

# Therapieleitfaden



Onkologischer  
SchwerPunkt  
Ostwürttemberg

## Standardisierte Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms

## **Autoren**

Prof. Dr. M. Siech  
(federführend)  
Allgemein-, Thorax- und  
Gefäßchirurgie  
Ostalb-Klinikum Aalen

Prof. Dr. G. Kleber  
Medizinische Klinik I  
Ostalb-Klinikum Aalen

Prof. Dr. H. Hebart  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinikum Schwäbisch Gmünd  
Stauferklinik

Dr. M. Müller  
Medizinische Klinik I  
Klinikum Heidenheim

Prof. Dr. A. Imdahl  
Klinik für Viszeral-, Thorax-  
und Gefäßchirurgie  
Klinikum Heidenheim

Prof. Dr. R. Roscher  
Klinik für Viszeral- und  
Gefäßchirurgie  
Klinikum Schwäbisch Gmünd  
Stauferklinik

Prof. Dr. R. Isenmann  
Abteilung für Chirurgie  
St. Anna-Virngrund-Klinik Ellwangen

## **Postanschrift aller Autoren**

Onkologischer Schwerpunkt Ostwürttemberg  
Schloßhaustraße 100  
89522 Heidenheim

## **Quellenangaben**

Anlehnung an die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft

**Erstellt Dezember 2009**

## Exokrines Pankreaskarzinom

### Einführung

Unser Leitfaden orientiert sich im Wesentlichen auf die Kurzfassung der aktuellen S3-Leitlinie 2007 (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 1696–1700 G. Adler et al., Pankreaskarzinom: Kurzfassung der S3-Leitlinie 2007).

Entsprechend werden die Empfehlungen anhand des vorhandenen Evidenzlevels gegeben:

### Kurzgefasste Übersicht zur Graduierung der Empfehlungsgrade und Evidenzstärken

Empfehlungsgrad	Evidenzstärke	Prävention, Diagnostik, Therapie
A	1a	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (1b Studien = RCT)
	1b	Gut durchgeführte RCT
	1c	Alle oder keiner Prinzip
B	2a	Systematische Übersicht gut durchgeführter Kohortenstudien
	2b	Gut durchgeführte Kohortenstudie oder RCT minderer Qualität
C	3	Fallkontrollstudien
	4	Fallserien oder Kohorten, Fall-Kontrollstudien
D	5	Expertenmeinung, inkonsistente Studien jeden Evidenzgrad

## 1. Definition

Etwa 90% der Tumoren des exokrinen Pankreas sind duktale Adenokarzinome. Daneben werden Zystadenokarzinome, Azinuszellkarzinome, adenosquamöse Karzinome, muzinöse Karzinome und Karzinome vom Riesenzelltyp beobachtet. Daten aus größeren Studien liegen nur für duktale Adenokarzinome vor.

Dieser Leitfaden hat Gültigkeit nur für die dukталen Adenokarzinome des Pankreas, nicht für die Papillenkarcinome, welche auf Grund der Lokalisation eine bessere Prognose haben, und nicht für die endokrinen Tumore des Pankreas.

Ein weiterer Sonderfall sind Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN). Dies sind schleimproduzierende Tumore, die einzeln oder multipel im Pankreashaupt- oder in Nebengängen vorkommen können. Histologisch wird eine Entwicklung von Adenomen über „borderline“ Formen bis zu invasiven Adenokarzinomen beobachtet. Da multiples Vorkommen und unsichere präoperative Artdiagnose häufig sind, wird die operative Resektion, ggf. als totale Pankreatektomie bei diffusem Auftreten empfohlen.

## 2. Präoperative- und Stagingdiagnostik

### *Notwendige Untersuchungen*

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Tumormarker (CA 19-9, CEA)
- Sonographie Abdomen
- Computertomographie des Abdomens
- Röntgen Thorax in zwei Ebenen

- *Im Einzelfall nützliche Untersuchungen*
- Endosonographie (EUS) bei sehr kleinen Tumoren und zur Beurteilung des Lymphknotenstatus und der Gefäßinvasion
- Magnetresonanztomographie incl. MRCP zur Beurteilung der Gefäßinvasion und des Lymphknotenstatus
- MDP/Gastroduodenoskopie bei Verdacht auf Infiltration des Magens oder des Zwölffingerdarms
- ERCP bei unklarer Diagnose und zur passageren Stenteinlage
- Laparoskopie zur Klärung einer Peritonealkarzinose, Lebermetastasierung und Durchführung einer Peritoneallavage für zytologische Untersuchung

Welche Diagnostik allein oder in Kombination zur Diagnostik eines Pankreastumors ausreichend ist, wird durch die Literatur nicht belegt (Evidenzgrad B). Eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie ab einem Alter von 50 Jahren sollte zur Abklärung eines möglichen Pankreaskarzinoms führen (Evidenzgrad C).

