

Diagnose und Therapie des Pankreaskarzinoms und von Neuroendokrinen Tumoren (interdisziplinär)

CCC-SOP

gültig ab: 20.12.2017

Version: 02

Seite 1 von 33

1. Anwendungsbereich und Ziel	3
2. Mitgeltende Information	3
3. Verwendete Abkürzungen	3
4. Verantwortlich für das QM-Dokument	3
5. Pankreaskarzinom	3
5.1. Klinik	4
5.2. Diagnostik	4
5.3. Therapie	5
5.3.1. Lokal resektables Pankreaskarzinom	6
5.3.1.1. Chirurgie	6
5.3.1.2. Adjuvante Therapie	9
5.3.2. Lokal fortgeschrittenes inoperables Pankreaskarzinom	11
5.3.3. Primär metastasiertes Pankreaskarzinom	15
5.3.3.1. Palliative Chemotherapie und Targeted Therapie	15
5.3.3.2. Palliative Strahlentherapie	17
5.3.3.3. Palliative Chirurgie	18
5.3.3.4. Schmerztherapie	18
5.3.3.5. Exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz	18
5.4. Nachsorge	18
6. Neuroendokrine Neoplasien	19
6.1. Definition – Klassifikation – Inzidenz	19
6.1.1. Definition	19

	Funktion	Name oT	Datum	Unterschrift
erstellt	MA	Lt. Pkt.4 vertr. d. Schindl	20.12.2017	e.h.
geprüft Inhalt	SOP Koord.	Auerbach	09.01.2018	e.h.
geprüft QM-Konformität	QB	Ujfalusi	10.01.2018	e.h.
freigegeben	OEL	Zielinski	15.01.2018	e.h.
Zur Kenntnis	Ärztl. Direktorin	Kornek	17.01.2018	e.h.
Zur Kenntnis	Rektor MedUni Wien	Müller	01.02.2018	e.h.

6.1.2.	Klassifikation	19
6.1.2.1.	Staging	21
6.1.3.	Inzidenz	22
6.2.	Klinik	24
6.3.	Diagnostik	24
6.3.1.	Endokrine Diagnostik	24
6.3.2.	Chromogranin A (CgA)	24
6.3.3.	Lokalisation – Präoperatives Staging	25
6.4.	Chirurgische Therapie	26
6.4.1.	Hormoninaktive NETs	26
6.4.2.	Hormonaktive NETs	27
6.4.3.	Operationstaktik	27
6.4.4.	MEN 1	28
6.4.5.	Lebermetastasen	28
6.4.6.	Chirurgisch radikale Verfahren	28
6.4.6.1.	Palliative Verfahren	28
6.5.	Postoperativer Verlauf	29
6.6.	Prognose	29
6.7.	Systemische onkologische Therapiekonzepte	30
7.	Literatur, Links	32
8.	Änderungen	32

1. ANWENDUNGSBEREICH UND ZIEL

Diese SOP dient der Unterstützung der Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms und von Neuroendokrinen Tumoren und ist im Bereich des AKH/CCC gültig.

2. MITGELTENDE INFORMATION

Die vorliegende SOP wurde nach dem Konsensus-Statement erstellt, erschienen in der Zeitschrift CliniCum, Sept. 2017, Verlag: Medizin Medien Austria GmbH

AKH CCC SOP Erstellung einer interdisziplinären Leitlinie
<http://intranet.akhwien.at/qm/default.aspx?pid=12273>

3. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

AKH	Allgemeines Krankenhaus Wien – Medizinischer Universitätscampus
CCC	Comprehensive Cancer Center
CT	Computertomographie
LL	Leitlinie
MedUni Wien	Medizinische Universität Wien
OEL	Organisationseinheitsleitung
QB	Qualitätsbeauftragte/r
SOP	Standard Operating Procedure

4. VERANTWORTLICH FÜR DAS QM-DOKUMENT

Für den Inhalt verantwortliche Autoren (ohne Titel): Ahmed Ba-Ssalamah, Andrea Michalek-Sauberer, Gerald Prager, Klaus Sahara, Rainer Schmid, Maximilian Schöniger-Hekele, Judith Stift, Barbara Tribl

Vorsitz: Michael Gnant, Martin Schindl

Für die Umsetzung des Inhalts ist der jeweilige Abteilungsleiter der klinischen Abteilung verantwortlich.

