

Exokrines Pankreaskarzinom

Was ist neu in der aktualisierten S3-Leitlinie?

Im Dezember 2021 erschien die zweite aktualisierte Fassung der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. Hier geben die Autoren erstmals Empfehlungen zu genetischen Untersuchungen für Angehörige mit familiärem Risiko. Des Weiteren wurden die Therapiekonzepte für resektable, fortgeschrittene und metastasierte Tumoren dem aktuellen Wissensstand angepasst.

Das Pankreaskarzinom gehört auch heute noch zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Eine kurative Resektion ist häufig nicht möglich, da bei der Diagnose oft bereits eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt. In über 95% aller Fälle handelt es sich um eine maligne Entartung des exokrinen Pankreasanteils.

Die aktualisierte S3-Leitlinie gilt für Patienten mit exokrinen Pankreaskarzinom unabhängig von Alter und Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung oder Komorbidität sowie für Personen mit erhöhtem Risiko für ein Pankreaskarzinom. Im Folgenden werden einige Neuerungen der aktualisierten Fassung vorgestellt.

Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

Die Empfehlungen zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik wurden modifiziert. Für resektable Tumoren empfehlen die Experten jetzt, vor der Operation nach einem zweiphasigem Dünnschicht-CT auch ein Leber-MRT mit Diffusionswichtung durchzuführen. In Studien war dieses Verfahren mit einer höheren Sensitivität für den Nachweis von Metastasen verbunden. Alternativ kann mit einem FDG-PET-CT eine Metastasierung mit höherer Sicherheit ausgeschlossen werden.

Chirurgische Therapie

In der aktuellen Fassung der S3-Leitlinie wird erstmals geraten, operative Eingriffe beim Pankreaskarzinom in einem Krankenhaus mit ≥ 20 Pankreasresektionen pro Jahr durchzuführen. Die Leitlinienautoren begründen ihre Empfehlung damit, dass in Studien ein

signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Resektionen und der Sterblichkeit beobachtet wurde. Zudem zeigte sich ein Einfluss der Leistungsmenge im Hinblick auf die Prognose.

Zur Beurteilung der Resektabilität werden jetzt entsprechend den ABC-Konsensus-Regeln der International Association of Pancreatology (IAP) neben anatomischen Aspekten (A) auch biologische Faktoren (B) wie präoperative CA19-9-Werte > 500 U/ml sowie die körperliche Verfassung des Patienten (C) (z.B. ECOG-Performance-Status) herangezogen. Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms wird in der aktualisierten Leitlinienfassung zur Entfernung von mindestens 12 statt bisher 10 regionären Lymphknoten geraten.

Adjuvante Chemotherapie

Mit der adjuvanten Therapie sollte möglichst innerhalb von 12 Wochen nach der Resektion begonnen werden. Diese modifizierte Empfehlung beruht auf einer Auswertung der ESPAC-3-Studie. Hier wurde innerhalb dieses Zeitraums auch bei unterschiedlichem Therapiebeginn ein vergleichbarer Nutzen der adjuvanten Chemotherapie beobachtet.

Die Wahl des Chemotherapeutikums richtet sich nach der körperlichen Verfassung des Patienten. Bei einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 1 empfehlen die Experten modifiziertes FOLFORINOX. Diese Behandlung führte in Studien im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie (Gemzar® und Generika) zu einer signifikanten und klinisch hochrelevanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens und der 3-Jahres-Überlebensrate.

Bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 bis 2, bei denen eine intensive Kombinationschemotherapie nicht durchführbar ist, raten die Experten zur Monotherapie mit Gemcitabin oder zu einer Kombination von Gemcitabin und Capecitabin* (Xeloda® und Generika).

Neoadjuvante Therapien

Für Patienten mit einem als grenzwertig resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom wird in einer neuen Empfehlung präoperativ zu einer Chemotherapie oder einer Chemostrahlentherapie geraten. Handelt es sich um ein als lokal fortgeschritten eingeschätztes Karzinom, sollte der Patient lediglich eine initiale Chemotherapie erhalten. Von einer Strahlen- oder Strahlenchemotherapie wird in diesen Fällen abgeraten.

Wird das Pankreaskarzinom als grenzwertig resektabel oder lokal fortgeschritten eingeschätzt, empfehlen die Experten aufgrund der höheren Effektivität eine systemische Kombinationschemotherapie mit FOLFORINOX oder Gemcitabin plus Nab-Paclitacel (Abraxane®). Mit beiden Therapieregimen wurden in Studien vergleichbar gute Ergebnisse bezüglich des Tumoransprechens im Sinne einer partiellen Remission erzielt.

Nach der neoadjuvanten Behandlung sollte bei mindestens stabiler Erkrankung sowohl bei einem als grenzwertig resektabel als auch bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätzten Pankreaskarzinom in einer Schnittbildgebung eine chirurgische Exploration vorgenommen werden, um abklären zu können, ob eine sekundäre R0-Resektion möglich ist. Zur Begründung führen die Experten an, dass nach neoadjuvanter Therapie bei Borderline-resektablem oder lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom die Resektabilität mit der heute zur Verfügung stehenden Bildgebung (CT, MRT, PET-CT) nicht sicher evaluiert werden kann: Auch wenn bild-

morphologisch kein eindeutiges Ansprechen bestehe, zeige sich bei der chirurgischen Exploration teilweise nur noch residuelles Narbengewebe ohne vitalen Tumor an kritischen arteriellen Strukturen.