Bürstenzytologien aus dem Gallengang und Pankreasgang können wegen niedriger Sensitivität nicht empfohlen werden (Empfehlungsgrad D). Eine potenziell resektable, karzinomverdächtige Raumforderung im Pankreas sollte primär reseziert werden. Eine (endo-)sonographisch oder CT-gesteuerte Biopsie wird nur empfohlen, wenn sich durch das Ergebnis das therapeutische Vorgehen ändert (Empfehlungsgrad B). Vor Durchführung einer palliativen Therapie ist eine bioptische Diagnosesicherung obligat (Empfehlungsgrad B).

Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität werden bevorzugt CT und Endosonographie eingesetzt (Empfehlungsgrad A). Zum Metastasennachweis eignet sich auch die Kontrastmittel-sonographie.

Bei Pankreaskorpus- und -schwanztumoren sowie bei unklarem Aszites oder massiv erhöhten CA 19–9 Werten kann eine Staging-Laparotomie sinnvoll sein (Empfehlungsgrad D). Die Positronen-emissionstomographie hat als FDG-PET in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik derzeit keinen Stellenwert (Empfehlungsgrad D).

Das Restaging im Verlauf einer palliativen Chemotherapie sollte prinzipiell mit der Oberbauchsonografie durchgeführt werden. Ein CT wird eingesetzt, wenn die Sonographie keine Aussage zum Verlauf erlaubt oder ein Studienprotokoll dies vorsieht.

### **3. Präoperative mikroskopische Diagnosesicherung**

Ist eine Laparotomie zur Tumorresektion oder Palliativoperation geplant, ist die präoperative mikroskopische Sicherung entbehrlich und sollte intraoperativ erfolgen. Wird bei inkurabler Situation auf eine Laparotomie verzichtet, hat eine zytologische oder histologische Sicherung der Diagnose vor Beginn einer Strahlen- oder Chemotherapie durch sonographisch oder CT-gesteuerte perkutane Punktion oder nach Laparoskopie (Biopsien aus Lebermetastasen, Peritonealabsiedlungen, Lymphknotenmetastasen) zu erfolgen. Anhand der Biopsie sollte, wenn immer möglich, zum histologischen Tumortyp, zum Differenzierungsgrad und zur Gefäßinvasion des Tumors Stellung genommen werden.

Für die histologische Einordnung des Tumortyps ist die WHO-Klassifikation 2000 maßgeblich, wobei vor allem auf eine Abgrenzung zwischen dem häufigen duktalem Adenokarzinom sowie den seltenen Tumorformen (z.B. intraduktaler papillär-muzinöser Tumor, muzinös-zystischer Tumor, Azinuszellkarzinom, neuroendokriner Tumor u.a.) geachtet werden muss.

Beim duktalem Pankreaskarzinom und seinen Varianten sollte für die Bestimmung des histologischen Differenzierungsgrades ein Grading-System angewandt werden, welches zwischen vier verschiedenen Differenzierungsstufen unterscheidet.

Als „high-grade carcinoma“ werden schlecht differenzierte Adenokarzinome (G3), undifferenzierte (großzellige) Karzinome sowie kleinzellige Karzinome klassifiziert.

## 4. Stadieneinteilung

### TNM – Klassifikation

#### **T Primärtumor**

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

T1 Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

T2 Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 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

#### **N Regionäre Lymphknoten**

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilbar

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen\*

N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

\* pN0: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 10 oder mehr Lymphknoten. Wenn weniger untersucht werden und diese tumorfrei sind, wird dennoch pN0 klassifiziert.

- M Metastasen**  
 M0 Keine Fernmetastasen  
 M1 Fernmetastasen

**Grading nach UICC**

- G1 gut differenziert  
 G2 mäßig differenziert  
 G3 schlecht differenziert  
 G4 undifferenziert

**Stadieneinteilung, Überlebenserwartung**

Pankreaskarzinom, Stadien				Medianes Überleben	2-Jahres-Überlebensrate
Stadium I	T1	N0	M0	12-18 Monate	20-35 %
	T2	N0	M0		
Stadium II	T3	N0	M0	6-10 Monate	10 %
Stadium III	jedes T	N1	M0		
Stadium IV A	T4	jedes N	M0	3-6 Monate	0 %
Stadium IV B	jedes T	jedes N	M1		