5. PANKREASKARZINOM

Trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate beim Pankreaskarzinom für alle Stadien bei fünf bis zehn Prozent. Das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom liegt unter zwölf Monaten. Bei bis zu 80% aller Patienten bestehen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein lokal fortgeschrittenes Erkrankungsstadium oder Fernmetastasen.

5.1. Klinik

Das klinische Leitsymptom des Pankreaskarzinoms ist der schmerzlose Ikterus. Rückenschmerzen oder unspezifische Beschwerden im Oberbauch, die durch die Infiltration des peripankreatischen Ner-venplexus erklärt werden können, zeigen häufig bereits eine Inoperabilität an. Die bildgebende Frühdiagnostik von Pankreaskarzinomen ohne klinische Symptomatik erfolgt praktisch immer zufällig.

5.2. Diagnostik

Die transabdominelle Sonographie ist als Methode zum zuverlässigen Nachweis oder Ausschluss eines Pankreaskarzinoms nicht geeignet.

Die kontrastmittelverstärkte CT ist derzeit die Standardmethode zum Nachweis von Pankreaskarzinomen und zur Stadienbestimmung. Die Spiral-CT ist eine gute und robuste Methode zum Karzinomnachweis mit einer Sensitivität von 76 bis 92% in der Tumordetektion und einer Genauigkeit von 80 bis 90% im Staging. Allerdings hat die Methode beim Nachweis kleiner Karzinome ($\leq 2\text{cm}$) nur 63 bis 77% Treffsicherheit.

Der Einsatz der Multidetector-CT-(MDCT)-Technik, mit der Möglichkeit isotroper dreidimensionaler Rekonstruktionen, ermöglicht eine höhere Detektionsrate und erlaubt eine bessere Beurteilbarkeit der Lagebeziehung des Tumors zu den peripankreatischen Gefäßen und damit auch die der Resektabilität. Die MDCT ist laut rezenten Ergebnissen der MRT (bei 1,5T Feldstärke) in der Detektion von Läsionen zumindest ebenbürtig, wenn nicht überlegen (Sensitivität von 89 bis 100% gegenüber 77 bis 89%). Damit ist die Kontrastmittel-verstärkte MDCT mit arterieller und portal-venöser Phase die Untersuchung Nummer 1 bei Verdacht auf Pankreaskarzinom. Sie erlaubt die Diagnosestellung mit relativ hoher Verlässlichkeit und beschreibt die Lokalisation des Tumors in der Bauchspeicheldrüse sowie die Nahebeziehung zu Gefäßen und anderen umgebenden Strukturen (zur Beurteilung der Resektabilität und der regionalen Ausbreitung in Lymphknoten und Mesenterium sowie Fernmetastasierung). Damit kann das Erkrankungsstadium meist verlässlich klassifiziert und die Behandlungsstrategie geplant werden.

Die MRT hat vor allem die Rolle eines Problemlösers bei unklarem CT-Befund (isodenser, nicht sicher nachweisbarer Tumor im CT, 11% aller Adenokarzinome) und zum Nachweis kleiner Karzinome. Zusätzlich spielt die MRT, vor allem in Kombination mit Sekretinverstärkter MRCP bezüglich der Differenzierung fokaler Pankreatitis versus kleinem Karzinom, eine wichtige Rolle.

Endosonographie. Da die MDCT heutzutage in den meisten Kliniken die Standardmethode bei klinischem Verdacht auf Pankreaskarzinom darstellt, ist die Rolle der Endosonographie nicht so generell definiert. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Endosonographie der Spiral-CT und MDCT im Nachweis kleiner Tumore (< 15 bis 25mm) überlegen ist. Allerdings ist die Endosonographie – vor allem wenn Lebermetastasen bestehen – zur Diagnose nicht nötig. Die endosonographisch-gezielte Biopsie kann aber die nötige histologische Bestätigung des Tumorverdachts für die weitere Behandlung liefern.

