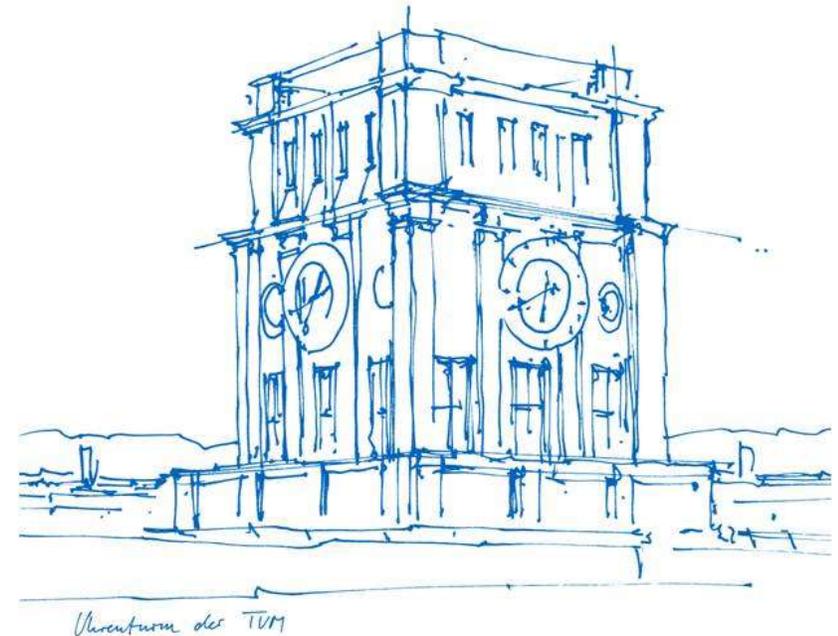


29. Intensivkurs Innere Medizin

Pankreaskarzinom

Dr. med. Sebastian Lange
Gastrointestinale Onkologie,
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Einheit für Präzisionsonkologie,
Comprehensive Cancer Center München^{TUM}



Neuerkrankungen in D \approx 20.000 in 2020 (\triangleq 400/Jahr in München)

- Inzidenz stetig steigend

Prognose über alle Erkrankungsstadien weiterhin sehr schlecht

- 5-Jahres-Überlebensrate 5 – 10%

Resektabilität bei Diagnosestellung 15 – 20%; sehr hohe Rezidivrate

- Lebermetastasen am häufigsten

Ätiologie und Risikofaktoren

- Tabakkonsum \Rightarrow bis 2-faches Risiko
- Langjähriger Diabetes mellitus \Rightarrow bis 2-faches Risiko
- Hohes Lebensalter
- Chronische Pankreatitis, Adipositas, geringe körperl. Aktivität, hoher C2-Konsum
- familiäre Tumorsyndrome (BRCA1/2, fam. Pankreatitis, Peutz-Jeghers, HNPCC, FAMM)

Wichtigste Differentialdiagnosen

Neuroendokriner Tumor des Pankreas

- Metastasiert ebenfalls häufig hepatisch bei jedoch deutlich besserer Prognose; große Bandbreite an zielgerichteten Therapieoptionen (Somatostatin-gerichtet) mit guter Verträglichkeit; oft in CT-Diagnostik bereits Indizien hierfür (art. hyperperfundiert). DOTA(SSTR2)-PET zur Ausbreitungsdiagnostik.

Neuroendokrines Karzinom des Pankreas

- **Nicht mit NET verwechseln.** Unmittelbare Therapieeinleitung an einem Zentrum! Bei ED meist ausgedehnt metastasiert und sehr(!) rasch progredient.

Azinuszellkarzinom des Pankreas

- Selten. Prognose wenig besser im Vergleich zu duktalem Pankreaskarzinom. Therapie analog zu diesen. Immer erweiterte Molekulardiagnostik bei hohem Anteil an adressierbaren Treibermutationen.

Distales Gallengangskarzinom

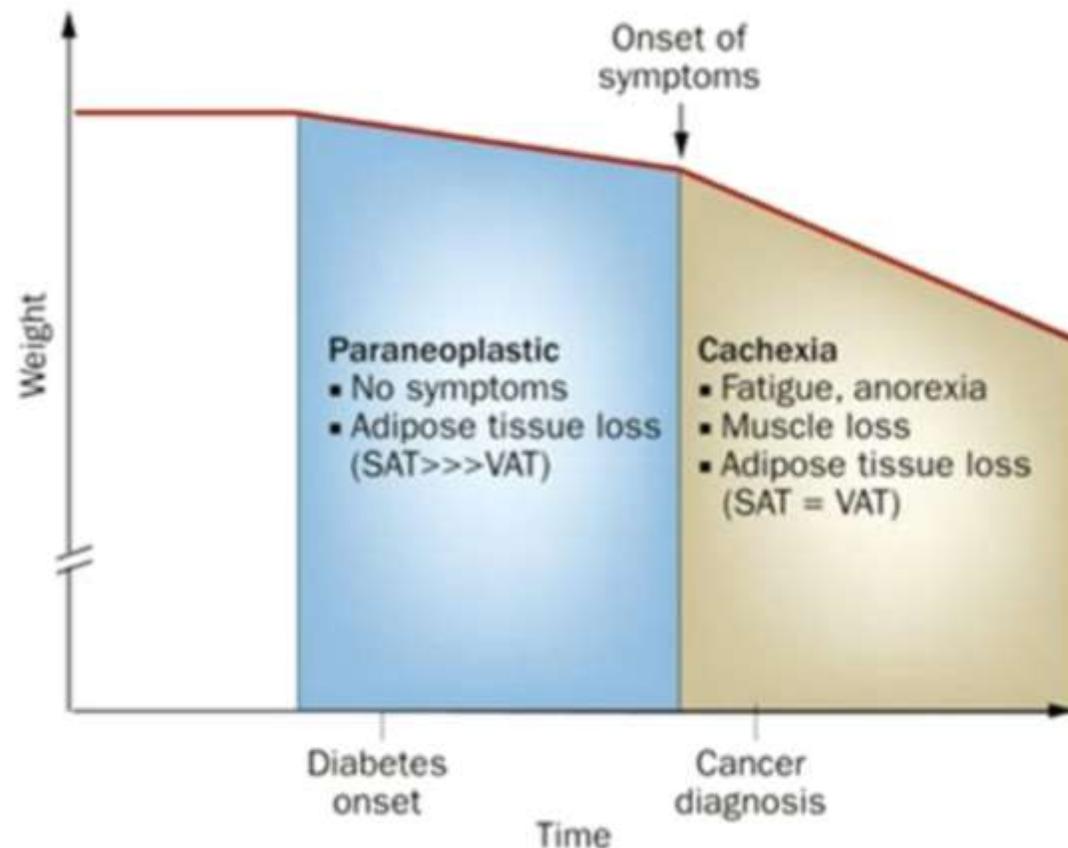
- Klinisch, histo- und molekularpathologisch nur schwierig von einem Pankreaskopfkarzinom zu unterscheiden. Vorgehen im Großen und Ganzen analog zu duktalem Pankreaskarzinomen.