## 5. Standardisierte Therapie

### Präoperative Therapie

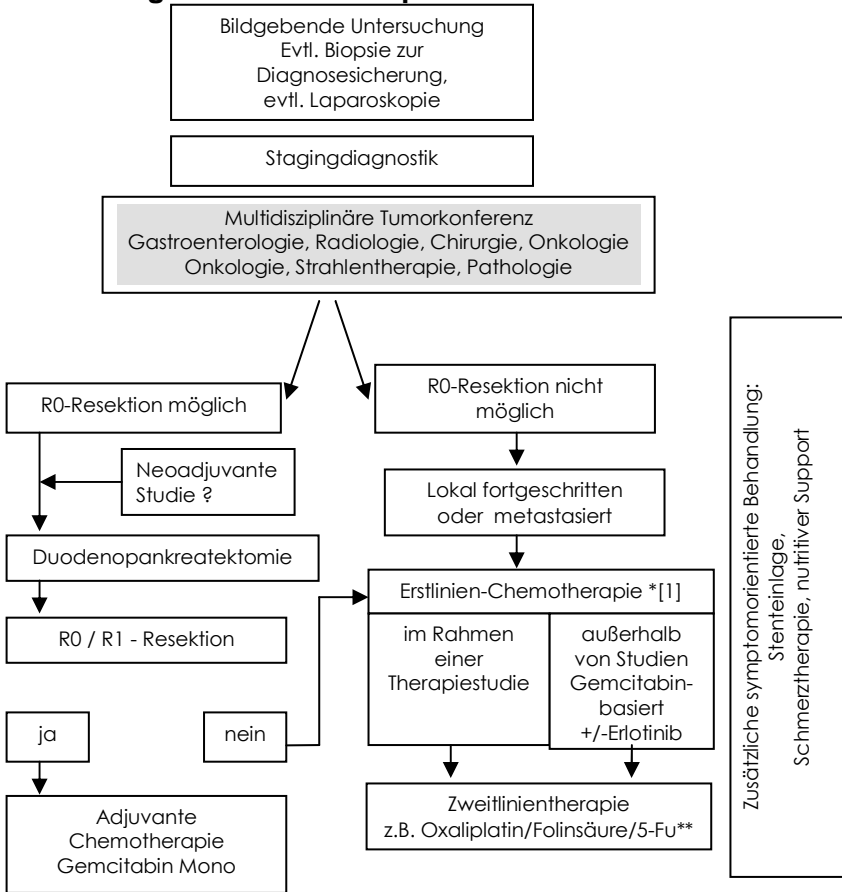
#### *Ikterus*

Bei hohen Bilirubin-Werten im Serum (>20 mg/dl) und Cholangitis kann als Vorbereitung zur Operation eine Galleableitung durch endoskopische Stentimplantation oder nach perkutaner transhepatischer Drainage (PTD) erfolgen, ohne dass prospektive Studien einen Einfluss auf Morbidität und Mortalität der nachfolgenden Operation zweifelsfrei erwiesen haben. (Empfehlungsgrad B).

#### *Präoperative (neoadjuvante) Therapie*

Der Nutzen einer präoperativen (neoadjuvanten) Chemo- und/oder Radiotherapie ist nicht nachgewiesen. Sie ist nur im Rahmen klinischer Studien zu vertreten.

## Flussdiagramm Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms



\* Vorher prüfen, ob eine palliative Tumorresektion sinnvoll ist.

\*\* Beachte: Oxaliplatin ist für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen.

[1] Nach Daten der französischen GERCOR-Gruppe (Huguet f. et al. JCO 2007; 25:326-31) kann für Patienten mit nicht resektablem, nicht metastasiertem Tumor, die nach 3 Monaten einer initialen Chemotherapie keine Metastasierung entwickeln, eine anschließende kombinierte Radio-/Chemotherapie eine Lebensverlängerung bringen.

## 6. Operative Therapie unter kurativer Zielsetzung

Die postoperative Morbidität und Letalität bei Patienten mit Pankreaskarzinom ist in hohem Maße von der Erfahrung des Operateurs und der Institution abhängig, daher sollten diese Patienten bevorzugt in Zentren mit spezieller Erfahrung behandelt werden.

### *Zielsetzung und Kontraindikation*

Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung im Gesunden einschließlich des regionalen Lymphabflussgebietes (R0-Resektion).

Nachgewiesene Fernmetastasen und die ausgedehnte Infiltration der Mesenterialwurzel sind Kontraindikationen für eine Tumorsektion, da im Vergleich zu nicht-resezierenden Palliativmaßnahmen keine Prognoseverbesserung erzielt werden kann. Bei umschriebenem oder fraglichem Befall der V. mesenterica superior oder der Pfortader kann abhängig von der Gesamtsituation eine Gefäßresektion indiziert sein, um eine R0-Resektion zu erzielen. Gleiches gilt für umschriebene oder fragliche Infiltrationen von Magen, Milz oder Kolon. Einzelne Metastasen sind Sonderfälle, die bei synchroner Resektion als individueller Heilversuch profitieren können.

### *Intraoperative mikroskopische Sicherung der Diagnose*

Nach Laparotomie soll eine mikroskopische (zytologische oder histologische) Bestätigung der Karzinomdiagnose angestrebt werden. In erster Linie sollen fernmetastasenverdächtige Strukturen (Peritoneum, Leber) sowie verdächtige Lymphknoten exzidiert bzw. biopsiert werden. Bei fehlenden Metastasen kann bei bestehender klinischer Symptomatik, entsprechendem Befund der bildgebenden Verfahren und intraoperativ nach wie vor bestehendem dringenden Verdacht auf ein Pankreaskarzinom eine Tumorsektion auch ohne vorherige mikroskopische Sicherung der Diagnose gerechtfertigt sein.

## Operationsverfahren

Das Ausmaß der Operation am Pankreas richtet sich nach der Lokalisation des Tumors. Bei Resektionen ist ein makroskopischer Sicherheitsabstand des Pankreasparenchyms von 1 cm anzustreben. Die Tumorfreiheit der Pankreasresektionsfläche ist im Schnellschnitt zu überprüfen, bei Tumorbefall erfolgt situationsabhängig entweder eine Nachresektion oder die totale Pankreatektomie. Die Beurteilung der R0-Resektion durch den Pathologen ist besonders retroperitoneal erschwert, sodass hier eine Markierung am Operationspräparat erfolgen sollte.

## Tabelle Operationsverfahren

<b>Lokalisation Operationsverfahren</b>	
Kopf	partielle Duodenopankreatektomie bzw. pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie, sofern 2 cm Sicherheitsabstand möglich und Pankreas-Resektionsfläche im Schnellschnitt tumorfrei, ansonsten subtotale oder totale Duodenopankreatektomie
Kopf und Körper	subtotale Duodenopankreatektomie, sofern 2 cm Sicherheitsabstand möglich und Pankreas-Resektionsfläche im Schnellschnitt tumorfrei ansonsten (totale) Pankreatektomie
Schwanz	Hemipankreatektomie links
Schwanz und Körper	Subtotale Pankreaslinksresektion
Gesamtes Pankreas	(Totale) Pankreatektomie

Die Lymphadenektomie beim Kopf-Carcinom umfasst die peripankreatischen Lymphknoten, insbesondere entlang der A. hepatica, Truncus coeliacus, V. portae und V. mesenterica superior. Linkslateral der A. u. V. mesenterica superior sollte die Lymphadenektomie nach Möglichkeit vermieden werden, da die Pat. unstillbare Durchfälle erleiden können. Die D2 Lymphonodektomie erfasst weiterhin die pericavalen, die intraaortocavalen und retroperitonealen Lymphknoten. Trotz eindeutiger Empfehlungen aller Fachgesellschaften ist die Evidenzlage zur Lymphadenektomie beim Pankreas-Carcinom derzeit noch schwach. Bei der Linksresektion und bei der totalen Pankreatektomie umfasst die Lymphdissektion, auch die Splenektomie, um die Lymphknoten um die Milzgefäße und am Milzhilus mit zu entfernen.

Der Wert der Dissektion auch der 2. Station oder einer Erweiterung auf die paraaortalen und andere Lymphknotenbereiche ist kontrovers zu beurteilen. Aufgrund zahlreicher retrospektiver Untersuchungen sind die konventionelle partielle Duodenopankreatektomie sowie die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie hinsichtlich der Überlebensraten als gleichwertig anzusehen. Die geringeren funktionellen Beschwerden sprechen für das magenerhaltende Vorgehen bei nicht organüberschreitenden Pankreaskarzinomen.

Bei Lokalisation des Tumors im Pankreaskopf werden pyloruserhaltende und magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie hinsichtlich Komplikationen, Letalität und Langzeitergebnis als gleichwertig eingestuft (Evidenzstärke 1a). Eine definitionsgerecht erweiterte radikale Lymphknotenresektion hat keinen Vorteil (Evidenzstärke 3). Trotz einer Infiltration von Nachbarorganen (extrahepatische lokale Manifestationen) kann ein Pankreaskarzinom im Gesunden resektabel sein (Evidenzstärke 3). Dies gilt auch für eine Infiltration der Pfortader und der Vena mesenterica superior (Evidenzstärke 3).

Die Infiltration des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior erlaubt fast nie eine R0-Resektion (Empfehlungsgrad C). Im Falle des Nachweises von Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) verbessert die Resektion des Primärtumors die Prognose nicht und sollte deshalb im Regelfall unterbleiben (Empfehlungsgrad A). Es besteht eine Indikation für das laparoskopische Tumorstaging beim Pankreaskarzinom. Dagegen wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt die laparoskopische Chirurgie beim Pankreaskarzinom nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B).

Es liegen keine gesicherten Daten zum notwendigen Sicherheitsabstand für eine R0-Resektion beim Pankreaskarzinom vor. Die makroskopisch eingeschätzten Resektionsgrenzen sollten am Pankreasgewebe, bei den Gallengängen und am Magen/Pylorus jeweils 10 mm betragen; im Bereich des Retroperitoneums lassen sich anatomisch bedingt keine Zielgrößen angeben (Empfehlungsgrad D).

Eine intraoperative Sonographie der Leber sollte nur bei präoperativ unklaren Fällen durchgeführt werden (Empfehlungsgrad D). Es besteht keine Indikation zur intraoperativen Peritoneallavage mit Zytologiegewinnung, da sich daraus keine therapeutischen Konsequenzen ergeben (Empfehlungsgrad B).

### **Intraoperative Radiotherapie**

Der Wert der intraoperativen Strahlentherapie ist bislang nicht abschließend beurteilbar, sodass diese nur im Rahmen von Studien erfolgen soll.