Palliative Therapie

Patienten mit einem metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2 eine palliative Chemotherapie angeboten werden. In Studien konnte in diesen Fällen eine Verbesserung der Lebensqualität, des klinischen Benefits und der Überlebenszeit erreicht werden. Da bis anhin keine Daten zur optimalen Therapiedauer vorliegen, richtet sich der Behandlungszeitraum nach der Verträglichkeit und den Therapiezielen.

Zur Erstlinientherapie fortgeschrittener oder metastasierter Pankreaskarzinome stehen die Kombinationsregime FOLFIRINOX, Gemcitabin plus Nab-Paclitaxel und Gemcitabin plus Erlotinib* (Tarceva® und Generika) sowie eine Monotherapie mit Gemcitabin zur Verfügung.

Die Auswahl eines geeigneten Chemotherapeutikums erfolgt entsprechend dem ECOG-Performance-Status, den Komorbiditäten und den Wünschen des Patienten. Patienten in guter körperlicher Verfassung (ECOG-Performance-Status 0–1) profitieren von Kombinationschemotherapien, Personen mit einem ECOG-Performance-Status ≥ 2 sollten dagegen eher eine Monotherapie mit Gemcitabin erhalten. Bei einem ECOG-Performance-Status ≥ 3 oder bei schlecht kontrollierter Komorbidität wird im Einzelfall über eine tumorspezifische Behandlung entschieden. Alle Patienten sollten frühzeitigen Zugang zu supportiven Behandlungsoptionen haben.

Therapie bei BRCA1/2-Keimbahnmutation

Studiendaten weisen darauf hin, dass Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und einer BRCA1/2-Keimbahnmutation besonders von einer platinbasierten Erstlinientherapie profitieren. Die aktualisierte S3-Leitlinie empfiehlt

deshalb eine frühzeitige Testung auf BRCA1/2-Keimbahnmutation bei metastasierten Patienten, die für eine platinhaltige Therapie geeignet sind (JO).

Bei Patienten mit BRCA1/2-Keimbahnmutation haben PARP-Inhibitoren (PARP = Poly-ADP-Ribose-Polymerase) einen Stellenwert in der Erhaltungstherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms nach mindestens 16-wöchiger platinbasierter Vortherapie.

Diese neue Empfehlung basiert auf der POLO-Studie (Pancreas cancer **O**laparib **O**ngoing). Hier zeigte sich, dass bei Patienten mit Pankreaskarzinom und einer BRCA1/2-Keimbahnmutation durch eine Olaparib-Erhaltungstherapie (Lynparza®) im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens erreicht werden kann, sofern die Patienten unter der vorangehenden platinbasierten Behandlung nicht progredient waren.

Immunchekpoint-Inhibitoren

Immunchekpoint-Inhibitoren sind bei einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) besonders effektiv. Die Bestimmung dieser Parameter ist daher Voraussetzung für die Behandlung. Immunchekpoint-Inhibitoren können bei geeigneten Patienten nach Ausschöpfen aller anderen therapeutischen Optionen angewendet werden. Diese neue Empfehlung resultiert aus Studien, in denen mit Pembrolizumab (Keytruda®) ein Überlebensvorteil erzielt wurde.

Zweitlinientherapie

Auch zur Zweitlinientherapie wurden neue Empfehlungen hinzugefügt. Bei Progression nach einer Gemcitabin-basierten Vorbehandlung sollte Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status

$\geq 70\%$ und relativ günstigem Komorbiditätsprofil eine Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan (Onivyde®)/5-FU (diverse Produkte) (NAPOLI-Regime) angeboten werden. Alternativ steht eine Zweitlinientherapie mit 5-FU und Oxaliplatin* (Eloxatin® und Generika) (OFF-Regime) bei einem ECOG-Performance-Status ≤ 2 , peripherer Polyneuropathie CTCAE Grad ≤ 2 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) und relativ günstigem Komorbiditätsprofil zur Verfügung.

Nach Progress unter der Erstlinie mit FOLFIRINOX kann eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Ist eine Kombinationstherapie aufgrund eines ECOG-Performance-Status ≥ 2 oder wegen Komorbidität nicht möglich, kann eine Monotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil angeboten werden. Unter weiteren Therapielinien ab der Zweitlinie wurde in Studien bis anhin kein Nutzen beobachtet.

Strahlentherapie

Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasiertem Pankreaskarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2 ohne Progress während einer Chemotherapie kann eine Radio- oder Radiochemotherapie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle angeboten werden. ■

red

* in der Schweiz derzeit nicht für die Indikation Pankreaskarzinom zugelassen

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032-010OL

Aktualisierte S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom

Die Leitliniengruppe dieser 2. Aktualisierung (2021) setzte sich aus Vertretern aller an der histopathologischen Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms beteiligten Fachgruppen zusammen. Dazu gehören auch Selbsthilfegruppen. Zudem konnten die Fachgruppen weitere interessierte Vertreter in die Leitliniengruppe entsenden. Sie erreichen die aktualisierte Leitlinie direkt via QR-Code:

