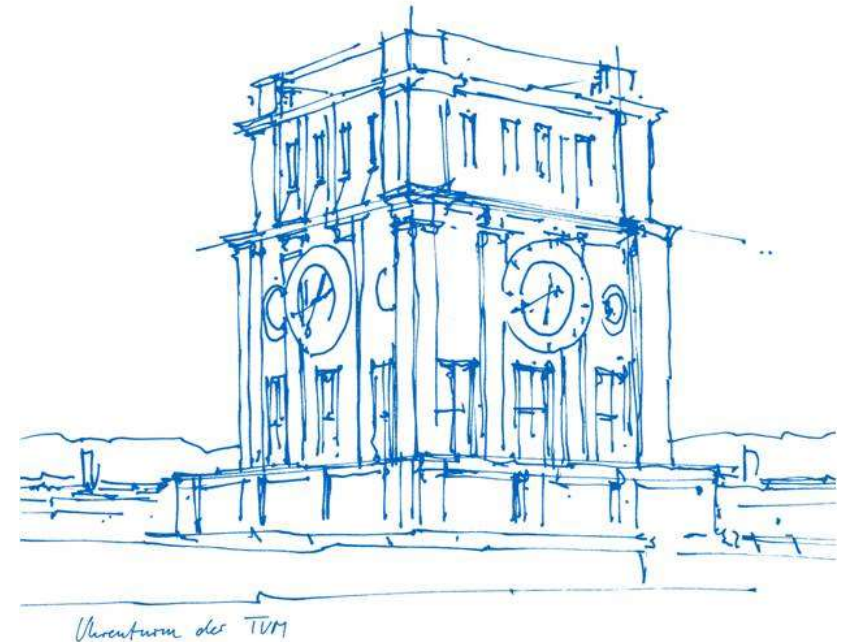


29. Intensivkurs Innere Medizin

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

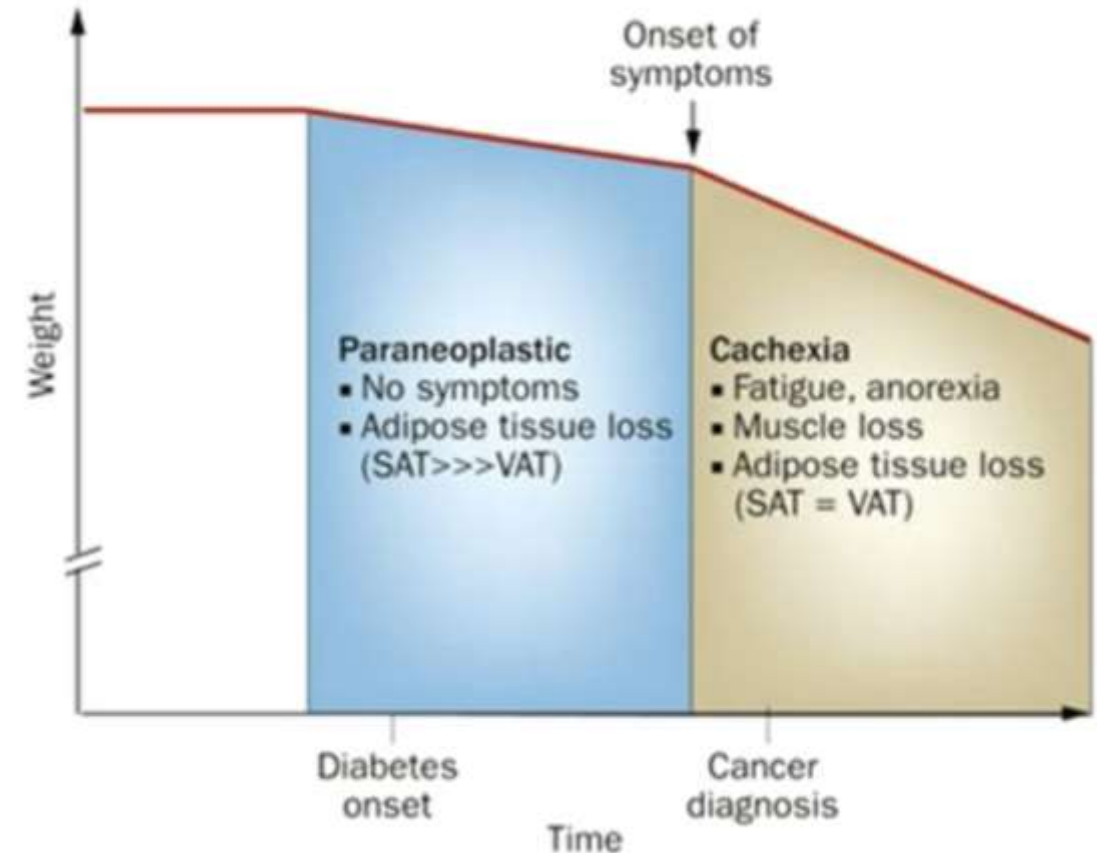
- Klinisch, histo- und molekularpathologisch nur schwierig von einem Pankreaskopfkarzinom zu unterscheiden. Vorgehen im Großen und Ganzen analog zu duktalem Pankreaskarzinomen.