Die endosonographisch-gezielte Biopsie besitzt in Expertenhand eine Sensitivität und Spezifität von 74 bis 95% bzw. 100% zum Karzinomnachweis. Auch eine diagnostische Metastasenbiopsie ist möglich und empfohlen. Voraussetzung dafür ist die entsprechende Aufbereitung (Gewebe-

probe nach Entnahme durch promptes Einlegen in Formalinlösung) für die pathologische Beurteilung im Zellverbund (Paraffinblock). Für einen verlässlichen Befund zur Malignität einer Probe ist ein zytologischer Ausstrich allein nicht ausreichend, es müssen die Tumorzellen in Bezug zum umgebenden Gewebe beurteilt werden.

5.3. Therapie

Von zentraler Bedeutung in der Behandlung des Pankreaskarzinoms ist die Vorstellung und Diskussion des Patienten in einem spezialisierten multidisziplinären Tumorboard und die Behandlung (onkologisch, chirurgisch, radioonkologisch) an darauf spezialisierten Zentren mit hoher Patientenzahl. In einer Publikation von Pawlik et al. konnte gezeigt werden, dass dadurch bei 48 von 203 (23,6%) Patienten eine Änderung im initial festgelegten therapeutischen Vorgehen vorgenommen werden musste. Bei kaum einer Erkrankung ist der Zusammenhang zwischen Zahl der behandelten PatientInnen und Behandlungsqualität so gut wissenschaftlich dokumentiert wie beim Pankreaskarzinom. Dies gilt sowohl für die perioperative Mortalität als auch für die Überlebensprognose insgesamt. Dabei ist die perioperative Mortalitätsrate direkt invers mit der jährlichen Eingriffsanzahl eines Zentrums. In einer Metaanalyse betrug die Mortalität bei drei Operationen pro Jahr 12,8%, bei über 20 jährlichen Pankreasoperationen sank die Mortalität auf 5,3%. In Österreich werden 15% aller Operationen an der Bauchspeicheldrüse an Abteilungen vorgenommen, die weniger als fünf derartige Operationen jährlich ausweisen. Ca. 50% der Eingriffe werden an Abteilungen mit weniger als zehn Operationen pro Jahr durchgeführt (nach Zahlen der Gesundheit Österreich GmbH). Ein erster Schritt in Richtung Zentralisierung von Pankreasoperationen in Österreich wurde 2010 dadurch vollzogen, dass im Österreichischen Strukturplan Gesundheit (ÖSG) für die gesamte Leistungsgruppe „Eingriffe am Pankreas“ erstmals eine verbindliche Mindestfrequenz pro KA-Standort und Jahr (MFS) festgelegt wurde (MFS=10). Die Festlegung der MFS mit zehn Operationen p.a. entspricht exakt der Vorgangsweise in Deutschland (vgl. „Mindestmengenvereinbarung“ unter <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/5/>).

Im aktuellen ÖSG 2017 wird zudem festgehalten, dass zwei Fachärzte für Chirurgie bei Pankreas-OPs anwesend bzw. der zweite Facharzt zumindest in Rufbereitschaft und innerhalb von 30 Minuten im OP-Saal einsatzbereit sein muss (https://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Gesundheitssystem_Qualitaetssicherung/Planung_und_spezielle_Versorgungsbereiche/Der_Oesterreichische_Strukturplan_Gesundheit_ndash_OeSG_2017).

Als Konsequenz der Bemühungen um Qualitätskontrolle für die Pankreaschirurgie in Österreich wurde von der Austria Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSSG) ein Pankreasregister initiiert. Daran nehmen derzeit sechs Abteilungen mit Spezialisierung in Pankreaschirurgie teil: die Med-Unis in Wien, Graz, Innsbruck, die Paracelsus Privatuni in Salzburg, das KH der Elisabethinen in Linz und das Landeskrankenhaus Wiener Neustadt. In den Jahren 2005 bis 2010 wurden 492 Resektionen wegen Pankreaskarzinom an diesen Abteilungen durchgeführt. Der Zentrumseffekt in der Pankreaschirurgie spiegelt sich auch im Register wider. Im analysierten Zeitraum nahm die Anzahl an Resektionen wegen eines Adenokarzinoms des Pankreas an diesen Abteilungen kontinuierlich zu. Gemessen an der Gesamtzahl der Resektionen in Österreich stieg der Anteil von 24,8 auf 40,9%. Mit einer perioperativen Mortalität von 3,7 und 10,4% ungeplanten Reoperationen zur Komplikationsbeherrschung liegen für Österreich Daten im Bereich international renommierter Pankreaszentren vor (Gangl O et al., World J Surgery 2014).

