

## 3. PANKREASKARZINOM

ICD-O: C25,0-2,8

H. Fensterer, T. Gress, T. Seufferlein

### 3.1 Epidemiologie

Häufigkeit: 3% aller malignen Tumoren, 5% aller krebsbedingten Todesfälle, sechsthäufigste tumorbedingte Todesursache

Inzidenz: Männer: 12/100.000/Jahr  
Frauen: 13/100.000/Jahr

Altersgipfel: Ab 60. Lebensjahr

Lokalisation: 80% Pankreaskopf, 20% Korpus, 10% Pankreasschwanz

### 3.2 Risikofaktoren

Exogen: Nikotinabusus, chronische Pankreatitis

Fraglich: Faserarme Kost; hochkalorische, fettreiche Kost

Endogen: Hereditäre Pankreatitis

Genetische Faktoren (siehe unten)

### 3.3 Genetische Grundlagen

#### 3.3.1 Erbkrankheiten, bei denen Pankreaskarzinome beobachtet werden (selten!)

- Familiäres Pankreaskarzinom (selten, unklarer Erbgang)
- Hereditäre Pankreatitis (kumulatives Risiko für Pankreaskarzinome bis zu 40% bis zum Alter von 70 Jahren)

- Gardner-Syndrom (Papillenkarcinome)
- Von-Hippel-Lindau-Syndrom (vereinzelt Pankreaskarzinome bei polyto-  
pen angioblastischen Tumoren und zystischen Fehlbildungen)
- Ataxia teleangiektasia (vereinzelt Pankreaskarzinome beschrieben)

Aufgrund der Seltenheit der erblichen Syndrome gibt es keine Vorsorge-  
Richtlinien. Bei hereditärer Pankreatitis Empfehlung jährlicher Endosono-  
graphien oder MRCP's ab dem 30. Lebensjahr keine nachgewiesene Evidenz  
durch Studien.

### 3.3.2 Bekannte häufige Gendefekte

Mutationen/Defekte folgender Onkogene und Tumorsuppressorgene:

- Ras-Onkogen (ca. 90%)
- DPC4/SMAD4 Tumorsuppressor (40–50%)
- p53 Tumorsuppressor (60–80%)
- CDKN2 Tumorsuppressor (60–80%)
- BRCA2 Tumorsuppressor (ca. 20%)

Progressionsmodell:

Wie beim kolorektalen Karzinom gibt es auch beim Pankreaskarzinom ein  
Progressionsmodell mit Vorläuferläsionen, die bestimmte, für das jeweilige  
Stadium typische genetische Veränderungen aufweisen.

## 3.4 Histologie

### 3.4.1 WHO-Klassifikation

Duktales Karzinom	
Adenokarzinom	75%
Riesenzellkarzinom	4%
Adenosquamöses Karzinom	4%
Mikroadenokarzinom	3%
Muzinöses Karzinom	3%
Zystadenokarzinom	1%

<b>Karzinom der azinären Zellen</b>	
Adenokarzinom der azinären Zelle	1 %
Zystadenokarzinom der azinären Zelle	< 1 %
<b>Gemischter Zelltyp</b>	
Azinäres duktales und Inselzellkarzinom	< 1 %
<b>Unbestimmter Zelltyp</b>	
Papillär-zystischer Tumor	< 1 %
Pankreatikoblastom	< 1 %
<b>Unklassifizierter Zelltyp</b>	
Riesenzelltyp	8 %
Kleinzelliger Typ	1 %
Klarzelliger Typ	< 1 %

## 3.5 Klassifikation

### 3.5.1 TNM-Klassifikation

TNM-Klassifikation	UICC 2002
<b>T-Klassifikation</b>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, > 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
<b>N-Klassifikation</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M-Klassifikation</b>	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

### 3.5.2 Stadieneinteilung

UICC 2002	TNM-System		
Stadium 0	Tis	NO	M0
Stadium IA	T1	NO	M0
Stadium IB	T2	NO	M0
Stadium IIA	T3	NO	M0
Stadium IIB	T1 – T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

### 3.6 Prognose

	Medianes Überleben
Stadium I, II	15–19 Monate
Stadium III	6–10 Monate
Stadium IV	6 Monate