Klinischer Verdacht/Erstdiagnose

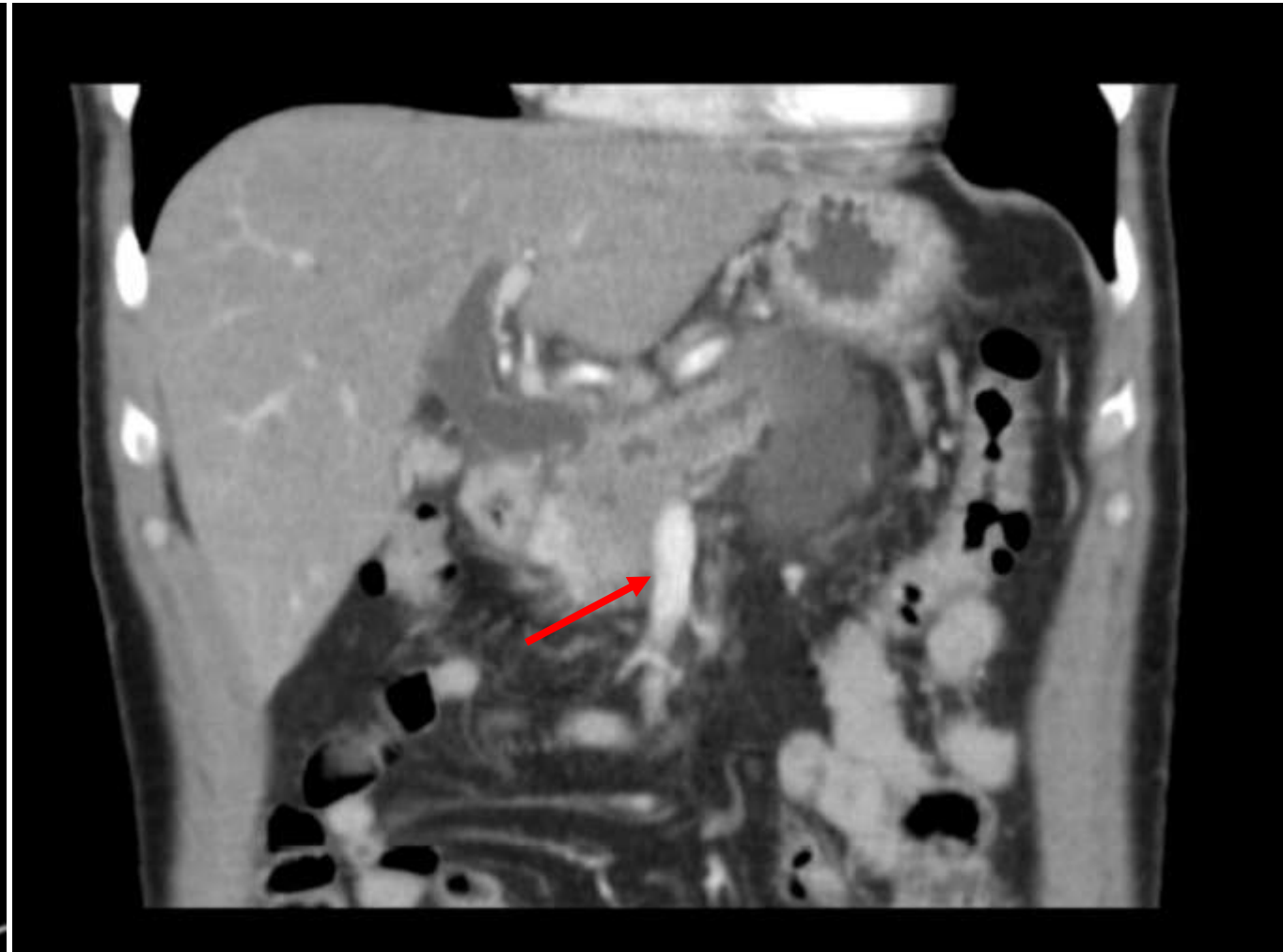
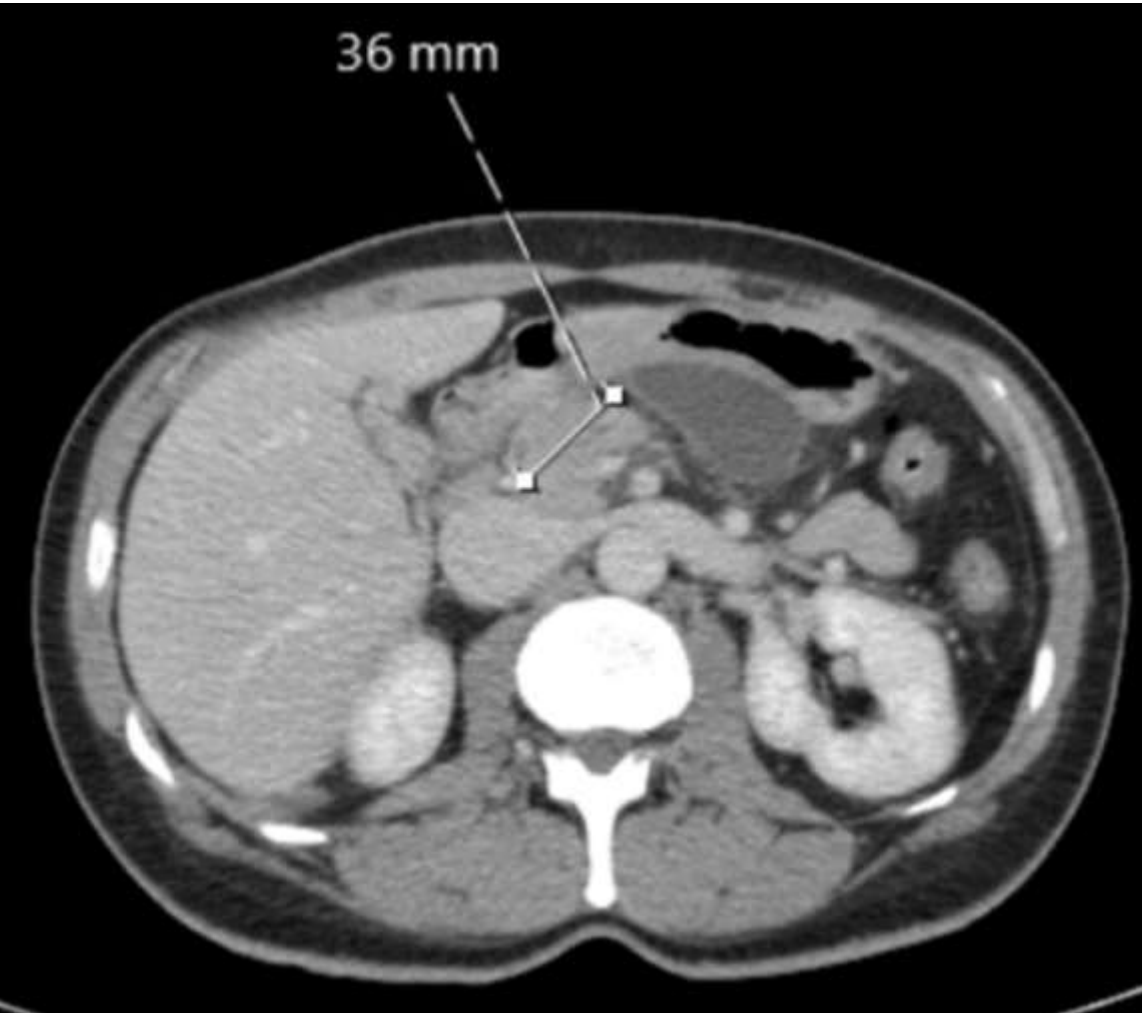
Schmerzloser Ikterus

Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen

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

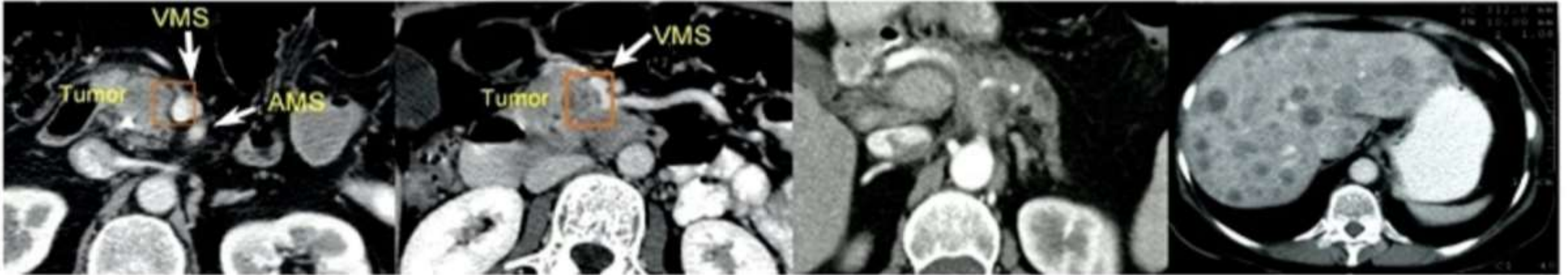


Zuerst: CT-Thorax/Abdomen/Becken (2 Phasen)