5.3.1. Lokal resektables Pankreaskarzinom

5.3.1.1. Chirurgie

Die chirurgische Resektion des Pankreaskarzinoms stellt bis heute die einzige Chance auf Heilung dar. Allerdings sind nur etwa 25% aller neu diagnostizierten Pankreaskarzinome resektabel. Ziel der chirurgischen Behandlung ist, unabhängig von der Lokalisation, die komplette Tumorentfernung im Gesunden (lokal kein Residualtumor, R) unter Mitnahme der regionalen Lymphknotenstationen. Tumore, die rechts der Pfortaderachse liegen, werden mittels einer Pylorus-erhaltenden partiellen Duodenopankreatektomie (PPDP) entfernt, bei Tumoren im Corpus oder der Cauda pancreatis erfolgt eine Pankreaslinksresektion en bloc mit der Milz. Nachdem das lokoregionale Tumorwachstum entlang von Blut- und Lymphgefäßen sowie Nervenscheiden verläuft, ist die Beachtung eines ausreichenden Abstandes der gewählten Resektionslinien zum tastbaren Tumor von besonderer Wichtigkeit, um auch histologisch eine radikale Tumorentfernung zu erreichen. Durch die Weiterentwicklung in den bildgebenden Untersuchungsmethoden (hochauflösende Multidetektor Computertomographie (MDCT), kombinierte Positronenemissionstomographie-(PET)-CT und Pankreas-protokollspezifische Magnetresonanztomographie MRT) konnte die präoperative Diagnose, Beurteilung des Tumorstadiums, insbesondere einer eventuell vorliegenden Metastasierung, sowie die lokale Resektabilität deutlich verbessert und die Frequenz unnötiger Explorativoperationen reduziert werden. Die KM-verstärkte MDCT sollte in der Diagnostik zu Beginn erfolgen, um möglichst rasch genaue Informationen über Art und Ausmaß der Erkrankung zu erhalten. Zur weiteren Abklärung werden MRT mit speziellen Protokollen und Endosonographie mit Biopsie eingesetzt. Die ERCP wird bei Verdacht auf Pankreaskarzinom nicht mehr zur Diagnosesicherung, sondern zur Behandlung der Cholestase, sofern das notwendig ist, eingesetzt. Diese Situation tritt bei einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadium auf. Bei primär resektablen Tumoren und zeitnahe geplanter Operation ist eine präoperative ERCP und Stentung nicht erforderlich, ausgenommen es besteht eine Cholangitis oder signifikant beeinträchtigte Leberfunktion und Gesamtzustand aufgrund einer länger bestehenden signifikanten Cholestase. Durch die ausgezeichnete bildgebende Diagnostik ist für die Indikation zur chirurgischen Behandlung einer als Malignomverdächtig klassifizierten Raumforderung keine histologische Diagnosesicherung aus einer Biopsie notwendig. Die präoperative Verdachtsdiagnose entspricht in den meisten Fällen der endgültigen histologischen Diagnose im Operationspräparat. Ist eine neoadjuvante Therapie (Chemo-/Strahlentherapie) geplant, wird weiterhin eine histologische Diagnosesicherung mittels Biopsie gefordert. Obwohl es zahlreiche internationale Konsensus-Statements zur Resektabilität des Pankreaskarzinoms gibt, ist die individuelle Beurteilung nicht immer einheitlich. 2014 hat die Internationale Studiengruppe einen Konsensus veröffentlicht, in dem die Kriterien für Resektabilität klar definiert werden und daraufhin die Erkrankung individuell klassifiziert werden kann (Bockhorn M et al., Surgery 2014). Dabei werden lokal resektabel von borderline resektablen und lokal nicht resektablen Tumoren, basierend auf der Mitbeteiligung venöser (Pfortader/V. mesenterica sup.) und arterieller (A. mesenterica sup., A. hepatica und Truncus coeliacus) Blutgefäße, unterschieden. Darüber hinaus gibt es metastasierte und damit nicht resektable Tumore. Borderline Resektabilität bedeutet beim Pankreaskarzinom, dass venöse Gefäße $>180^\circ$ bzw. arterielle Gefäße $0-180^\circ$ vom Tumor umwachsen sind oder eine tumorbedingte Verengung/Verformung des Gefäßes vorliegt. Die Ergebnisse aktueller Studien weisen darauf hin, dass bei PatientInnen mit borderline resektablen Tumoren durch neoadjuvante Therapie (Radio-/Chemotherapie) möglicherweise eine höhere Rate radikaler Resektion erzielt werden kann. Delpero et al. konnten in der Subgruppe von Patienten mit Resektion der Pfortader oder V. mesenterica superior ein verbessertes Überleben nach neoadjuvanter Therapie verglichen mit primärer