### 3.7 Symptome

- Symptome häufig erst im Spätstadium:
- Schmerzen (Oberbauch und Rücken), Ikterus, Gewichtsverlust, Diabetes mellitus, exokrine Insuffizienz, Aszites, venöse Thrombosen

### 3.8 Diagnostik

#### 3.8.1 Obligat

- Anamnese, klinische Untersuchung
- Labor

- Sonographie Abdomen (Primärdiagnostik, untere Nachweisgrenze etwa 1 cm, Metastasen, Aszites usw.)
- Röntgen-Thorax

### 3.8.2 Fakultativ

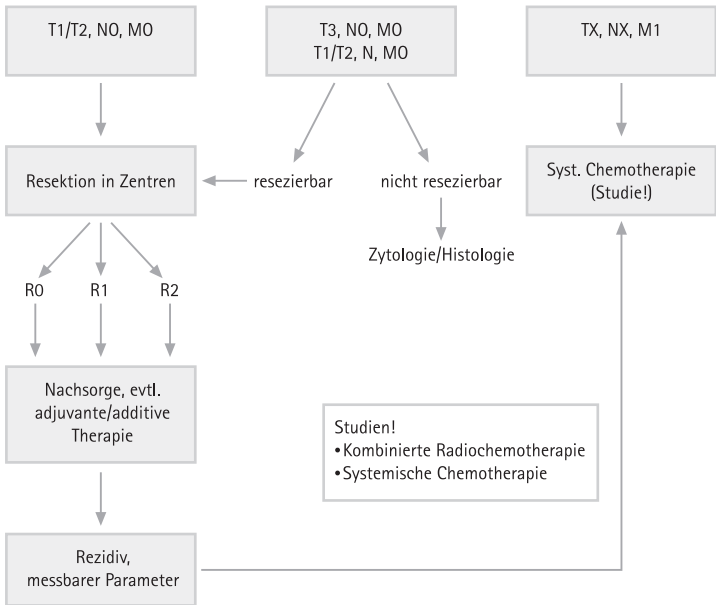
- Computertomographie (präoperative Beurteilung der Resektabilität, Staging in Therapiestudien)
- Endosonographie (präoperative Beurteilung der Resektabilität)
- Histologie/Zytologie: Obligat vor palliativer Behandlung. Feinnadelaspirationszytologie (ultraschallgesteuert) erhöht Spezifität der bildgebenden Verfahren auf nahezu 100% (meist nicht relevant bei OP-Indikation)
- ERCP
- Tumormarker: CA 19-9 (hat keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik; Indikation nur zur Verlaufskontrolle)
- Laparoskopie (präoperative Diagnose kleiner peritonealer oder hepatischer Metastasen)

### 3.8.3 Differentialdiagnose

- Insbesondere die Unterscheidung zur chronischen Pankreatitis stellt ein häufiges differentialdiagnostisches Problem dar.
- Mit Hilfe der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion wird eine Sensitivität von 75–90% und eine Spezifität von 85–95% erreicht. Eine Gewebegewinnung sollte nur angestrebt werden, falls sich daraus auch Konsequenzen ergeben.

## 3.9 Therapie

Eine Übersicht zur stadiengerechten Therapie des Pankreaskarzinoms gibt Abbildung 3.1.



**Abb. 3.1:** Stadiengerechte Behandlung des Pankreaskarzinoms (außerhalb von Studien).

### 3.9.1 Operative Therapie

- R0-Resektion einzige Therapie mit Aussicht auf Heilung bzw. ein längeres krankheitsfreies Intervall
- Therapie der Wahl im Stadium I/II
- Nur bei 5–15% aller Patienten möglich
- Partielle Duodeno-Pankreatektomie nach Kausch-Whipple, Pylorus-erhaltende Duodeno-Pankreatektomie, subtotale oder totale Pankreatektomie, Linksresektion
- 5-Jahres-Überlebensrate maximal 25–35%
- Perioperative Mortalität in spezialisierten Zentren < 5%

- Bei palliativer Indikation biliodigestive Anastomose (endoskopisch nicht therapierbarer Ikterus) oder Gastroenterostomie (Magenausgangsstenose)

### 3.9.2 Adjuvante/Neoadjuvante Therapie

- Adjuvante Chemotherapie ist nach neuesten Studien (ESPAC-1 [8]; CONKO 001 [9]) Standard, gute Ergebnisse mit Gemcitabin auch nach R1-Resektion.

### 3.9.3 Kombinierte Radiochemotherapie

- Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (Stadium II–III) mit radiochemotherapeutischen Verfahren (5-FU) in nicht-randomisierten Studien gute Ergebnisse, in randomisierten Studien kein Überlebensvorteil (13)
- Ob in diesem Zusammenhang 5-FU durch Gemcitabin oder andere Kombinationen ersetzt werden soll, ist noch unklar
- Es gibt kein „Standard-Therapieschema“
- Behandlung nach Möglichkeit in Studien

### 3.9.4 Chemotherapie

- Systemische Chemotherapie führt zu einer Lebensverlängerung um wenige Monate
- Objektivierbare Ansprechraten von 5–15% werden mit 5-Fluorouracil und Gemcitabin erzielt
- Gemcitabin erzielt bei ca. 30% der Patienten einen „klinischen Benefit“ (Schmerzen, Karnowsky-Index, Gewicht)
- Gemcitabin zeigt auch nach 5-FU-Vorbehandlung einen „klinischen Benefit“
- Bei Gemcitabin scheint eine „Fixe-dose-rate“-Infusion (über 150 min statt 30 min) gegenüber einer Standard-Dosierung ein besseres Ansprechen und ein verbessertes medianes Überleben (+1 Monat) zu bedingen. Allerdings ist dieses Applikationsschema mit deutlich mehr (Hämato-)Toxizität assoziiert.
- Eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Oxaliplatin (GEMOX) zeigt in einer randomisierten Phase-III-Studie ein signifikant besseres Ansprechen

als Gemcitabin alleine, jedoch keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (10). Eine kürzlich präsentierte Phase-III-Studie zeigte erstmals einen signifikanten Überlebensvorteil für eine Kombinationstherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin und Capecitabin im Vergleich zur Gemcitabinmonotherapie (14). Allerdings konnte in zwei weiteren Phase-III-Studien für diese Kombination kein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden (15, 16). Die genauen Gründe für diesen unterschiedlichen Effekt sind aktuell unklar. Der Stellenwert dieser Therapie kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abschließend bewertet werden.

- Andere Kombinationschemotherapien haben in den bisher durchgeführten Phase-III-Studien zu keiner relevanten Verbesserung geführt. Dasselbe gilt im Prinzip für die Kombination aus „targeted therapy“ und Chemotherapie. Eine Studie mit Gemcitabin und Erlotinib (11) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung und ist mittlerweile für die Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zugelassen; der Unterschied im medianen Überleben (+15 Tage) ist zwar klinisch kaum relevant, die Hazard Ratio aber deutlich unterschiedlich zugunsten der Kombination mit Erlotinib. Vor allem Patienten, die eine deutliche Hautreaktion auf Erlotinib zeigen ( $\geq$  Grad 2) profitieren von der Kombinationstherapie.
- Zweitlinientherapie: Eine Kombination aus Oxaliplatin, Folinsäure und 5-FU zeigte in einer Studie nach Versagen von Gemcitabin eine deutliche Überlegenheit gegenüber „Best Supportive Care“ oder 5-FU (12).

### 3.9.5 Strahlentherapie

- Perkutane Strahlentherapie mit 40–60 Gy aus palliativer Indikation bei intractablen tumorbedingten Schmerzen
- Keine Verlängerung des Überlebens
- Kombinierte Radiochemotherapie (s. o.) bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren der alleinigen Radiatio überlegen

### 3.9.6 Supportive Therapie

- Die supportive Therapie steht bei Stadium-III- und insbesondere Stadium-IV-Patienten im Vordergrund
- Schmerztherapie erfolgt nach dem WHO-Stufenschema



- Bei medikamentös unzureichender Schmerzkontrolle kann eine perkutane Radiatio oder eine Plexus-coeliacus-Blockade erwogen werden

### 3.9.7 Endoskopie

- Bei Ikterus + Cholangitis Galleableitung durch endoskopische Stentimplantation (auch präoperativ) sinnvoll
- Bei Magenausgangsstenose Gastroenterostomie