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 %

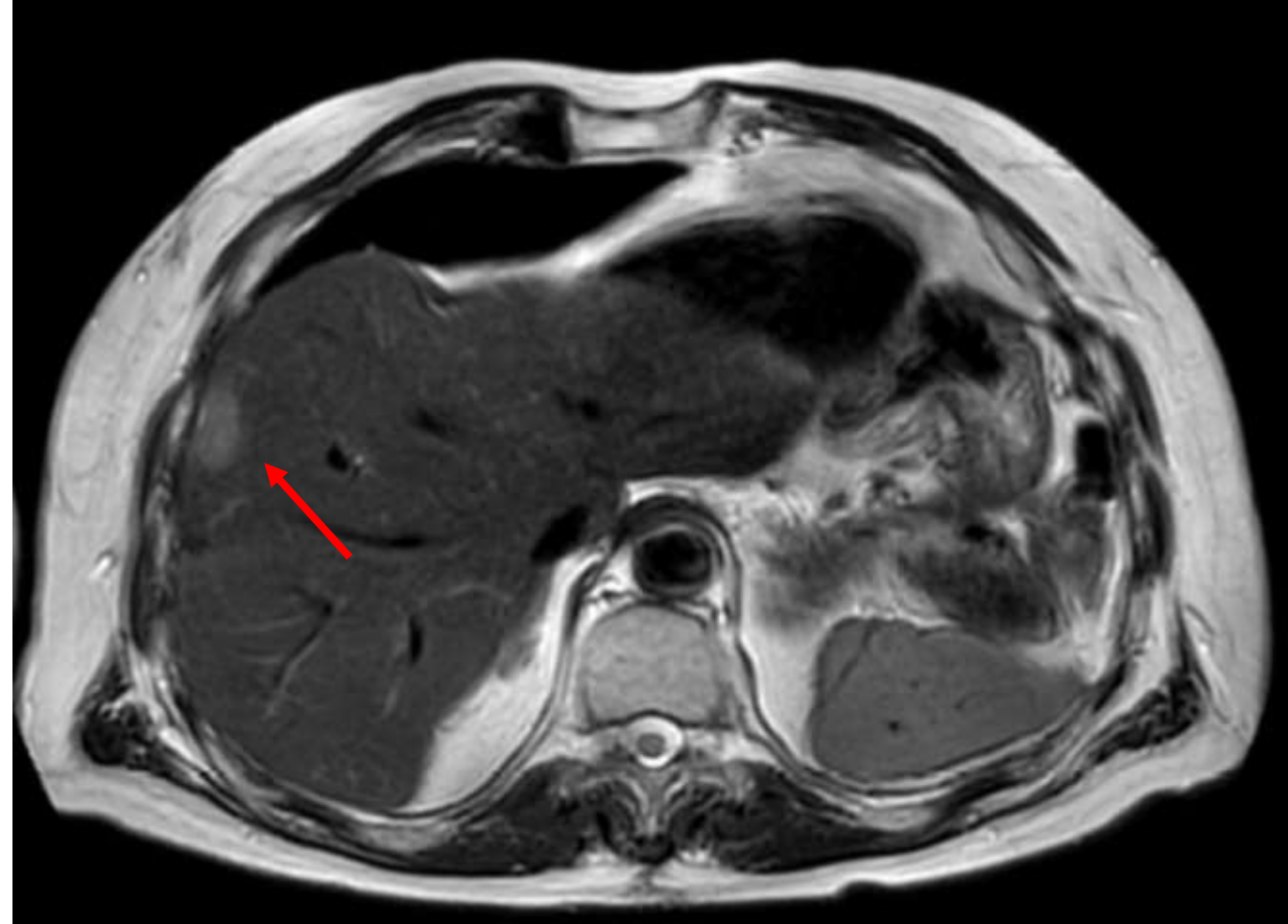
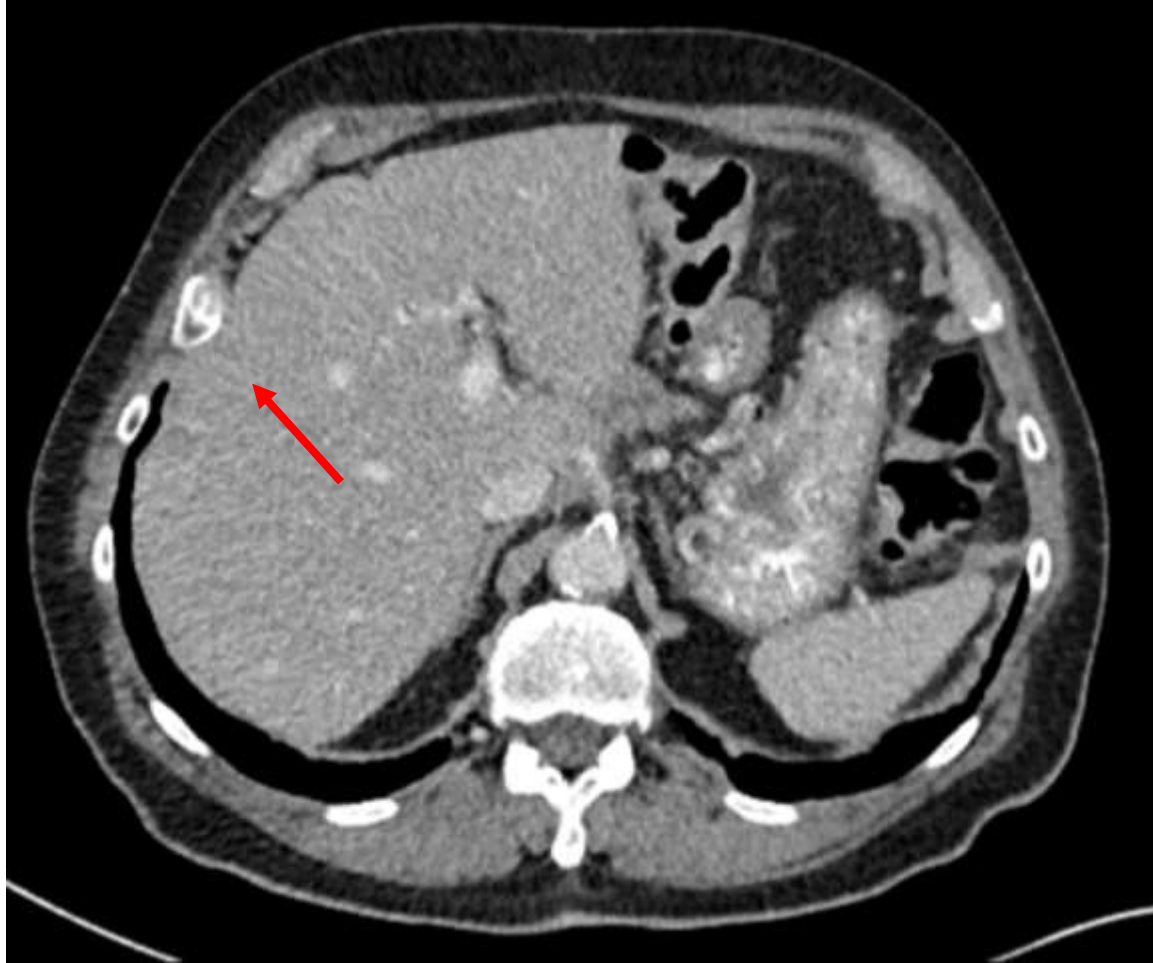
mOS: 17-23 Monate

mOS: ≈ 20 Monate

mOS: 9-11 Monate

mOS: 4-6 Monate

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



Ablauf der Diagnostik

Wenn nicht unmittelbar resektabel:

- Evaluation notwendige Gallengangsdrainage

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

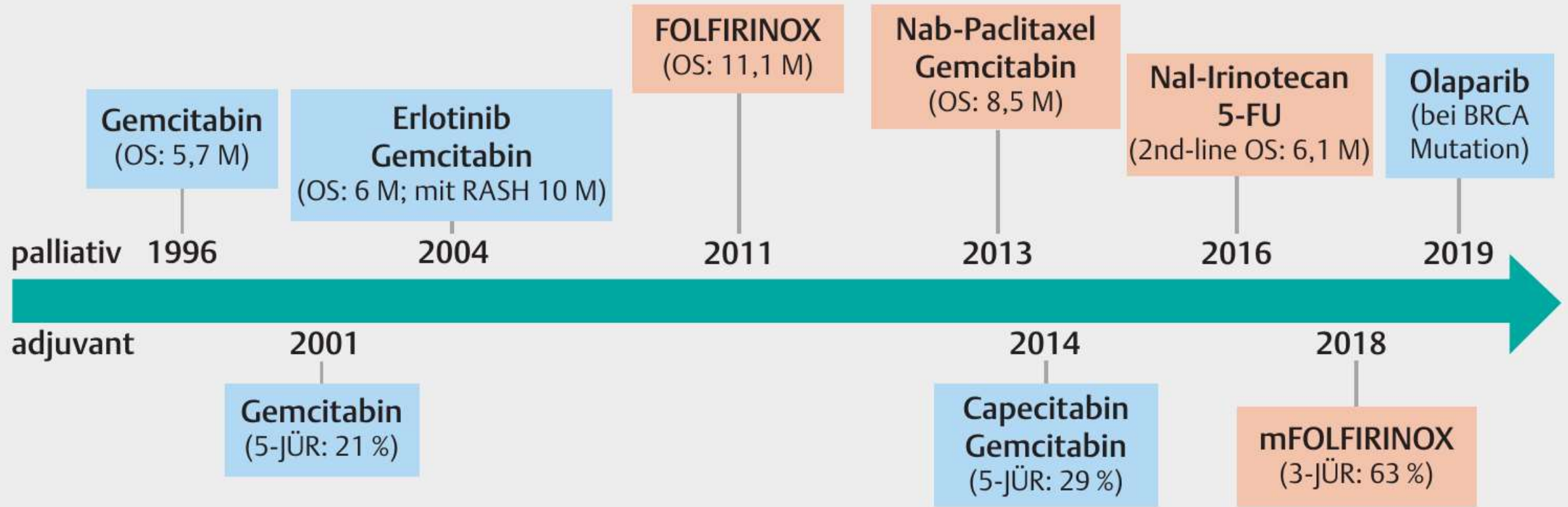
Zur Palliation je nach Gesamtsituation (bevorzugt Metallstent)