Das **Alter eines Patienten** sollte kein Kriterium sein, einen Patienten von der Resektion eines Pankreaskarzinoms auszuschließen (Empfehlungsgrad B). Komorbidität kann zum Verzicht auf eine mögliche Resektion führen (Empfehlungsgrad C).

Eine **perioperative Antibiotikaprophylaxe** sollte immer erfolgen (Empfehlungsgrad A), und zwar unterschiedslos bei Patienten mit und ohne Stent (Empfehlungsgrad C). Die perioperative Prophylaxe mit Somatostatin wird nicht regelhaft empfohlen (Empfehlungsgrad C).

Alle potenziell malignen Tumorentitäten des Pankreas, also auch zystische Tumoren, werden in gleicher Zielsetzung und mit gleichem Resektionsausmaß operiert wie das duktales Pankreaskarzinom (Empfehlungsgrad B).

### **Intraoperative Schnellschnittuntersuchungen**

Der Pankreasabsetzungsrand und ggf. der Gallengangsabsetzungsrand sollen im Schnellschnitt untersucht werden (Empfehlungsgrad A). Intraoperative Nadelbiopsien oder Inzisionsbiopsien des Primärtumors im Pankreas zur Diagnosesicherung unklarer Läsionen sollten unterbleiben (Empfehlungsgrad B).

## **Pathologische Beurteilung**

Kriterien der R0-Resektion sind der tumorfreie Absetzungsrand am Ductus hepaticus, an der Pankreasresektionsfläche sowie zirkumferentiell inklusive des retroperitonealen Präparatrandes. Zusätzliche Voraussetzung ist, dass keine Fernmetastasen (Organe, Peritoneum, Lymphknoten) vorhanden sind (Empfehlungsgrad B). Das Resektat sollte mittels Tuschemarkierung des retroperitonealen Absetzungsrandes aufgearbeitet werden (Empfehlungsgrad B).

Das pathologische Staging erfolgt nach dem TNM-System. Das Vorhandensein von Lymphknotenmikrometastasen (0,2 – 2mm), der Status an der Resektionsfläche zum Restpankreas und zum Retroperitoneum, sowie Lymphgefäß-, Blutgefäß- und Nervenscheideninvasion sollten ebenfalls angegeben werden (Empfehlungsgrad B). Für die Angabe pN0 sollten mindestens 10 Lymphknoten untersucht werden.

### *Nachbarorgane*

Eine tumoröse Infiltration des Duodenums und des Gallengangs sollte erwähnt werden, scheint aber prognostisch keine Bedeutung zu besitzen. Wichtig ist dagegen, eine mesenteriale Gefäßinvasion und Peritonealkarzinose festzuhalten.

## 7. Adjuvante Therapie

Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms soll in den UICC Stadien I – III und bei einem Performancestatus ECOG 0–2 eine adjuvante Chemotherapie ohne Altersbeschränkung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A). Für das ECOG-Stadium 3 wird die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie individuell gestellt (Empfehlungsgrad D).

Als adjuvante Standardtherapie wird Gemcitabin für 6 Monate empfohlen. Eine Therapie mit 5-FU ist ebenfalls möglich, als Bolusschema jedoch deutlich toxischer. Für infusionale 5-FU Schemata gibt es keine Studienergebnisse (Empfehlungsgrad A). Durch die adjuvante Chemotherapie wurde ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben gezeigt (1,2). Die Therapie sollte innerhalb von 6 Wochen postoperativ eingeleitet werden (Empfehlungsgrad B). Auch bei R1-Resektionen soll eine additive Therapie mit Gemcitabin nach unten genanntem Schema über 6 Monate durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).

Nach R0-Resektion gibt es derzeit außerhalb von Studien keine Indikation für eine adjuvante Radiochemotherapie (Empfehlungsgrad A). Auch eine additive Radiochemotherapie nach R1-Resektion sollte vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien oder im Sinne einer Einzelfallentscheidung durchgeführt werden.

<b>Gemcitabine Mono (1)</b>				
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	30-Min.- Infusion	d 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43
2. Zyklus ab Tag 57; ab dem 2. Zyklus				
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	30-Min.- Infusion	1, 8, 15
Für die folgenden 4 Zyklen: Wiederholung Tag 29				

## 8. Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

### Chemotherapie

Beim metastasierten (Empfehlungsgrad A) und bei lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Empfehlungsgrad B) Pankreaskarzinom besteht die Indikation für eine palliative Chemotherapie. Die Therapie sollte sofort nach Sicherung der Diagnose begonnen werden (Empfehlungsgrad B). Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (Karnowski Index < 70%; ECOG > 2) ist der Nutzen einer Chemotherapie fraglich.

Daten aus mehreren Phase-III-Studien etablieren Gemcitabin als Standardtherapie für die palliative systemische Behandlung (Empfehlungsgrad A). Mit dieser Therapie sind 1-Jahresüberlebensraten von 18–20% erzielbar (3a,b). Gemcitabin sollte in konventioneller Dosierung (1000 mg/m<sup>2</sup> über 30 Minuten) einmal pro Woche verabreicht werden (Empfehlungsgrad B). Allgemein übliche Praxis ist eine Dauertherapie bis zum Progress (Empfehlungsgrad C).