### 3.9.8 Therapieprotokolle

#### 3.9.8.1 Therapieprotokoll Pankreaskarzinom (palliativ), inoperables Stadium II/III

##### Kombinierte Radiochemotherapie (HD-5-FU/RT)

5-FU	2,6 g/m <sup>2</sup> /24 Std. Cave: während Radiatio Reduktion auf 2,0 g/m <sup>2</sup> /24 Std.	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
RT	54 Gy in Fraktionen à 1,8 Gy Zielvolumen: Tumor und befallene Lymphknoten 39,6 Gy mit 2–3 cm Sicherheitsabstand, dann 14,4 Gy mit 1–2 cm Sicherheitsabstand Beginn: möglichst 2–3 Wochen nach Start der Chemotherapie	Simultan zur Chemotherapie während des 1. oder 2. Zyklus
Cave!	Applikation über einen zentralvenösen Zugang. Während der Strahlentherapie Reduktion der 5-FU-Dosis auf 2,0 g/m <sup>2</sup>	
Wiederholung:	Tag 50	
Therapiedauer:	Bis zur Beobachtung einer Progredienz, maximal 6 Zyklen	
Nebenwirkungen:	Diarrhoe, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom, Polyneuropathie, milde Myelosuppression, Ulcera ventriculi/duodeni bei kombinierter Radiatio, pektanginöse Beschwerden bis zu Koronarspasmen	

Zubereitung:	5-FU in 120 oder 240 ml NaCl 0,9% (z.B. Baxter Pumpe) über 24 h
Dosismodifikation:	Bei Diarrhoe, Mukositis, Granulozytopenie ( $< 1 \times 10^9/l$ ), Thrombozytopenie ( $< 75 \times 10^9/l$ ) Aufschub der Behandlung bis zur Normalisierung, Reduktion der 5-FU-Dosis um 20% nach Mukositis/Diarrhoe Grad 3.

### 3.9.8.2 Therapieprotokoll Pankreaskarziom (palliativ), Gemcitabin und Erlotinib

#### Gemcitabin/Erlotinib

(Moore et al. J Clin Oncol 25: 1960–6, 2007)

#### 1. Zyklus:

Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43

#### Ab 2. Zyklus:

Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, 8, 15

Wiederholung: Nach einer Woche Pause (d.h. Tag 57 bzw. 29)

Erlotinib: 100 mg/d

Therapiedauer: Bis zur Beobachtung einer Tumorprogression

Zubereitung: Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> in 250 ml NaCl 0,9% über 30 min (über periphere Vene)

Begleitmedikation: Antiemetische Therapie mit Metoclopramid p.o., ggf. 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist i.v.

Nebenwirkungen: Dyspnoe, Allgemeinsymptome wie Muskelschmerzen, Schwäche, Grippegefühl, Myelotoxizität, Übelkeit, Erbrechen, Proteinurie und Hämaturie, selten schwere Lungentoxizität (interstitielle Pneumonitis), Kreatininanstieg, allergische Reaktion, nach Vorbestrahlung lokale Nekrosen, Rash

Dosismodifikation: Aufschub der Behandlung bei allen Grad-III-Nebenwirkungen bis zur Normalisierung (Granulozytopenie  $< 1 \times 10^9/l$ , Thrombozytopenie  $< 75 \times 10^9$ ); Reduktion der Gemcitabin-Dosis um 20% bei Grad-III-Nebenwirkungen

### 3.9.8.3 Therapieprotokoll Pankreaskarziom (palliativ), Second-line

OFF (Oxaliplatin, Folinsäure, 5-FU)

(Pelzer et al. Proc ASCO 2008, #4508)

Therapieregime:

5-FU 2000 mg/m<sup>2</sup> (24 h) Tag 1, 8, 15, 22

Folinsäure 200 mg/m<sup>2</sup> (30 min) Tag 1, 8, 15, 22

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> (2 h) Tag 8, 22

Wiederholung: Tag 43

Therapiedauer: Bis zur Beobachtung einer Tumorprogression

Applikationsweg: Über i. v.-Port

Begleitmedikation: Antiemetische Therapie:

Kevatril® 1 mg i. v. + Fortecortin® 8 mg i. v. vor Oxaliplatin

Nebenwirkungen:

Dyspnoe, Allgemeinsymptome wie Muskelschmerzen, Schwäche, Grippegefühl, Myelotoxizität, Übelkeit, Erbrechen, Proteinurie und Hämaturie, selten schwere Lungentoxizität, Kreatininanstieg, allergische Reaktion, nach Vorbestrahlung lokale Nekrosen, periphere sensorische Neuropathie, Obstipation, erhöhte Leberenzyme, allergische Reaktion, Epistaxis, Geschmacksstörungen

Dosismodifikation:

Aufschub der Behandlung bei allen Grad-III-Nebenwirkungen bis zur Normalisierung (Granulozytopenie < 1 × 10<sup>9</sup>/l, Thrombozytopenie < 75 × 10<sup>9</sup>/l), Reduktion der Dosis um 20% bei Grad-III-Nebenwirkungen

## 3.9.8.4 Therapieprotokoll Pankreaskarzinom (adjuvant), Gemcitabin

## Gemcitabin

(Oettle et al., JAMA 2007)

Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1, 8, 15
Wiederholung:	Nach einer Woche Pause (d. h. Tag 29)	
Therapiedauer:	6 Monate	
Zubereitung:	Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> in 250 ml NaCl 0,9% über 30 min (über periphere Vene)	
Begleitmedikation:	Antiemetische Therapie mit Metoclopramid p. o., ggf. 5-HT <sub>3</sub> -Antagonist i. v.	
Nebenwirkungen:	Dyspnoe, Allgemeinsymptome wie Muskelschmerzen, Schwäche, Grippegefühl, Myelotoxizität, Übelkeit, Erbrechen, Proteinurie und Hämaturie, selten schwere Lungentoxizität (interstitielle Pneumonitis), Kreatininanstieg, allergische Reaktion, nach Vorbestrahlung lokale Nekrosen	
Dosismodifikation:	Aufschub der Behandlung bei allen Grad-III-Nebenwirkungen bis zur Normalisierung (Granulozytopenie < 1 × 10 <sup>9</sup> /l, Thrombozytopenie < 75 × 10 <sup>9</sup> /l). Reduktion der Dosis um 20% bei Grad-III-Nebenwirkungen	

## 3.10 Literatur

1. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, Linne T, Svensson C (1996) Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary Cancer. *Ann Oncol* 7: 593–600.
2. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rorthenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Potenay RK, Somiolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr A, Stephens CD, on Hoff DD (1997) Improvements in survival and clinical benefit as first-line therapy for patients with advanced pancreas Cancer. A randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403–13.
3. Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H, Bassi C, Stocken DD, Tait DM, Dünn JA, Dervenis C, Lacaine F, Hickey H, Raraty MGT, Ghaneh P, Büchler MW (2003) Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. *Ann Oncol* 14: 675–692.
4. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA (2002) A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing Gemcitabin and marimastat with Gemcitabin

- and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87: 161–167.
5. El Kamar FG, Grossbard ML, Kozuch PS (2003) Metastatic Pancreatic Cancer: Emerging Strategies in Chemotherapy and Palliative Care. *Oncologist* 8: 18–34.
  6. Rao S, Cunningham D (2002) Advanced pancreatic cancer – 5 years on. *Ann Oncol* 13: 1165–68.
  7. Hruban RH, Goggins M, Parsons J and Kern SE (2000) Progression Model for Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 6: 2969–2972.
  8. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW. (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200–1210.
  9. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Guberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297(3): 267–77
  10. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taieb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A (2005) Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with Gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 23: 3509–3516.
  11. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. (2007) Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25: 1960–6.
  12. Pelzer et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *Proc ASCO* 2008, #4508
  13. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. (2008) Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 19: 1592–9.
  14. Cunningham D. et al: Phase II randomised comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *European Journal of Cancer Supplements*, Vol 3, No 4, Oct 2005: 4; Abstract PS11.
  15. Riess H, Helm A, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Moik M, Hammer C, Zippel K, Weigang-Köhler K, Stauch M, Oettle H, Deutsche Krebsgesellschaft (2005). A randomised prospective, multicenter, phase III trial of Gemcitabine, 5-Fluorouracil (5-FU), Folinic Acid vs. Gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I or II (June 1 Supplement): 4009
  16. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Saletti P, Bajetta E, Schueller J, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W (2005). Gemcitabine (G) plus Capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group of Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement): 4010