- 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

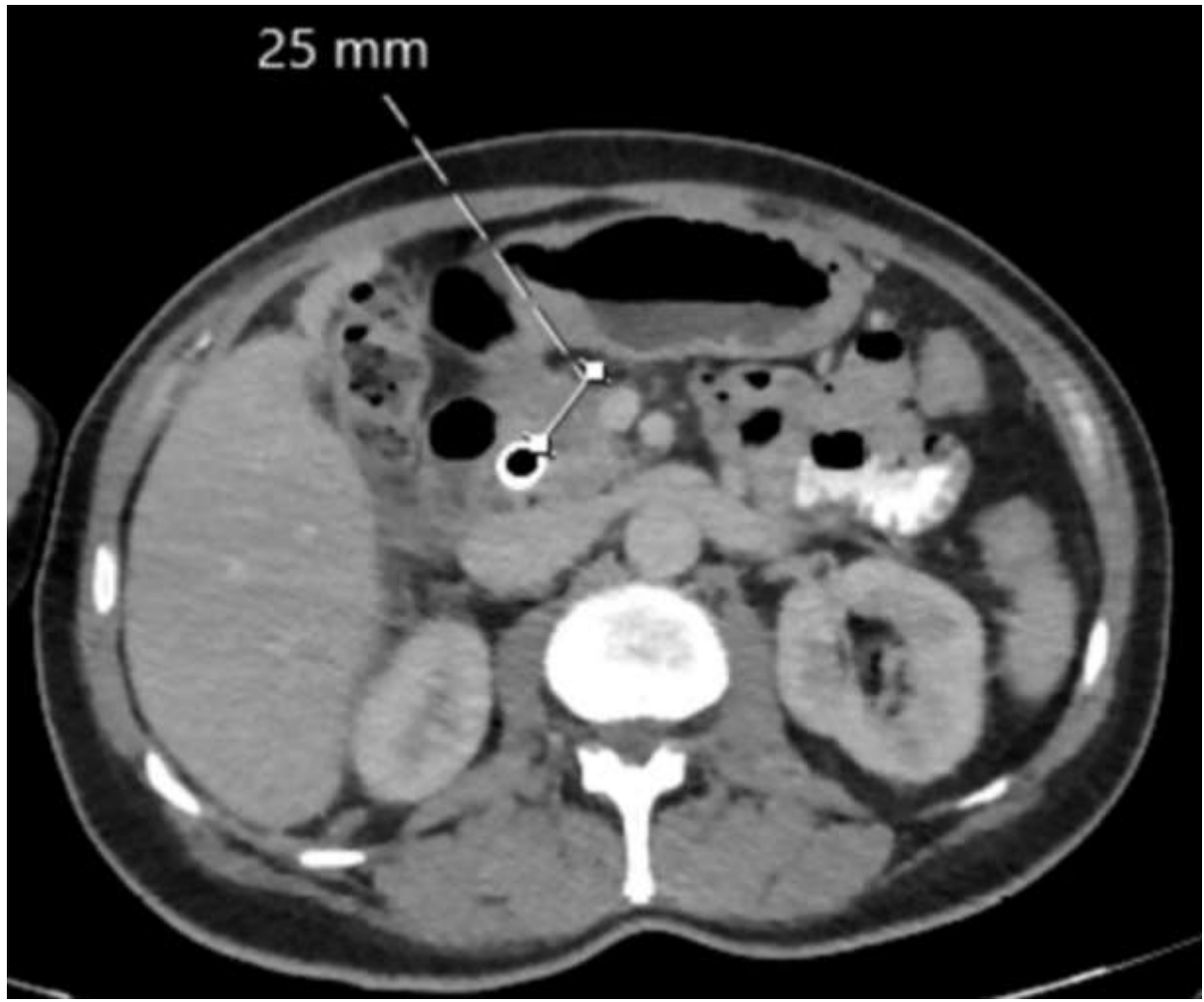
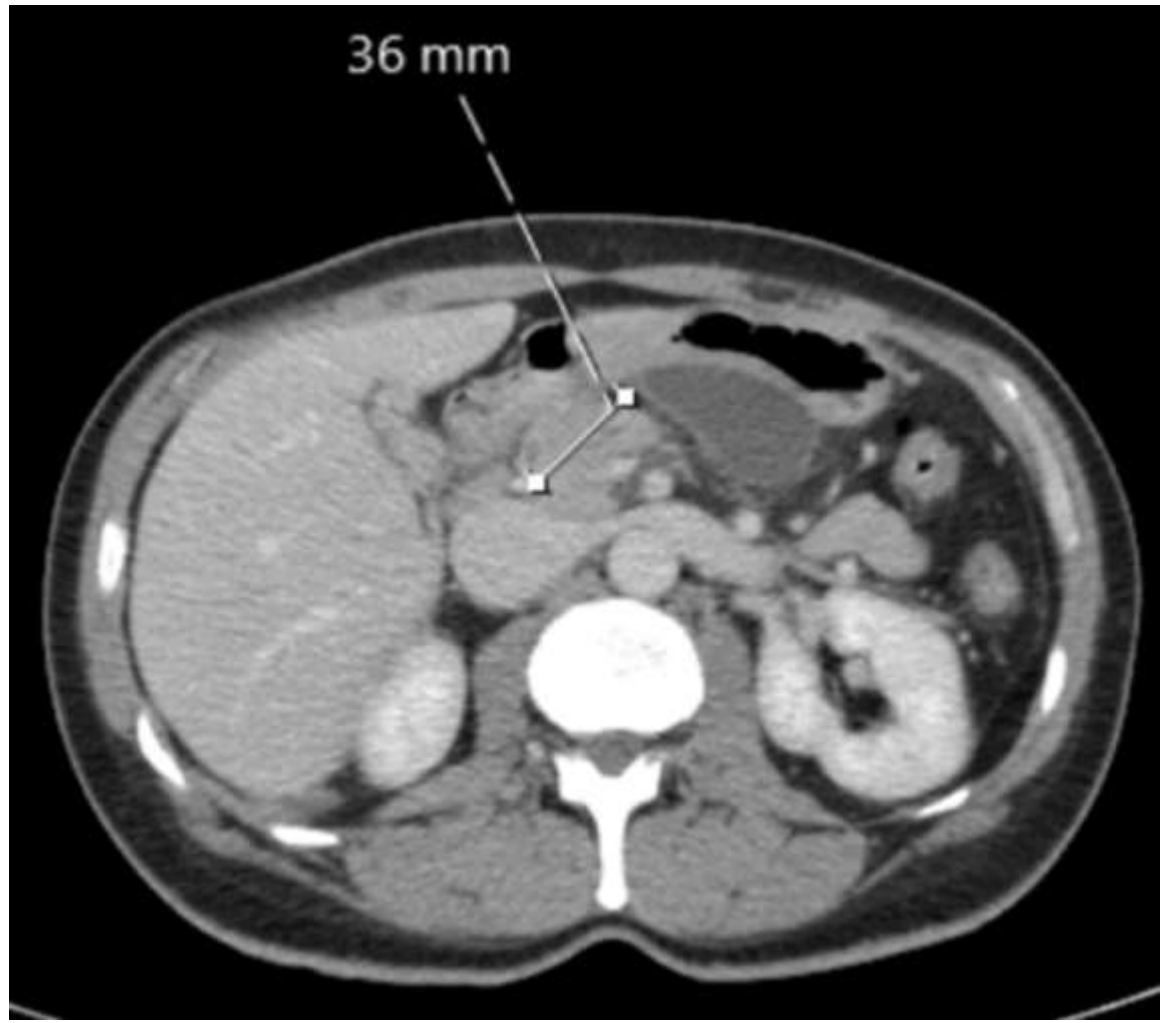