<b>Gemcitabin Mono (3)</b>				
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	30-Min.- Infusion	d 1,8 15, 22, 29, 36, 43
2. Zyklus ab Tag 57; ab dem 2. Zyklus				
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	30-Min.- Infusion	d 1,8,15
Für die folgenden Zyklen: Wiederholung Tag 29				

Zur Evaluation der klinischen Effektivität der Chemotherapie werden Remissions-verhalten, klinischer Nutzen bzw. die Kombination aus beiden herangezogen (Empfehlungsgrad B).

**Kombinationschemotherapien** von Gemcitabin mit anderen Chemotherapeutika sind aktuell kein Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms (Empfehlungsgrad A). Platinhaltige Kombinationen mit Gemcitabine zeigten zwar Trends zu einer Verlängerung des Überlebens, die jedoch nicht Signifikanzniveau erreichten.

Lediglich Patienten mit sehr gutem Performance Status (Karnofsky Index  $\geq$  90%, bzw. ECOG 0–1) können von einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Cisplatin, Gemcitabin/Oxaliplatin, oder Gemcitabin/Capecitabin (4,5,6) mehr als von einer Monotherapie profitieren (Empfehlungsgrad B).

<b>Gemcitabin / Cisplatin (4)</b>				
Cisplatin	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1 h-Infusion	d 1, 15
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	30-Min.- Infusion	d 1, 15
Wiederholung Tag 29				

<b>Gemcitabin / Oxaliplatin (5)</b>				
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	100-Min. Infusion	d 1
Oxaliplatin	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2 h-Infusion	d 2
Wiederholung Tag 15				

<b>Gemcitabin / Capecitabin (6)</b>				
Gemcitabin	1000 mg/qm	i.v.	30 Min. - Infusion	D 1, 8
Capecitabin	650 mg/qm	p.o.	2 x tgl	d 1 - 14
Wiederholung Tag 22				

### Kombinationen mit Targeted Therapies

Für die Kombination aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor Erlotinib zeigt eine Phase-III-Studie (7) einen statistisch signifikanten Unterschied im medianen Überleben von knapp 2 Wochen in der Gesamtpopulation bei lokal fortgeschrittenem und metastasierten Pankreaskarzinom (Empfehlungsgrad A). Eine weitergehende Auswertung zeigt eine Verlängerung des medianen Überlebens um 25% in der Gruppe Gemcitabin plus Erlotinib bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom wurde kein Unterschied im Überleben festgestellt. Dieser Befund führte zu einer Empfehlung der EMEA, die Kombination Gemcitabin und Erlotinib für die Indikation „metastasiertes Pankreaskarzinom“ zuzulassen.

Die besten Ergebnisse erzielten Patienten, die nach 6 Wochen Therapie eine Erlotinib – Hautreaktion mit einem Schweregrad  $\geq 2$  aufweisen (8), sodass die Wirksamkeit dieser teuren Kombinationsbehandlung zu diesem Zeitpunkt prospektiv überprüft werden sollte.

Weitere Kombinationen von Gemcitabin mit Targeted Therapies können derzeit nicht empfohlen werden (Empfehlungsgrad B).

<b>Gemcitabin / Erlotinib (7)</b>				
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	30-Min.- Infusion	d 1,8,15,22,29,36,43
Tarceva	100 mg	po	1 x tgl.	fortlaufend
2. Zyklus ab Tag 57; ab dem 2. Zyklus				
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	30-Min.- Infusion	d 1, 8, 15
Tarceva	100 mg	po	1 x tgl.	fortlaufend
Für die folgenden Zyklen: Wiederholung Tag 29				

### **Kombinierte Radiochemotherapie**

Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablen und nicht metastasierten Pankreaskarzinom haben eine bessere Prognose als Patienten mit primär metastasierter Erkrankung. In einer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass diese Patienten zusätzlich von einer kombinierten Radiochemotherapie profitieren können, falls sie nach einer „Induktionschemotherapie“ über 3 Monate keine Tumorprogression hatten (9). Die Chemotherapie bestand in einer kontinuierlichen 5-Fu Infusion über die gesamte Zeit der Bestrahlung, so dass diese Option für Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand (Karnowski  $\geq$  90% oder WHO 0 – 1) in Frage kommt.