Klinischer Verdacht/Erstdiagnose

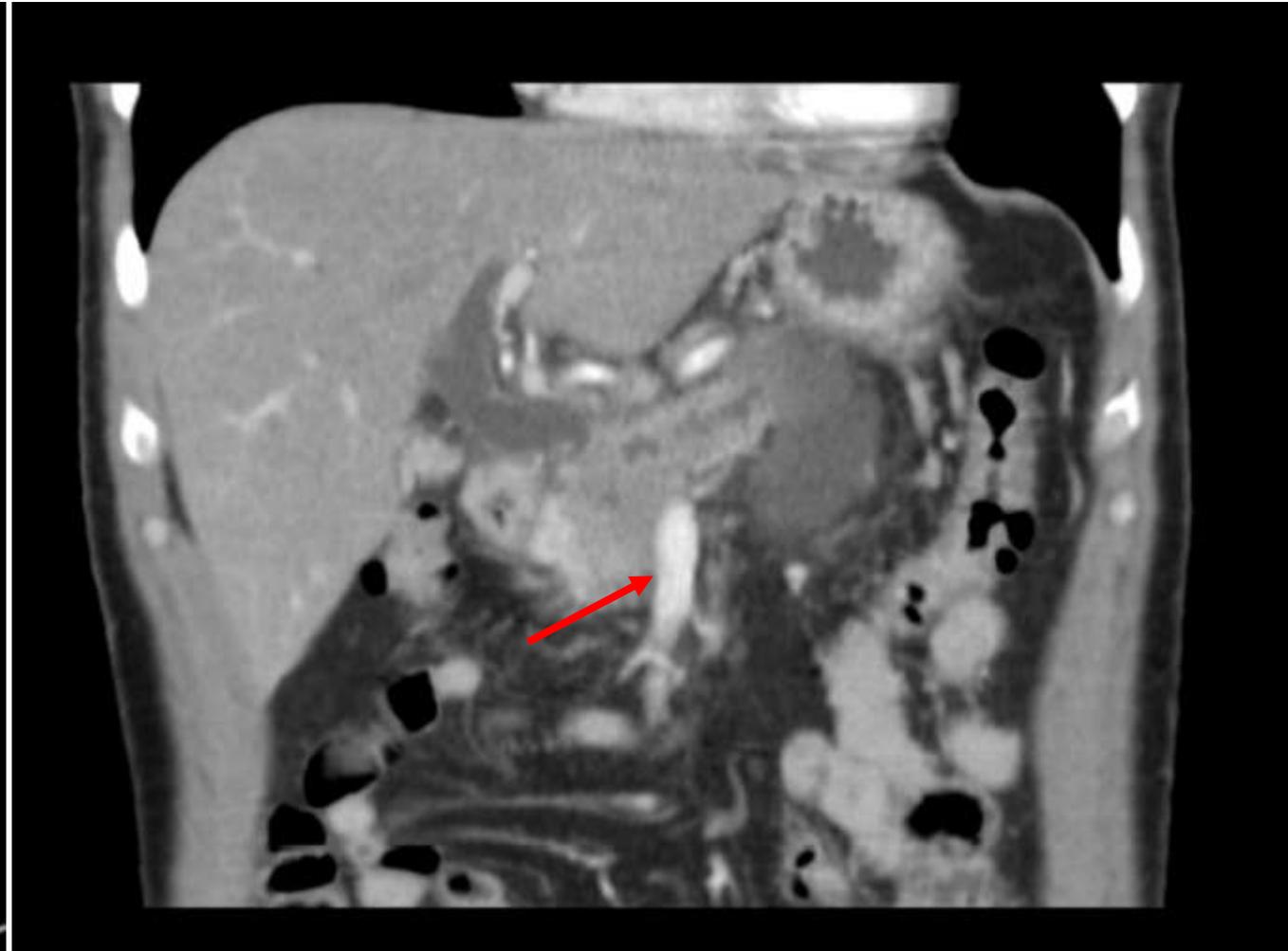
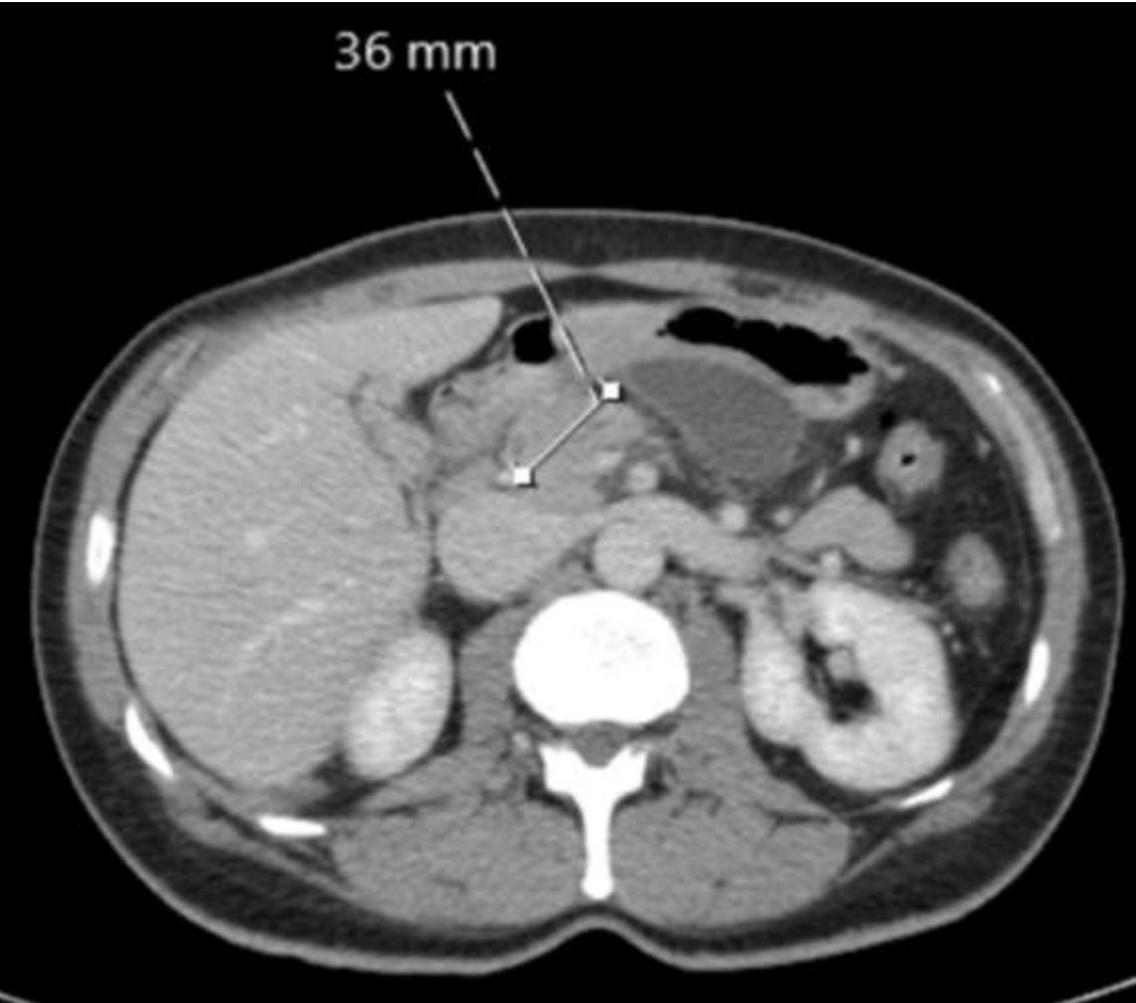
Schmerzloser Ikterus

Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen

- Alter ≥ 50
- Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche
- Pankreatitis unklarer Ätiologie + Alter ≥ 50

