon-

driale Matrix zur β -Oxidation zu transportieren. L-Carnitin spielt somit eine Schlüsselrolle für die Erschließung einer der wichtigsten Energieressourcen. Ergebnisse mehrerer Studien lassen bereits die Schlussfolgerung zu, dass ein Mangel an L-Carnitin maßgeblich zu einer Kachexie bei Patienten mit Pankreaskarzinom beiträgt [19, 29].

Parenterale Ernährung

Bei weiterhin progredienter und konstanter Mangelernährung sollte in der dritten Stufe mit einer zusätzlichen parenteralen Ernährung bzw. in der vierten Studie mit einer totalen parenteralen Ernährung begonnen werden.

Aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen sind die Schritte einer teilweisen oder totalen parenteralen Ernährung erst nach Scheitern aller Möglichkeiten einer oralen oder enteralen Ernährung in Betracht zu ziehen [21].

Die fünfte und letzte Stufe beinhaltet eine zusätzliche medikamentöse Therapie [30, 31, 32, 33] mit

- ▶ Progesteron,
- ▶ nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAID) und
- ▶ COX-2-Inhibitoren.

Weil die Gabe von Medikamenten eher mäßige Effekte zeitigt und ein höheres Risiko für Nebenwirkungen birgt, stellt die zusätzliche pharmakologische Therapie die letzte Eskalationsstufe dar [19, 30].

Weitere Maßnahmen

Zusätzlich zu den im Stufenschema beschriebenen Maßnahmen werden folgende Begleittherapien empfohlen:

- ▶ adäquate Schmerztherapie,
- ▶ appetitstimulierende Medikamente,
- ▶ Psychotherapie,
- ▶ Einleitung von Krafttraining,
- ▶ Behebung von gastrointestinalen Störungen und
- ▶ Behandlung von Nebenwirkungen.

Fazit

Kachexie und Sarkopenie sind als klinisches (Voll-)Bild einer Mangelernährung wesentliche Begleiterkrankungen, an denen Patienten mit einem Pankreaskarzinom leiden. Der Einfluss der Mangelernährung auf die Lebensqualität und das Überleben ist hierbei erheblich.

Neben der Abfrage des Körpergewichts und der Berechnung des BMI sollte in regelmäßigen Abständen ein Screening auf Kachexie und Sarkopenie erfolgen, um eine latente Mangelernährung zu diagnostizieren. Eine solche Mangelernährung liegt bereits bei der Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose vor. Durch eine frühzeitige Diagnostik lässt sich eine schnelle, individuelle Therapie einleiten.

Für das Screening und die Diagnose stehen von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. mehrere einfache und standardisierte Fragebögen zu Verfügung.

Literatur

1. Neoptolemos JP et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9293):1576-85
2. 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. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-24
3. Janssen QP et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2019; <https://www.doi.org/10.1093/jnci/djz073>
 4. Dhir M et al. FOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel for Neoadjuvant Treatment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Head Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1896-903
 5. Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25
 6. Miyasaka Y et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel for Borderline Resectable Pancreatic Cancer Potentially Improves Survival and Facilitates Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(5):1528-34
 7. Conroy T et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-406
 8. Fearon KC, Baracos VE. Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB (Oxford)*. 2010;12(5):323-4.
 9. Fearon K et al. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(2):90-9
 10. Murry DJ et al. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:48-51
 11. Andreyev HJ et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 1998;34(4):503-9
 12. Lis CG et al. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer--a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2012;11:27
 13. Schneider SM et al. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr*. 2004;92(1):105-11
 14. Dewys WD et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980;69(4):491-7
 15. Ozola Zalite I et al. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Pancreatol*. 2015;15(1):19-24
 16. Bachmann J et al. Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome. *Nutr Cancer*. 2013;65(6):827-33
 17. Bachmann J et al. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(7):1193-201.
 18. Martignoni ME et al. Cancer cachexia. *Mol Cancer*. 2003;2:36
 19. Mueller TC et al. Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options? *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9361-73
 20. Fearon K et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95
 21. Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009;28(4):445-54
 22. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer*. 2008;44(8):1124-32.
 23. Prado CM et al. An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(1):93-101
 24. Prado CM et al. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(3):250-4
 25. Choi Y et al. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139749
 26. Basile D et al. The IMPACT study: early loss of skeletal muscle mass in advanced pancreatic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(2):368-77
 27. Schuetz P et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *The Lancet*. 2019;393(10188):2312-21
 28. Morley JE. Calories and cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(6):607-10
 29. Busquets S et al. L-Carnitine: an adequate supplement for a multi-targeted anti-wasting therapy in cancer. *Clin Nutr*. 2012;31(6):889-95
 30. Loprinzi CL et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3299-306
 31. Mantovani G et al. Phase II nonrandomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88(1):85-92
 32. Wigmore SJ et al. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer*. 1995;72(1):185-8
 33. Lundholm K et al. Evidence that long-term COX-treatment improves energy homeostasis and body composition in cancer patients with progressive cachexia. *Int J Oncol*. 2004;24(3):505-12

Korrespondenzautor:
Dr. med. Stephan Schorn

Klinikum rechts der Isar der TU München
 Klinik und Poliklinik für Chirurgie
 Ismaninger Straße 22, 81675 München
 Stephan.Schorn@tum.de