<b>5-FU / Radiotherapie (9)</b>				
5 - Fluorouracil	250 mg/qm	i.v.	Kont. Infusion	Woche 1 - 7
Radiatio	45 Gy + 10 Gy Boost	1,8 Gy Tagesfraktion		

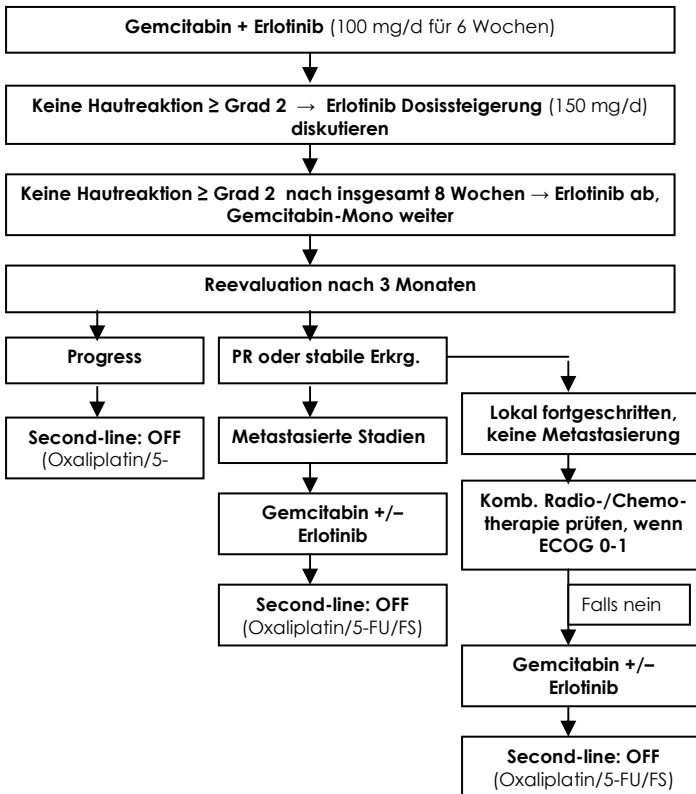
### **Zweitlinientherapie**

Bei Versagen der Erstlinientherapie kann insbesondere bei gutem Allgemeinzustand des Patienten, Patientenwunsch, ggf. insuffizienter Vorbehandlung oder gutem Tumoransprechen in der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie (5-FU, Capecitabine oder Raltitrexed, ggf. auch in Kombination mit Oxaliplatin, Docetaxel oder Irinotecan) durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).

Das Kombinationsschema OFF (Oxaliplatin/infusionales 5-FU/Folinsäure) zeigte im Vergleich zu 5-FU/Folinsäure alleine ein besseres PFS als auch Gesamtüberleben (10), so dass dies als Evidenz-basierte Zweitlinienbehandlung gelten kann.

<b>Oxaliplatin / Folinsäure / 5-FU (10)</b>				
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2 h-Infusion	d 8, 22
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	30-Min.- Infusion	d 1, 8, 15, 22
5-Fluorouracil	2000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	24 h- Infusion	d 1,8, 15, 22
Wiederholung Tag 43				

## Vorgeschlagene Therapiesequenz: Inoperables lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Pankreaskarzinom unter Einschluss von Erlotinib



### **Palliative Strahlen-/Strahlen-Chemotherapie**

Eine Indikation für eine palliative Strahlentherapie besteht bei symptomatischen Metastasen (insbesondere Knochen- und Hirnfiliae) (Empfehlungsgrad A). Wenn eine Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom durchgeführt wird, sollte eine Radiochemotherapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B). Außerhalb von Studien sollte die Strahlentherapie nur mit infusionalem 5-FU kombiniert werden. Beim metastasierten Pankreaskarzinom ist eine Radiochemotherapie nicht indiziert (Empfehlungsgrad A).

Die **intraarterielle Chemotherapie** hat keinen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms (Empfehlungsgrad B). Dies gilt auch für immun- oder gentherapeutische Ansätze bzw. Hyperthermie +/- Radio-/Radiochemo- oder Chemo-therapie (Empfehlungsgrad C) und die Radiofrequenz-Thermoablation (Empfehlungsgrad B).

### **Palliative Operation**

Bei Ikterus ist eine biliodigestive Anastomose indiziert, wenn sich anlässlich einer Probelaparotomie die Inoperabilität des Tumors ergibt. Ist aufgrund der präoperativen Diagnostik die Inoperabilität des Tumors unzweifelhaft, sind endoskopische oder interventionell radiologische Verfahren angezeigt. Bei einer Magenausgangsstenose ist eine Gastroenterostomie angezeigt, die konventionell oder laparoskopisch erfolgen kann.

## **9. Supportive Therapie und Nachsorge**

### **Schmerztherapie**

Es gelten die allgemeinen Regeln der Tumorschmerztherapie einschließlich des WHO-Stufenschemas (Empfehlungsgrad B). Es gibt keine Evidenz für die Überlegenheit eines bestimmten Analgetikums (Empfehlungsgrad A) oder einer bestimmten Applikationsform (Empfehlungsgrad D). Invasive Therapieverfahren (vorzugsweise die subkutane oder intravenöse, ggf. rückenmarksnahe Opioidgabe) können indiziert sein, wenn mit dem WHO-Stufenschema keine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht wird (Empfehlungsgrad D). Auch invasive neuroablative Verfahren wie z.B. die Coeliacusblockade haben zur Schmerztherapie bei ausgewählten Patienten einen Stellenwert (Empfehlungsgrad C). Der optimale Zeitpunkt einer Coeliacusblockade ist noch unklar (Empfehlungsgrad D). Die thorakoskopische Splanchniektomie zur Schmerztherapie bei Pankreaskarzinom ist ein invasives Reserveverfahren (Empfehlungsgrad D).