Nab – nanoparticle albumin bound; Nal – nanoliposomal pegyliert

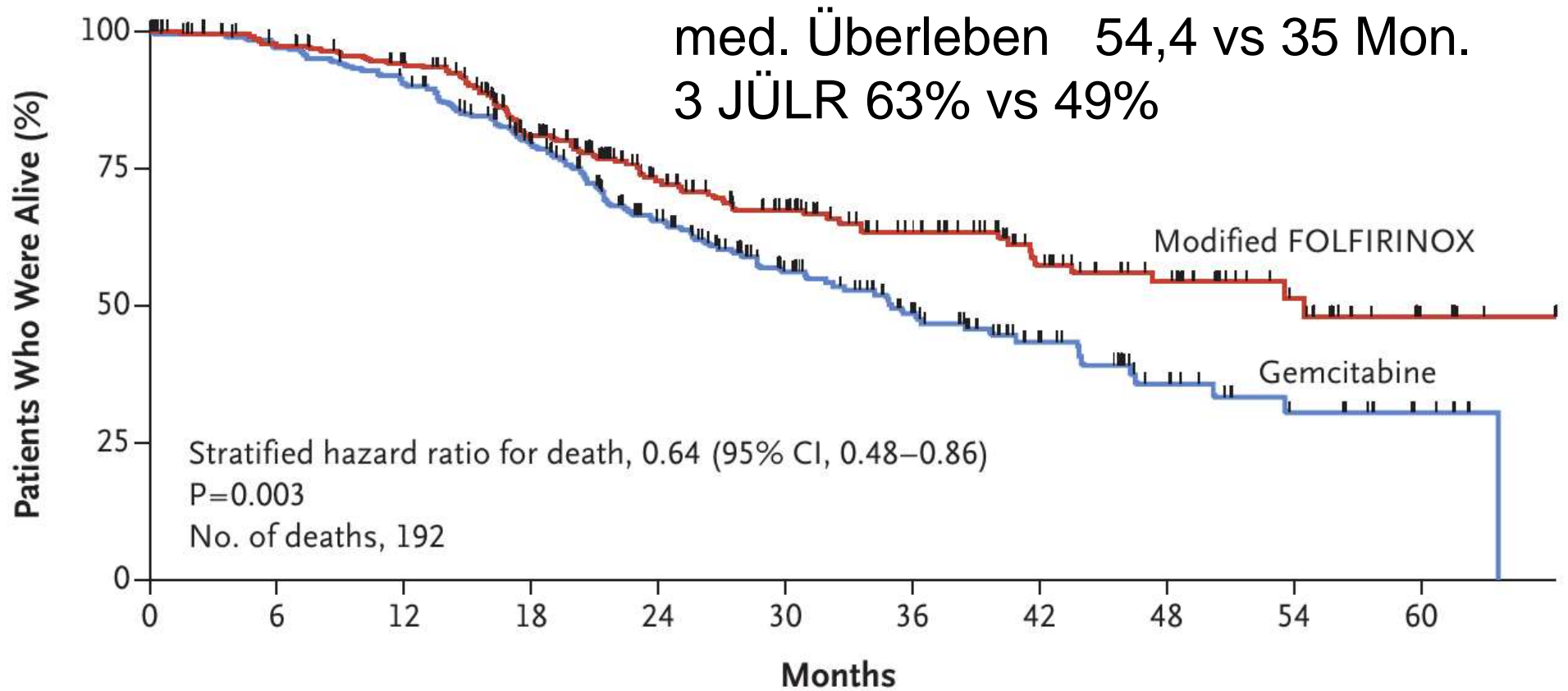
Therapieregime

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 |

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

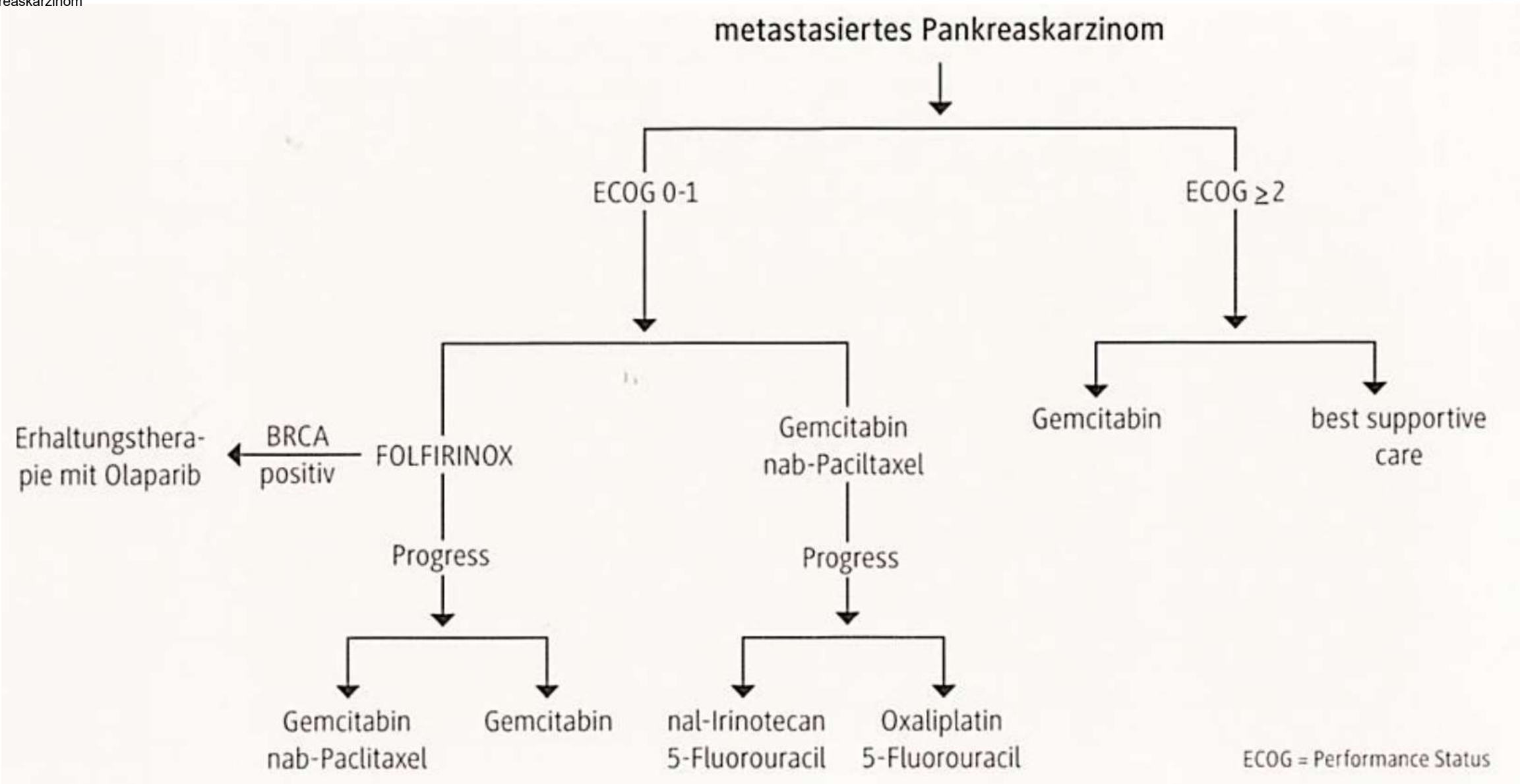
Therapieregime

Neoadjuvant

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