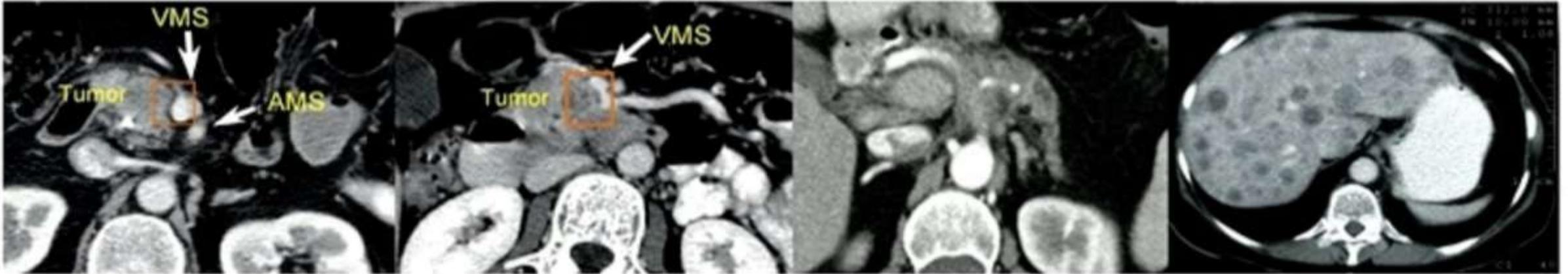


Zuerst: CT-Thorax/Abdomen/Becken (2 Phasen)



Resektabilität kann gegeben sein bei / trotz

- Encasement arterieller Gefäße $< 180^\circ$ als grobe Faustregel
- Infiltration venöser Gefäße oder von Nachbarorganen



lokal resektabel

potentiell resektabel

irresektabel

metastasiert

≈ 10 %

≈ 10 %

≈ 20 %

≈ 60 %

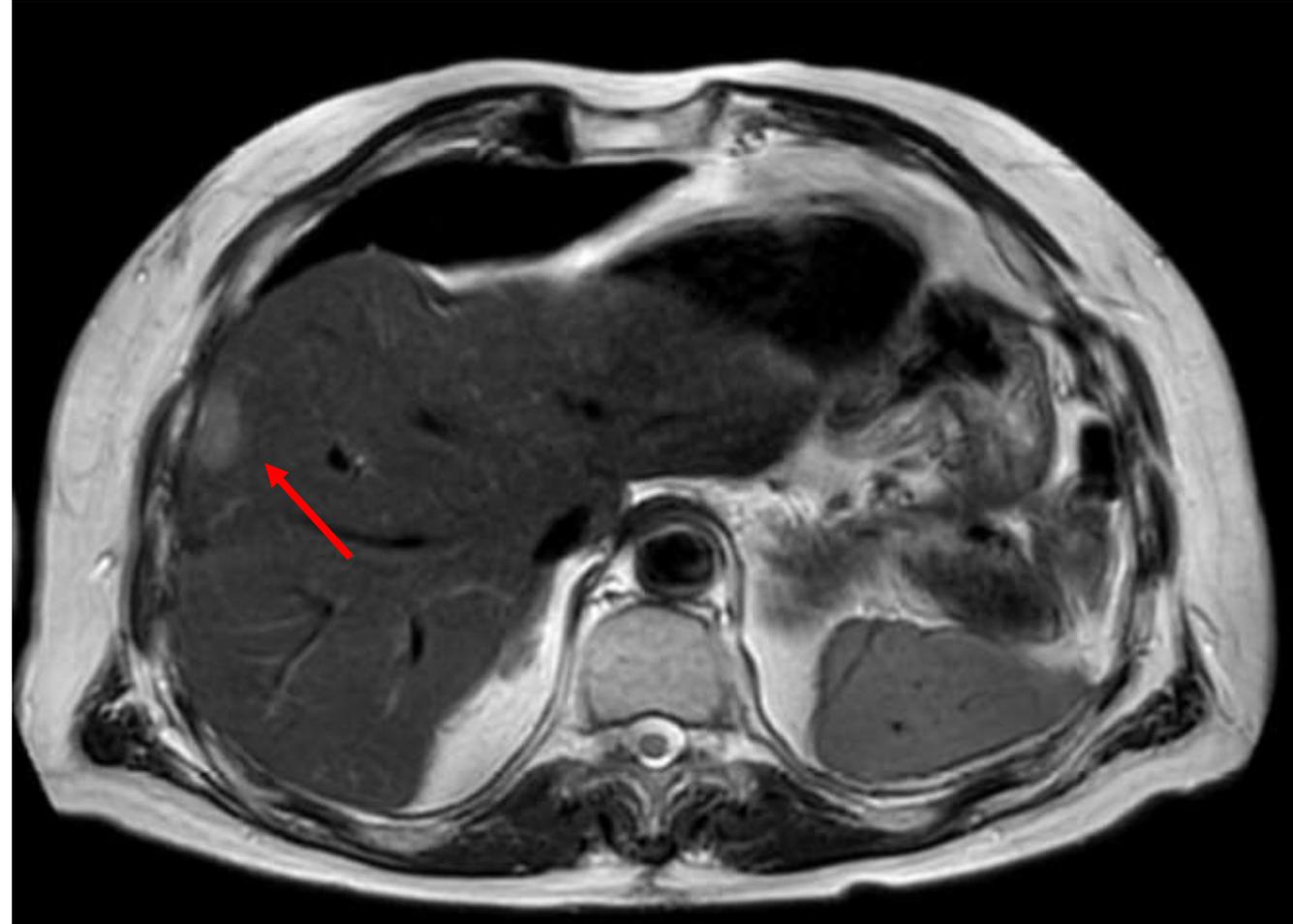
mOS: 17-23 Monate

mOS: ≈ 20 Monate

mOS: 9-11 Monate

mOS: 4-6 Monate

Wenn primär resektabel: zusätzlich MRT-Leber (Detektion Lebermetastasen)



Wenn nicht unmittelbar resektabel:

- Evaluation notwendige Gallengangsdrainage

- Cholangitis
- Bilirubin > 15 – 20 mg/dl
- Wartezeit bis zur OP > 2 Wochen

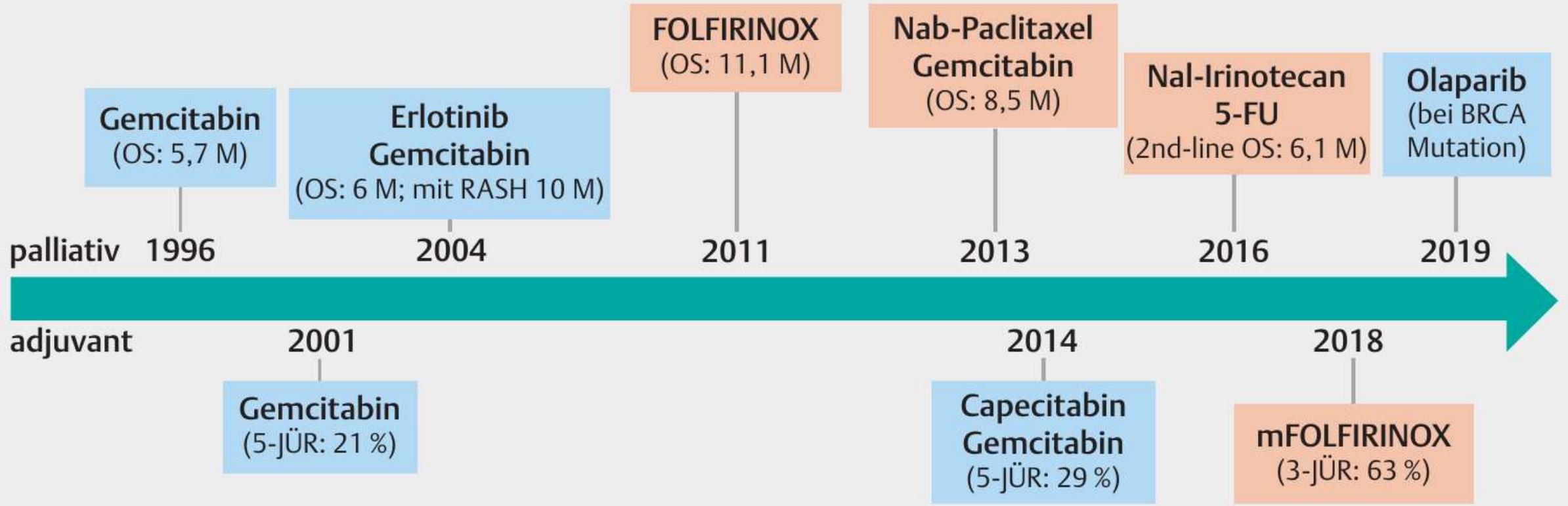
Zur Palliation je nach Gesamtsituation (bevorzugt Metallstent)

- Histologische Sicherung

- Bevorzugt aus (Leber)-Metastasen mittels US-/CT-gesteuerter Punktion
 - Vorteile: mehr Material, tendentiell höherer Tumorzellgehalt
- Wenn nur lokales Wachstum: Meist EUS-Punktion



Entwicklung der Chemotherapie

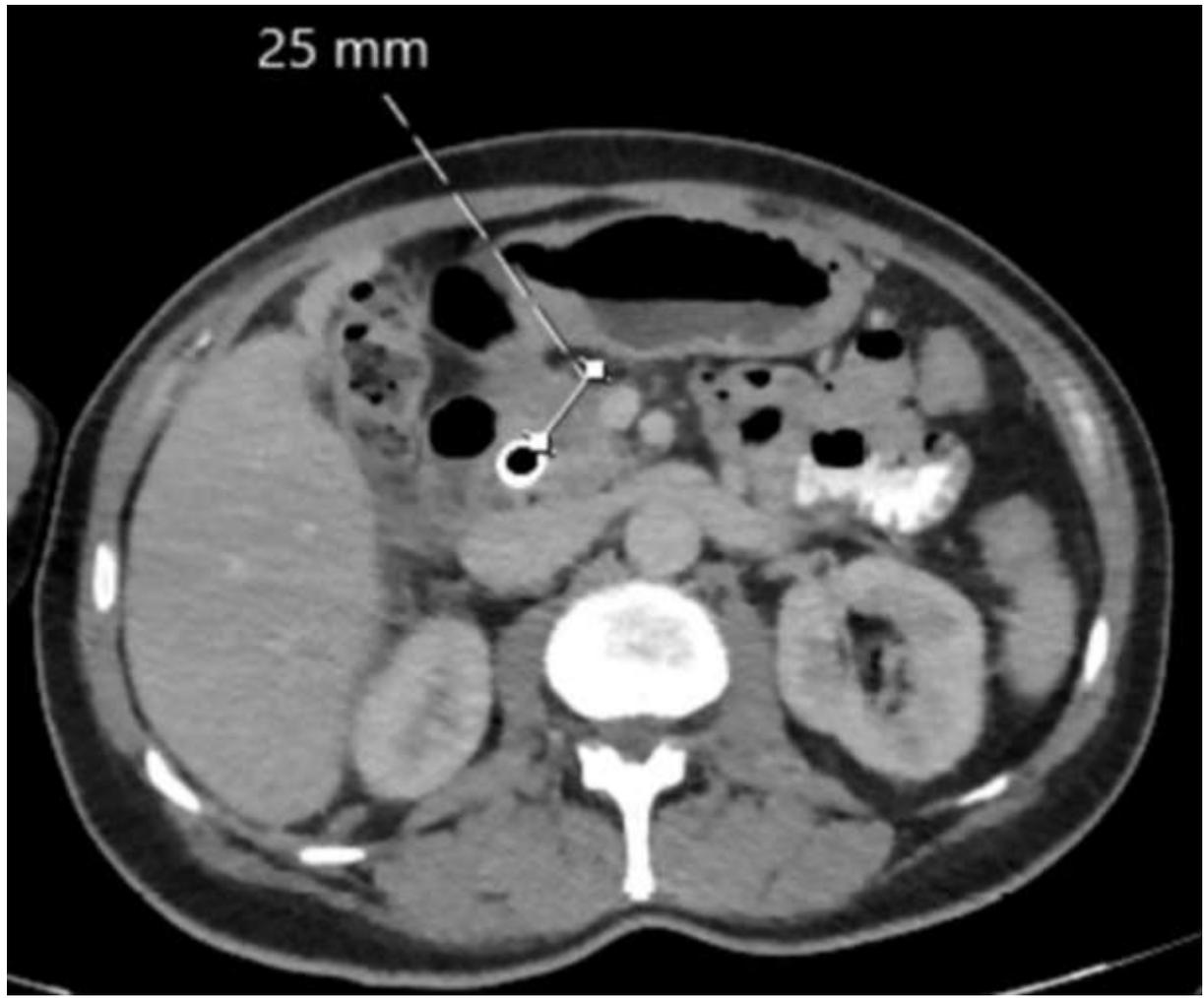
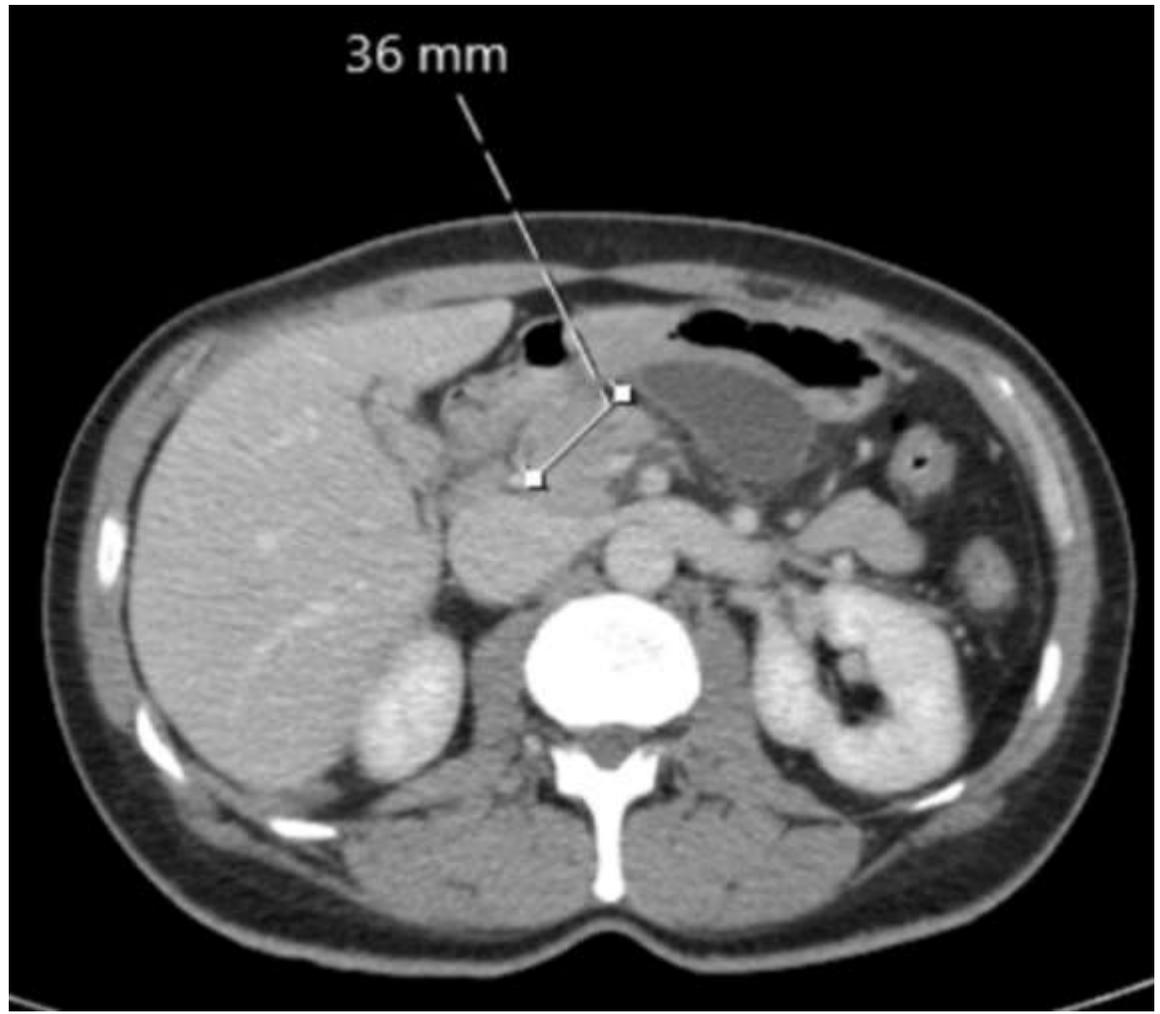


Nab – nanoparticle albumin bound; Nal – nanoliposomal pegyliert

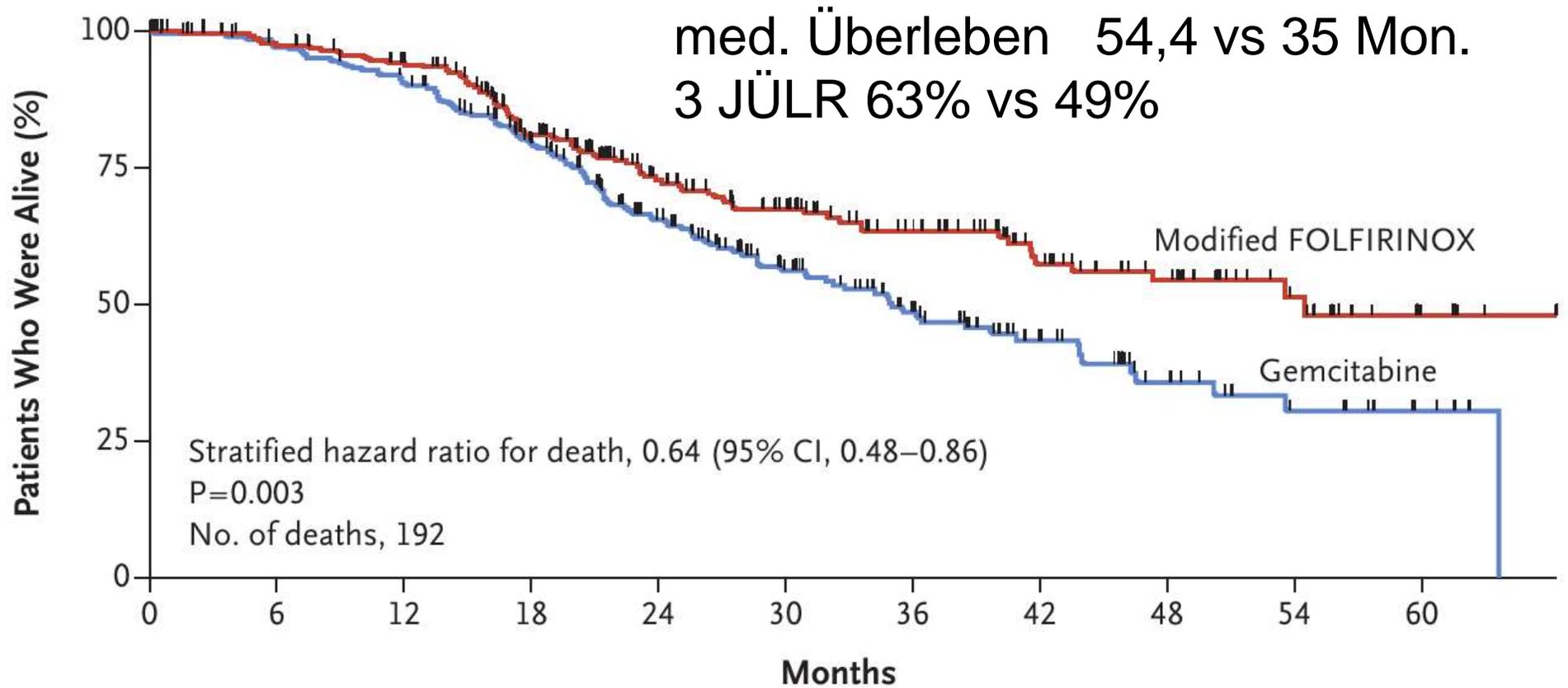
Therapieregime

Neoadjuvant

- Beginn FOLFIRINOX, Wechsel auf Gem + nab-P bei fehlender Response



B Overall Survival



No. at Risk

Modified FOLFIRINOX	247	223	210	165	119	91	68	46	32	16	4
Gemcitabine	246	233	215	171	120	81	55	33	18	9	4

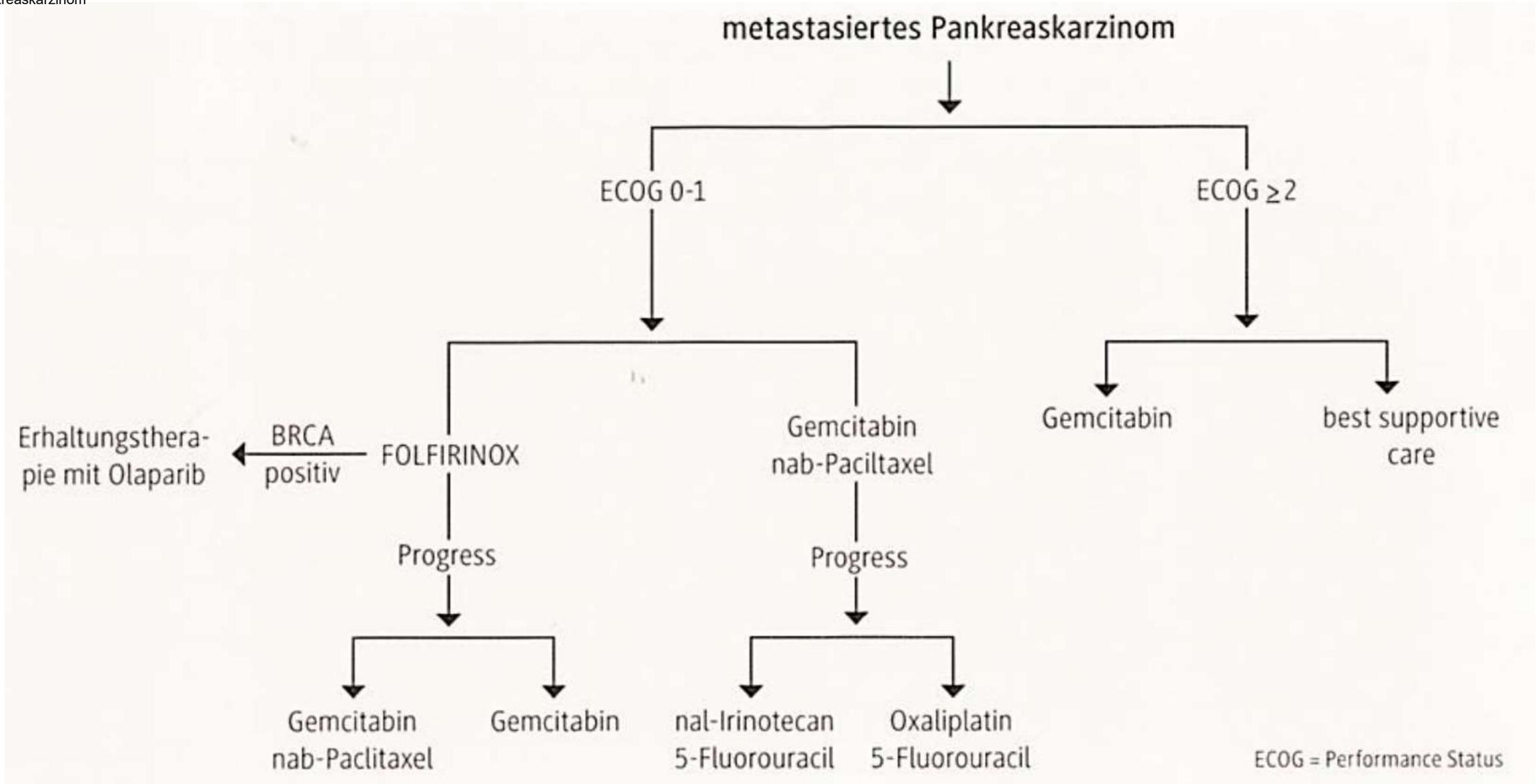
Therapieregime

Neoadjuvant

- Beginn FOLFIRINOX, Wechsel auf Gem + nab-P bei fehlender Response

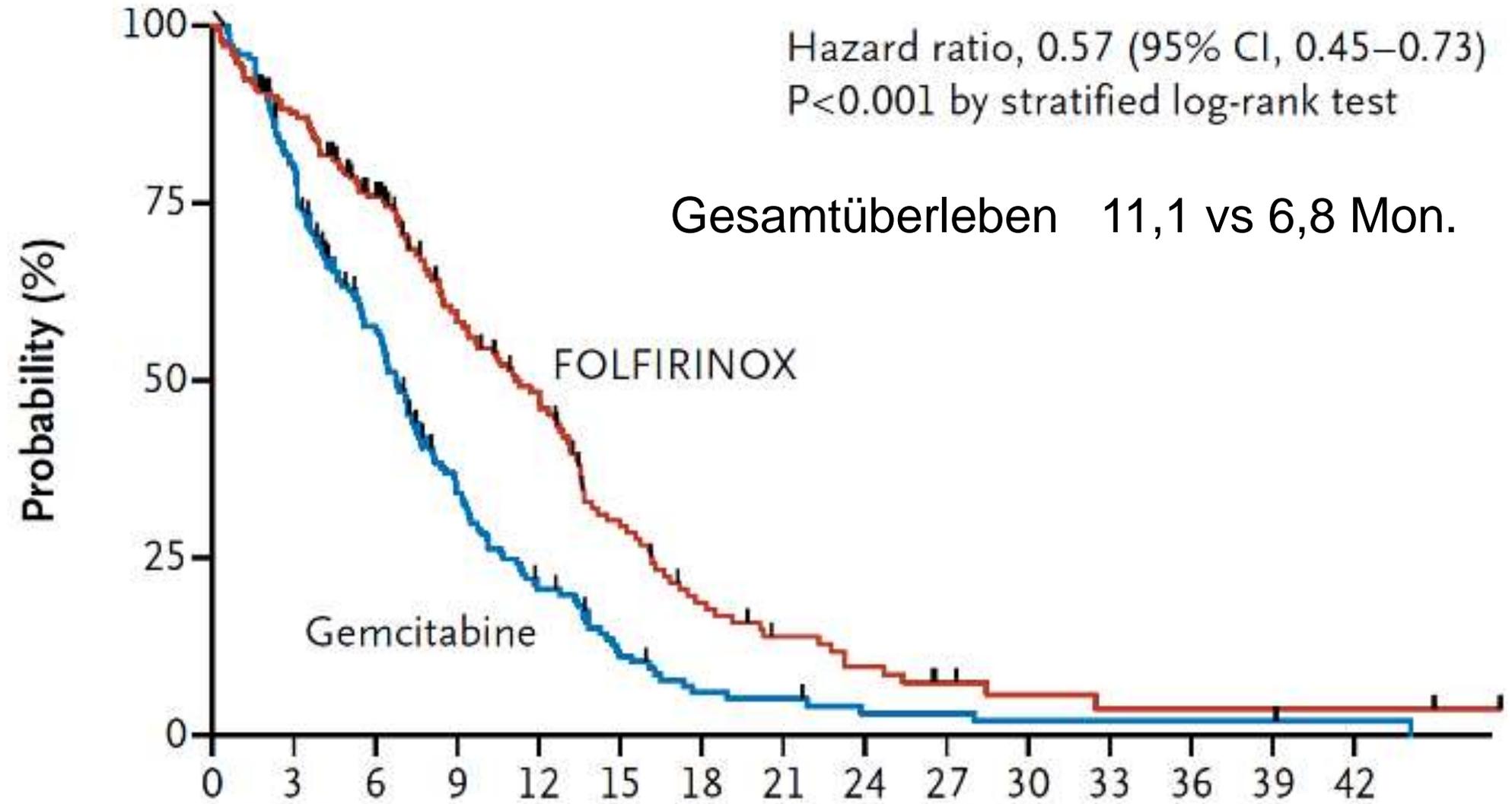
adjuvant

- mFOLFIRINOX vs Gem: 3 JÜLR 63% vs 49% (HR 0,64)
- Gem vs observation: 5 JÜLR 21% vs 10% (HR 0,82)



ECOG = Performance Status

Palliative CTx – mFOLFIRINOX vs. Gemcitabin



Therapieregime

Neoadjuvant

- Beginn FOLFIRINOX, Wechsel auf Gem + nab-P bei fehlender Response

adjuvant

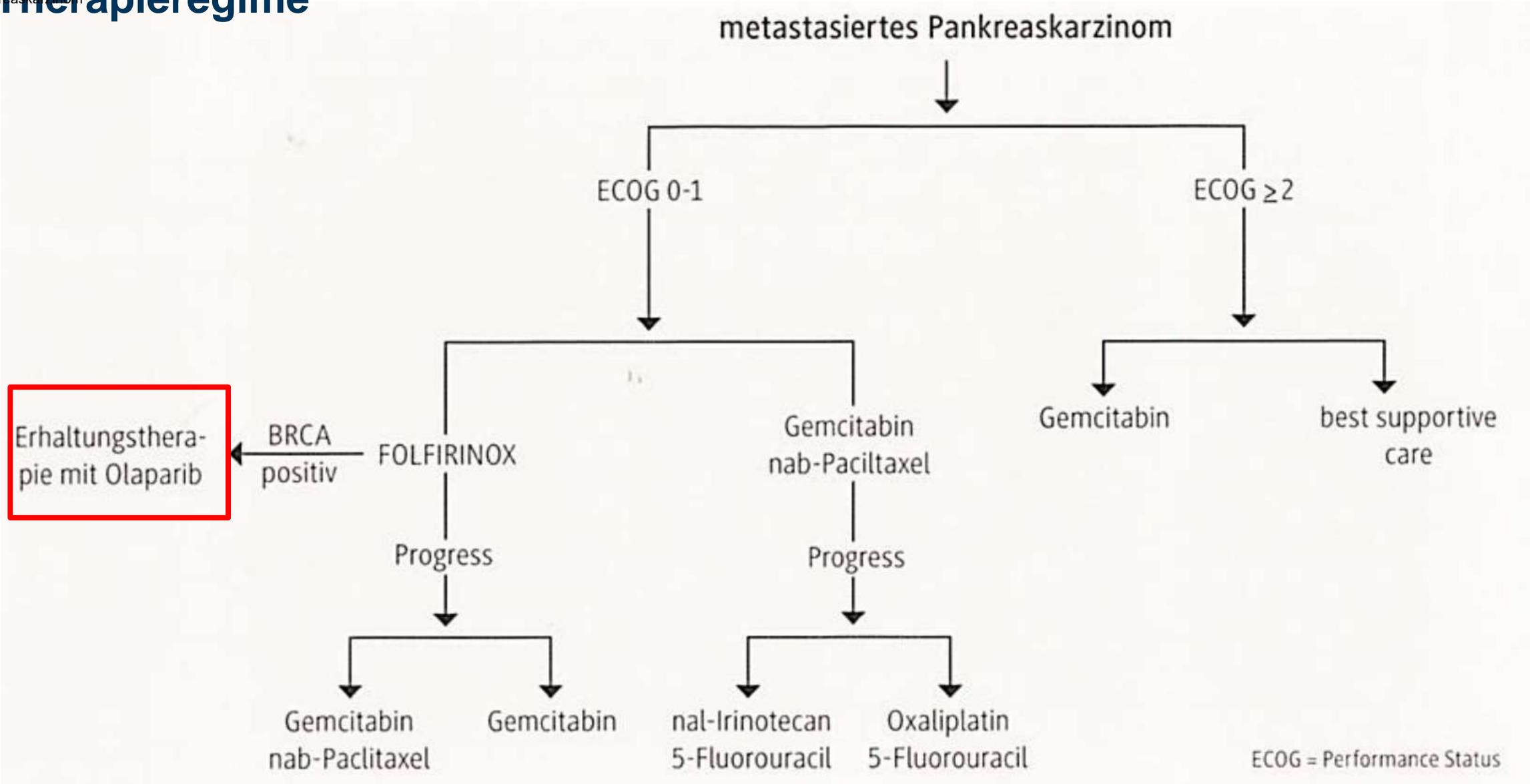
- mFOLFIRINOX vs Gem: 3 JÜLR 63% vs 49% (HR 0,64)
- Gem vs observation: 5 JÜLR 21% vs 10% (HR 0,82)

palliativ Erstlinie

- Gem: 6,0 Mon. med. Überleben
- Gem + nab-P vs Gem: 8,7 vs 6,6 Mon. med. Überleben (HR 0,72)
- FOLFIRINOX vs Gem: 11,1 vs 6,8 Mon. med. Überleben (HR 0,57)

Palliativ Zweitlinie

- Oxaliplatin-basiert: 6 Mon. Med. Überleben (+2,5 Monate)
- Irinotecan-basiert: 6 Mon. Med. Überleben (+2,0 Monate)



Patienten mit Mamma-Ca diagnostiziert vor ca. 2010-2012 wurden im Regelfall **nie** weiter humangenetisch abgeklärt -> relevante Zahl an Pankreas-Ca/Cholangio-Ca 10 – 20 Jahre später.

Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen (BRCA2 > ATM > BRCA1 > PALB2 \cong 15% der Patienten) aus therapeutischer und humangenetischer Sicht (Kinder, Geschwister) relevant.

Patienten mit Mamma-Ca diagnostiziert vor ca. 2010-2012 wurden im Regelfall **nie** weiter humangenetisch abgeklärt -> relevante Zahl an Pankreas-Ca/Cholangio-Ca 10 – 20 Jahre später.

Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen (BRCA2 > ATM > BRCA1 > PALB2 \cong 15% der Patienten) aus therapeutischer und humangenetischer Sicht (Kinder, Geschwister) relevant.

74jährige Patientin mit der Erstdiagnose Pankreas-Ca

Eigenanamnese:

Z.n. Ovarial-Ca mit 35 Jahre

Z.n. Mamma-Ca mit 60 Jahren

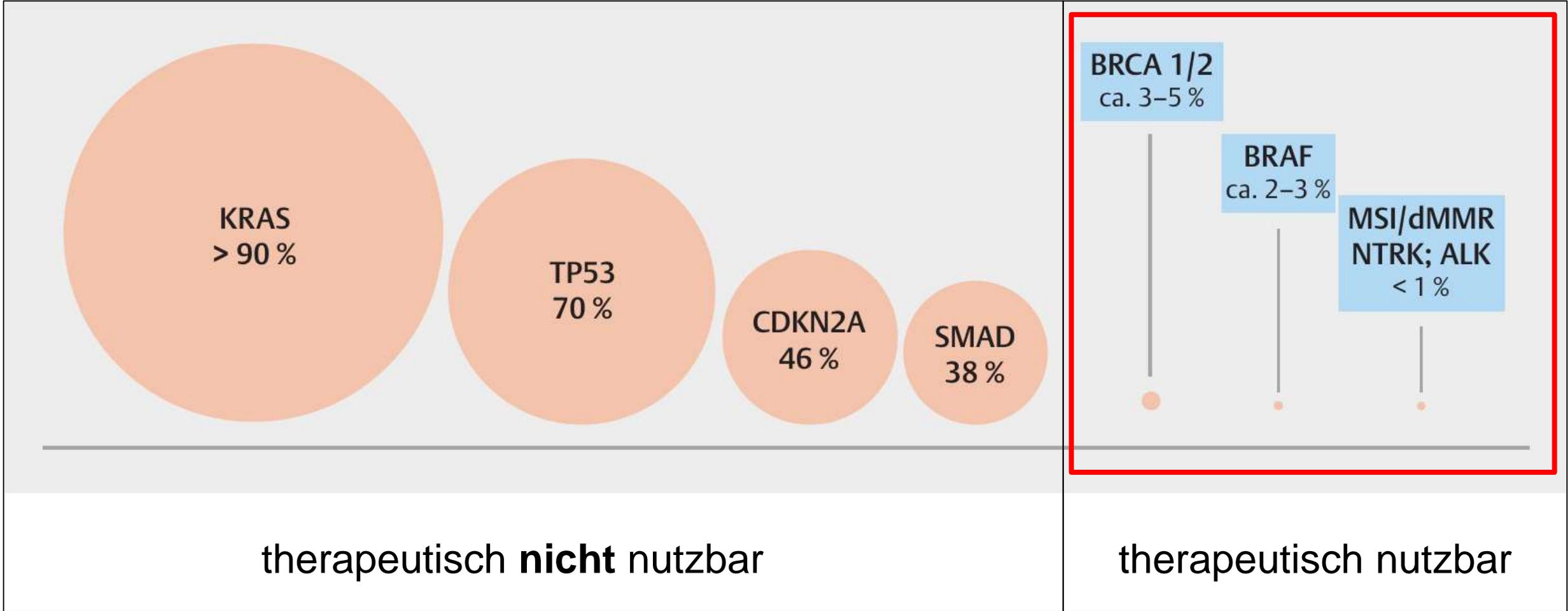
Familienanamnese:

Mutter an Mamma-Ca mit 50 Jahren verstorben

Schwester an Ovarial-Ca mit 45 Jahren verstorben

Keine weitere Abklärung bisher

Mutationen des duktales Pankreaskarzinoms



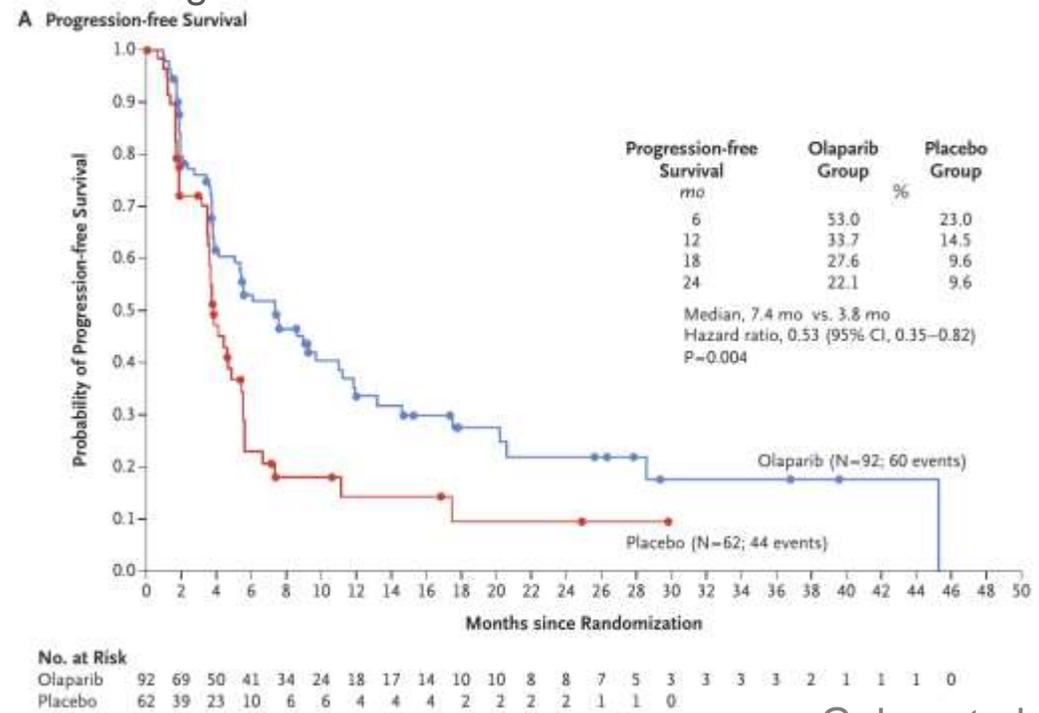
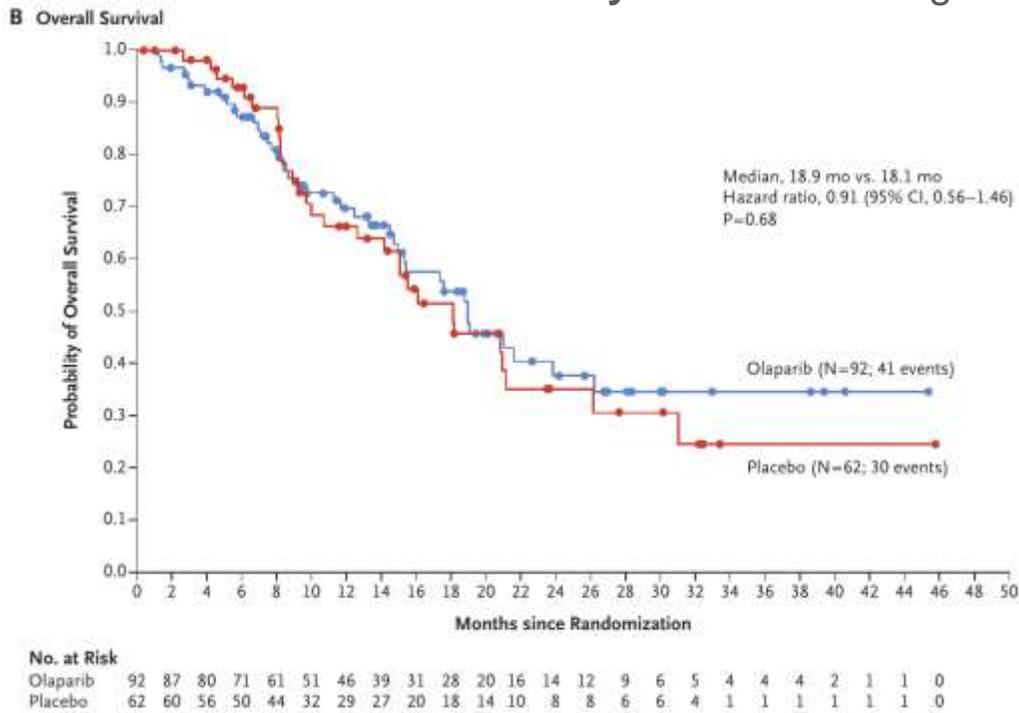
8.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die grundsätzlich für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, sollte das Vorliegen einer BRCA1/2 Keimbahnmutation evaluiert werden, um Platin-sensible Patienten frühzeitig zu identifizieren und die Option einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor zu klären.	

Entweder humangenetische Vorstellung oder somatische Panelsequenzierung (präferiert, spätestens bei Beginn der Zweitlinie um um ggf. weitere therapierelevante Alterationen wie z.B. BRAF, NTRK, Mikrosatelliteninstabilität zu erfassen).

8.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die grundsätzlich für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, sollte das Vorliegen einer BRCA1/2 Keimbahnmutation evaluiert werden, um Platin-sensible Patienten frühzeitig zu identifizieren und die Option einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor zu klären.	

Entweder humangenetische Vorstellung oder somatische Panelsequenzierung (präferiert, spätestens bei Beginn der Zweitlinie um ggf. weitere therapierelevante Alterationen wie z.B. BRAF, NTRK, Mikrosatelliteninstabilität zu erfassen).

POLO-Study: Einschluss möglich bei ca. 7% der gescreenten Patienten



Schwerwiegende Diagnose, als Systemerkrankung verstehen (auch sehr oft wenn in Bildgebung noch lokal-begrenzt!)

aber: weitere Abklärung trotzdem sinnvoll (relevante Differentialdiagnosen!).

Diagnose kein Notfall (außer: Cholangitis), aber sollte auch nicht mehrere Wochen (>4?) verschleppt werden (Evidenz für schlechteres Outcome).

Chemotherapie oft gut verträglich und wirksam.



... in der Hämatologie und Medizinischen Onkologie



Positiv- Empfehlungen

1. Palliativmedizinische Versorgung
2. Psychoonkologische Mitbetreuung
3. Kompetente Schmerztherapie



Negativ- Empfehlungen

2. Keine (weitere) spezifische Therapie bei
 - Schlechtem AZ (WHO/ECOG > 2)
 - Fehlendem Ansprechen auf die evidenzbasierte Vortherapie
 - Fehlender **harter** Evidenz für den klinischen Nutzen weiterer Therapien

Klug entschieden?

Fast jeder 2. Krebspatient mit unheilbarer Erkrankung erhält in den letzten 4 Lebenswochen Chemotherapie

Chemotherapie bei terminal kranken Krebspatienten führt zu erhöhtem Risiko für

- Reanimation
- Beatmung
- Tod auf der Intensivstation