Eine Strahlentherapie zur ausschließlichen Schmerztherapie ist beim Pankreaskarzinom nur in Ausnahmefällen indiziert. Pankreasenzyme sind zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom nicht geeignet (Empfehlungsgrad B). Eine psychoonkologische Betreuung kann zur Schmerzlinderung beim Pankreaskarzinom sinnvoll sein (Empfehlungsgrad B).

## **Ernährung**

Für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. Im Allgemeinen sollte aufgrund des progredienten Gewichtsverlustes auf eine energetisch ausreichende Nährstoffzufuhr geachtet werden („leichte Vollkost“). Bei unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung zur Minimierung des Gewichtsverlustes beitragen (Empfehlungsgrad B). Es gibt keine Belege für den Nutzen einer Aufnahme von Vitaminen, Spurenelementen und anderen Mikronährstoffen in „pharmakologischer“ Dosierung. Ebenso fehlt für dieses Vorgehen ein Unbedenklichkeitsnachweis (Empfehlungsgrad B). Nach Pankreatektomie sind die Konsequenzen einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz zu beachten, d.h. ausreichende Gabe von Pankreasenzymen zu den Mahlzeiten und ggf. Versorgung mit Insulin nach den gängigen Prinzipien (Empfehlungsgrad B).

## **Appetitanregende Medikamente**

Substanzen wie Ibuprofen, Megesterolacetat, Steroide, Thalidomid und Cannabinoide wurden in einzelnen Studien zur Appetitanregung bei Tumorpatienten eingesetzt. Ihr klinischer Stellenwert bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden.

## **Weitere Symptome eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinom**

Zur Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität sollte bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom gezielt nach belastenden Symptomen (z.B. Fatigue, Juckreiz, Diarrhoe, Obstipation usw.) gefragt und deren Behandlung angestrebt werden (Empfehlungsgrad B).

### **Nachsorge**

Der Wert einer strukturierten Tumornachsorge zur Rezidivfrüherkennung und Prognoseverbesserung ist bisher nicht belegt. Die Nachsorge sollte symptomorientiert erfolgen. Eine strukturierte Nachsorge ist nur in Therapiestudien angezeigt.

### **Rehabilitation**

Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sollten so weit notwendig ausschließlich in besonders erfahrenen Tumornachsorgekliniken durchgeführt werden, die mit der speziellen somatischen, psychischen, sozialen oder beruflichen Rehabilitationsbedürftigkeit von Patienten mit Abdominaltumoren vertraut sind. Auf die Selbsthilfegruppen für Pankreatektomierte sollte hingewiesen werden (Arbeitskreis der Pankreatektomierten e.V., Krefelder Str. 3, 41539 Dormagen; TEB Selbsthilfegruppe, Baden-Württemberg, Katharina Stang, 71636 Ludwigsburg, Herrschaftsweg 23).

Nach totaler Pankreatektomie, unvollständiger Tumorresektion sowie bei Inoperabilität ist grundsätzlich von einem Grad der Behinderung (GdB) von 100% auszugehen. Bei den anderen Patienten ist der GdB in Abhängigkeit von den operationsbedingten Funktionsstörungen anzusetzen. Er beträgt mindestens 60%. Aufwändigere berufliche Rehabilitationsmaßnahmen kommen kaum in Betracht.

## **Literatur**

Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC et al. S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007. Z Gastroenterol 2007; 45: 487–523

### **Adjuvante Chemotherapie**

1. Neoptolemos JP et al. N Engl J Med 2004; 350:1200-10
2. Neuhaus et al., Proc ASCO 2005, #4013

### **Palliative Systemtherapie**

- 3a. Burris HA et al. J Clin Oncol 1997;15:2403-13
- 3b. Herrmann R et al. J Clin Oncol 2007; 25:2212-17
4. Heinemann, V et al. J Clin Oncol 2006;24:3946-52
5. Louvet C et al. J Clin Oncol 2005; 23:3509-16
6. Hermann R et al. J Clin Oncol 2005; 23:LAB 4010

### **Targeted Therapy**

7. Grubbs, PA et al. ASCO-Meeting 2006, A 6048
8. Moore M et al. J Clin Oncol 2007; 25:1960 – 66

### **Radiochemotherapie**

9. Huguet F. et al. J Clin Oncol. 2007; 25:326-31

### **Zweitlinien Chemotherapie**

10. Riess et al. ASCO 2007, A #4517

**Für die freundliche Unterstützung danken wir der Firma**



Herausgegeben vom OSP Ostwürttemberg  
Schloßhastr. 100, 89522 Heidenheim  
Tel. 07321 33-2954 Fax: 07321 33-2953  
Internet: [www.osp-ostwuerttemberg.de](http://www.osp-ostwuerttemberg.de)

1. Auflage Dezember 2009