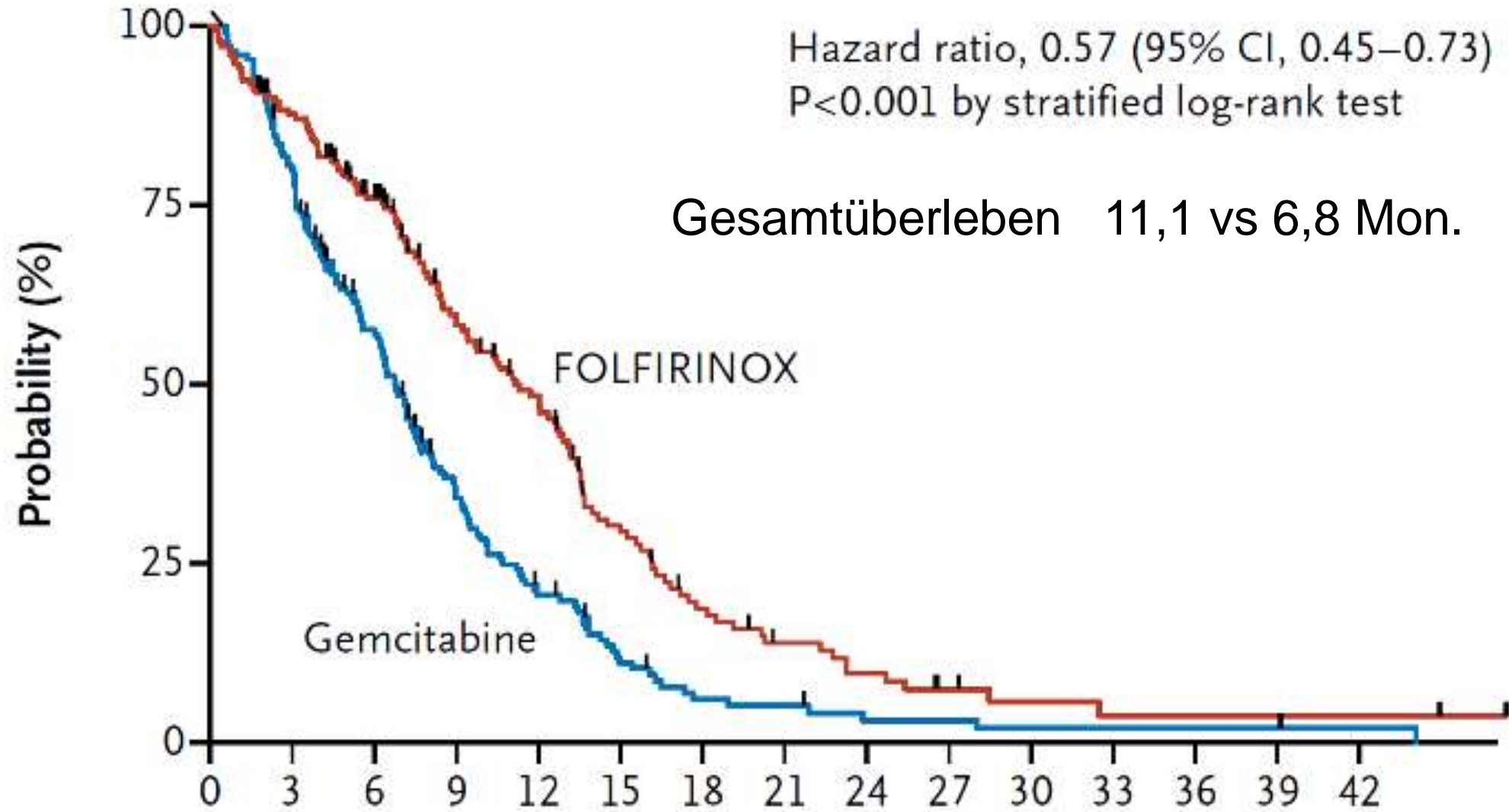
adjuvant

- 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

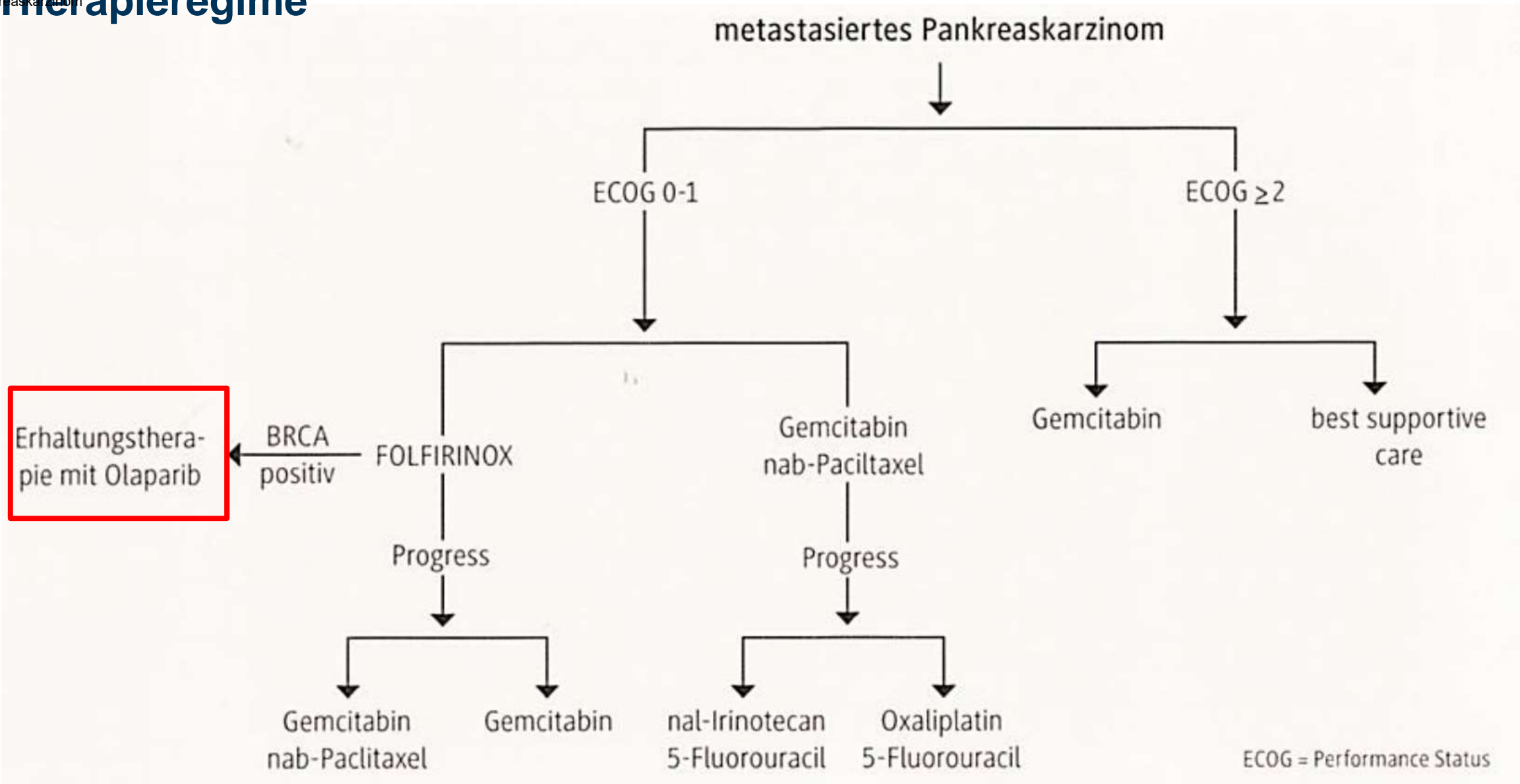
- mFOLFIRINOX vs Gem: 3 JÜLR 63% vs 49% (HR 0,64)
- Gem vs observation: 5 JÜLR 21% vs 10% (HR 0,82)

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)



