Onkologie 2019 · 25:642–644

<https://doi.org/10.1007/s00761-019-0603-4>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

V. Heinemann¹ · H. Schmidberger²¹ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Comprehensive Cancer Center München – CCCLMU, LMU Klinikum der Universität München, München, Deutschland² Unimedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Duktales Adenokarzinom des Pankreas

Die Inzidenz des duktales Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC) nimmt in den letzten Jahren deutlich zu. Derzeit wird diese Erkrankung als vierthäufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache geführt. Bereits im Jahr 2030 wird das PDAC zur zweithäufigsten Todesursache aufsteigen. Die Ursache dafür ist nicht klar. Trotz vielfältiger Fortschritte in der Onkologie bleibt die Prognose des PDAC auch weiterhin schlecht, sodass eine Abnahme der Sterblichkeit in den letzten Jahren nicht beobachtet wurde. Entsprechend liegt die Fünfjahresüberlebensrate des PDAC bei nur 5–8 %.

» Es besteht die Empfehlung, PDAC-Patienten möglichst in klinischen Studien zu betreuen

Umso wichtiger ist die konsequente Fortführung und Steigerung der Forschungsaktivitäten in diesem Bereich. Patienten sollten vorrangig in spezialisierten Zentren behandelt werden. Diagnostik und Therapie richten sich dort nach den aktuellen S3-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft. Grundsätzlich besteht die Empfehlung, PDAC-Patienten nach Möglichkeit in klinische Studien einzubeziehen. Die Leitlinienempfehlungen basieren einerseits auf den akzeptierten medizinischen Standards, andererseits ermöglichen Sie den Fortschritt durch Zugang zu innovativer Diagnostik und neuen Behandlungsstrategien.

Die vorliegende Ausgabe von *Der Onkologe* fasst die aktuellen Entwicklungen in den verschiedenen Bereichen der Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms in 6 Beiträgen zusammen.

Für das lokal begrenzte, resektable Pankreaskarzinom gilt weiterhin, dass der einzig kurative Therapieansatz in der chirurgischen Resektion des Tumors besteht (Beitrag *Werner*). Moderne onkologische Therapieverfahren und radikale Operationstechniken haben dazu beigetragen, dass die Prognose des lokal begrenzten PDAC in den letzten Jahren deutlich verbessert werden konnte. Entsprechend stellt die Tumordinfiltration von Gefäßen heute kein absolutes Ausschlusskriterium für eine Resektion mehr dar. In jedem Fall sollte die chirurgische Behandlung in spezialisierten Zentren erfolgen, um Morbidität und Mortalität der komplexen chirurgischen Eingriffe am Pankreas zu begrenzen. Dies gilt insbesondere auch für die Evaluation der Resektabilität nach multimodalen Vortherapien primär fortgeschrittener Pankreastumoren. Hier ist ein hohes Maß an Expertise gefordert, da bildgebende Verfahren nach Induktionstherapien die Resektabilität häufig nur unzureichend belegen. Neue chirurgische Behandlungsansätze beziehen minimalinvasive, laparoskopisch oder roboterassistiert durchgeführte Ansätze mit ein. Der konkrete onkologische Nutzen dieser Verfahren muss allerdings noch belegt werden.

Entsprechend der aktuellen Evidenzlage ist die neoadjuvante Therapie des resektablen Pankreaskarzinoms auch weiterhin kein Standard und sollte daher vorrangig in Studien durchgeführt werden (Beitrag *Seufferlein*). Nach erfolgter R0/R1-Resektion besteht allerdings ein klares Votum zugunsten einer adjuvanten Therapie. Hier wird zunehmend klar, dass die Effektivität

der adjuvanten Chemotherapie maßgeblich für die Dauer des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens ist. Entsprechend konnte die deutliche Überlegenheit einer adjuvanten Therapie mit dem modifizierten FOLFIRINOX-Regime (mFOLFIRINOX) im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie gezeigt werden. Phase-III-Daten belegen, dass durch den Einsatz von mFOLFIRINOX ein medianes Überleben von 54,4 Monaten erreicht werden konnte. Einschränkend wird aber darauf hingewiesen, dass intensiviert adjuvante Chemotherapien vorrangig bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand zum Einsatz kommen werden.

Die adäquate Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms (LAPC) erfordert zunächst einmal die bildgebende Abgrenzung des Borderline-resektablen LAPC von einem primär nichtresektablen LAPC. Dabei zeichnet sich das Borderline-resektable LAPC insbesondere dadurch aus, dass eine primäre R0-Resektion zwar unwahrscheinlich ist, diese aber nach entsprechender Tumorreduktion induziert werden kann. Klinische Studien belegen, dass die Resektabilität des LAPC durch Einsatz intensiver Kombinationschemotherapien ermöglicht werden kann und auf diese Weise sowohl das krankheitsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben verbessert werden können. Der konkrete Stellenwert der Strahlentherapie im Zusammenspiel mit intensivierten Chemotherapieprotokollen oder mit Immuntherapien ist derzeit noch nicht geklärt und daher Gegenstand klinischer Studien (Beitrag *Fietkau*). Die Integration der Radioche-

Hier steht eine Anzeige.

motherapie in das neoadjuvante Konzept erscheint aber insbesondere dann sinnvoll zu sein, wenn nach Durchlaufen einer Induktionschemotherapie in Abwesenheit einer Fernmetastasierung die Tumorschrumpfung für einen sekundär operativen Eingriff noch nicht ausreicht. Nach Durchführung der lokoregionären Radiochemotherapie muss dann die Resektabilität erneut geprüft werden.

Bei Nachweis einer Fernmetastasierung sollte entsprechend der aktuell gültigen S3-Leitlinie primär eine systemische Therapie zum Einsatz kommen. Entsprechend werden lokal resezierende Verfahren im Stadium IV der Erkrankung aktuell nicht empfohlen. Eine neue Betrachtungsweise ergibt sich möglicherweise bei Vorliegen einer Oligometastasierung. Als treibender Faktor kommt hier die zunehmende Effektivität der Chemotherapie hinzu. Sie ermöglicht gerade bei Oligometastasierung, auch die Chirurgie in multimodale Konzepte zu integrieren (Beitrag *Bruns*). Zunächst muss allerdings geklärt werden, welche oligometastasierten Patienten tatsächlich von einer Metastasenresektion profitieren. Die Datenlage ist hier aber noch nicht ausreichend und gibt so Raum für das Vorgehen im Rahmen klinischer Studien.

Molekularbiologisch gezielt eingesetzte Substanzen haben mit Ausnahme des EGFR-Inhibitors Erlotinib keinen Stellenwert in der systemischen Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms (mPDAC). Gleiches gilt auch für Immuntherapien. In der Erstlinientherapie kommen daher bei gutem Allgemeinzustand vorrangig intensive Kombinationschemotherapien wie FOLFIRINOX oder Gemcitabin/nabPaclitaxel zum Einsatz (Beitrag *Sinn*). Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand können mit weniger intensiven Regimen wie Gemcitabin/Erlotinib oder einer Gemcitabin-Monotherapie behandelt werden. Nach Versagen der Erstlinienbehandlung sollen Patienten nach Möglichkeit einer Zweitlinientherapie zugeführt werden. Diese trägt zur Verlängerung des Gesamtüberlebens bei. Hier kommen je nach Vorthherapie Gemcitabin oder Kombinationsregime wie OFF (Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure) oder das Napoli-Regime

(5-FU/Folinsäure plus nanoliposomales Irinotecan) zum Einsatz.

Spätestens nach Durchlaufen der zugelassenen Standardtherapien stellt sich die Frage nach alternativen Behandlungsoptionen. Aktuell wird die therapeutische Effektivität einer erweiterten molekularen Testung des Tumors geprüft. Neuere molekulare Analysen weisen darauf hin, dass auch beim PDAC potenziell therapierelevante Zielstrukturen identifiziert werden können (Beitrag *Westphalen*). Im Vordergrund stehen hier zunächst die Alterationen im Bereich der DNA-Reparatur. Von besonderem Interesse sind hier u. a. Mutationen in den *BRCA1/2*-Genen, der Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder einer erhöhten Tumormutationslast (TMB^{high}). Bei Feststellung seltener Alterationen (z. B. RET und NTRK) muss der Zugang zu innovativen Substanzen in klinischen Studien geprüft werden. Die Entwicklung der Präzisionsonkologie wird auch beim Pankreaskarzinom einen zunehmend wichtigeren Stellenwert einnehmen. In Zukunft wird darüber hinaus die Frage gestellt werden, ob eine Optimierung der Behandlung auch dadurch erreicht werden kann, dass die erweiterte molekulare Testung wie bei anderen Tumorentitäten vor den Beginn der Systemtherapie gestellt wird.

Pro und Kontra

An dieser Stelle soll auf ein neues Format der Zeitschrift hingewiesen werden. Erstmals wurde im Heft 4/2019 ein noch nicht abschließend geklärter Standpunkt des Leitthemas durch eine befürwortende und eine ablehnende Position dargestellt. Hintergrund sind die im vergangenen Jahr mit großer Beliebtheit beim Deutschen Krebskongress eingesetzten sog. Oxford-Debatten. Daher haben sich Verlag und Herausgeber der Zeitschrift *Der Onkologe* entschieden, das Format der Oxford-Debatte als neue Rubrik in die Themenhefte zu integrieren.

Ein kontroverses Thema soll durch zwei Autoren aus gegensätzlichen Blickwinkeln dargestellt werden, wobei die Blickwinkel der Autoren nicht notwendigerweise die persönliche Ansicht des Autors spiegeln müssen. Zum vorliegen-

den Leitthema wird in dem Pro-Beitrag von *Westphalen und Lutz* sowie dem Kontra-Beitrag von *Pelzer und Sinn* die Frage der histologischen Sicherung des Pankreaskarzinoms vor neoadjuvanter Therapie im Sinne einer Oxford-Debatte diskutiert.

Die Methodik der Oxford-Debatte stammt aus dem Englischen Parlamentarismus und wurde seit 1823 von der Oxford Union Student Society kultiviert (www.oxford-union.org; www.oxfordschools.org.uk).

Wir hoffen, dass das neue Format in diesem wie auch in weiteren Leitthemen-Heften die kritische Diskussion strittiger Themen beleben wird.

Für die Schriftleiter
Volker Heinemann

Für die Herausgeber
Heinz Schmidberger

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.
V. Heinemann**

Medizinische Klinik und
Poliklinik III, Comprehensive
Cancer Center München –
CCCLMU, LMU Klinikum der
Universität München
Marchioninistraße 15,
81377 München, Deutschland
[volker.heinemann@
med.uni-muenchen.de](mailto:volker.heinemann@med.uni-muenchen.de)

Interessenkonflikt. V. Heinemann gibt an, Honorare von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, SIRTEX, Servier und Pfizer sowie Forschungsunterstützung von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, SIRTEX und Bayer erhalten zu haben. Er hat an Advisory Boards von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, SIRTEX, BMS, MSD, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Servier, Pierre-Fabre und Celgene teilgenommen. H. Schmidberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.