ECOG = Performance Status

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

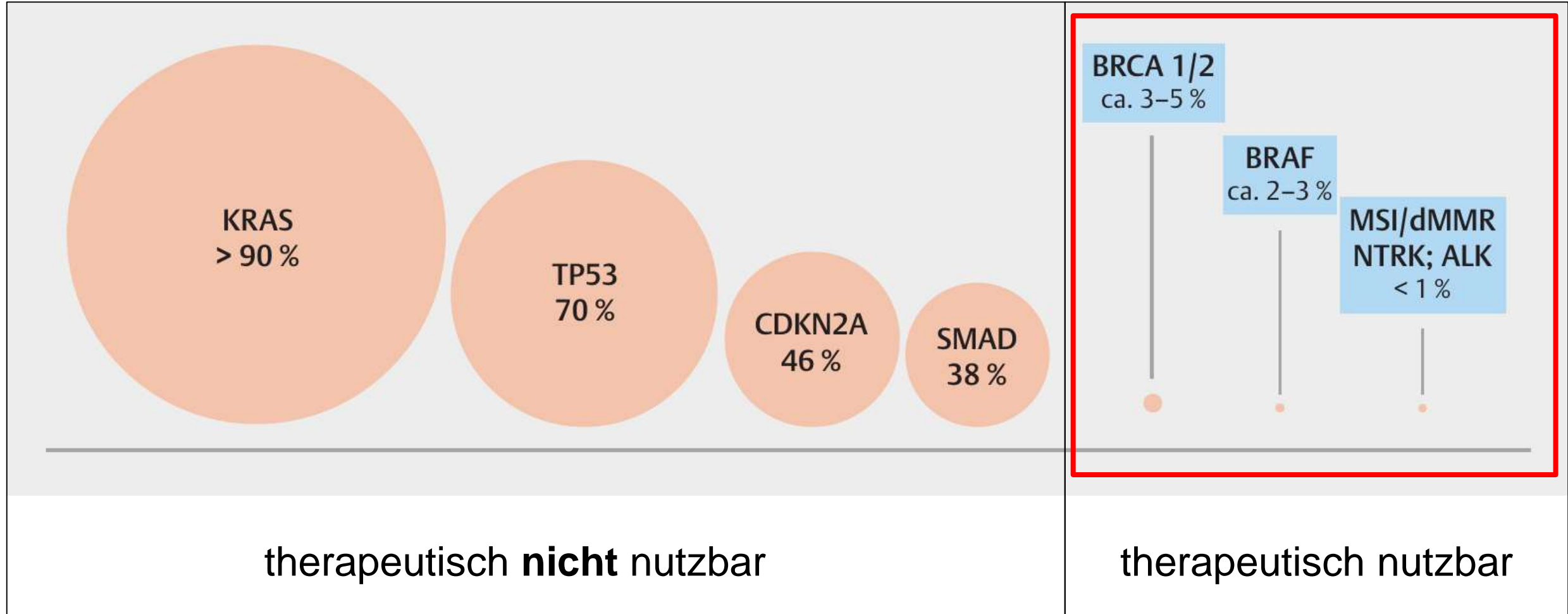
Familienanamnese:

Mutter an Mamma-Ca mit 50 Jahren verstorben

Schwester an Ovarial-Ca mit 45 Jahren verstorben

Keine weitere Abklärung bisher

Mutationen des duktales Pankreaskarzinoms



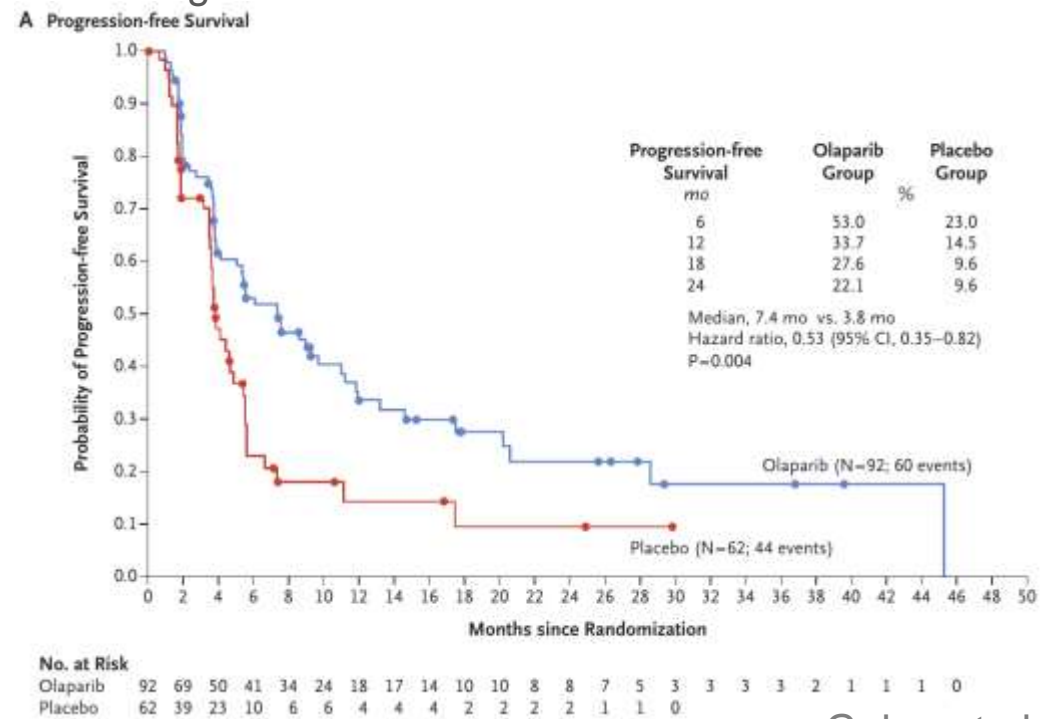
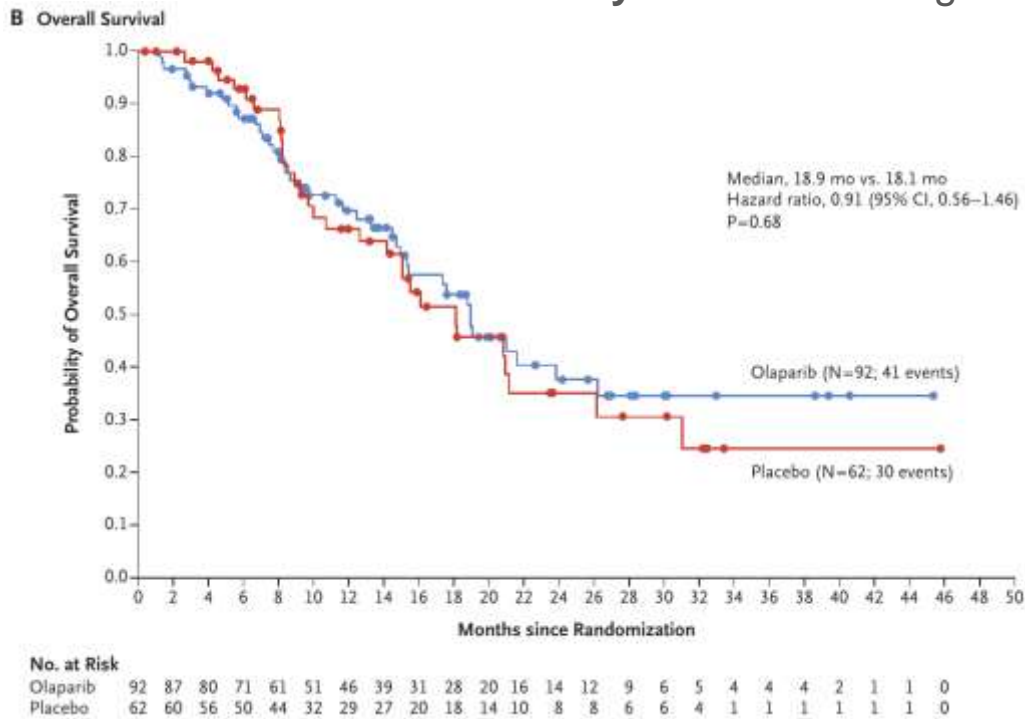
| 8.20. | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2021 |
|-----------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die grundsätzlich für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, sollte das Vorliegen einer BRCA1/2 Keimbahnmutation evaluiert werden, 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