Operation nachweisen (RR 0,52; $p=0,031$). Die Datenlage dazu wird aber noch kontrovers eingeschätzt, was sich auch in unterschiedlichen Leitlinien abbildet. Während die NCCN-Guidelines eine neoadjuvante Therapie bei borderline resektablen Tumoren empfehlen, ist dies bei der ISGPS nicht der Fall. Bei als resektabel eingestuft, nicht metastasierten Tumoren sollte gegenwärtig außerhalb von Studien keine neoadjuvante Chemotherapie, neoadjuvante Strahlentherapie oder Strahlen-/Chemotherapie durchgeführt werden (siehe aktuelle S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom). Bedingt durch Lage und Anatomie des Pankreas stellt die histologische Aufarbeitung eine Herausforderung dar. Besondere Bedeutung liegt in der Beurteilung der Resektionsränder, sowohl am Gefrierschnitt als auch im aufgearbeiteten Paraffinmaterial. Neben der Befundung der „traditionellen“ Resektionsränder an der Pankreasschnittfläche und dem Gallengang wird dem dorsalen (retroperitonealen) und medialen („Gefäßgrube“ von A. mesenterica superior und Pfortader) Resektionsrand besonderes Augenmerk geschenkt und dafür das Operationspräparat nach einem standardisierten Schema in horizontal lamellierenden Schnitten aufgearbeitet.

Im pathologischen Befund werden der histomorphologische Zelltyp, die Tumorausdehnung und tumorbiologische Risikofaktoren wie die Differenzierung (G), Tumorgroße (T), Lymphknotenbefall und Ratio (N von n), Blut- (V) und Lymphgefäßinvasion (L) sowie perineurale Invasion (Pn) und Residualtumor (R) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation im Detail beschrieben. Diese detaillierte pathologische Befundung stellt eine wichtige Methode zur Sicherung der chirurgischen Behandlungsqualität dar. Untersuchungen ergaben, dass durch Etablierung eines solchen standardisierten pathologischen Verarbeitungs- und Befundungsprotokolls der Anteil an R1-Resektionen von 10 auf 85% zunahm und viele der ursprünglich radikal klassifizierten Resektionen tatsächlich Residualtumor an den neu untersuchten Resektionsrändern zurückließen.

Die Bedeutung des R-Status auf das Patientenüberleben wird in der Publikation von Strobel O et al. (Ann Surg 2017) besonders deutlich. Ein histologischer Resektionsabstand von bereits 1mm ist als R0-Resektion ausreichend, um ein medianes Patientenüberleben von 40 Monaten zu erzielen.

Bei der heute als Standardverfahren durchgeführten Pylorus-erhaltenden partiellen Duodenopankreatektomie (PPDP) wird das Duodenum zwei Zentimeter hinter dem Pylorus abgesetzt, bei der klassischen Kausch-Whipple-Operation wird auch das distale Magendrittel (Antrum) entfernt. Neun von zehn Pankreaskopfresektionen werden heute als PPDP durchgeführt. Aufgrund der möglichen Langzeitmorbidity einer distalen Magenresektion („Gastric dumping“ – rasche Magenentleerung, Ulzerationen, Galle-Reflux-Gastritis) ist der Erhalt des Magens zusammen mit dem Pylorus sinnvoll. Studien, die die beiden Operationstechniken miteinander verglichen, zeigten keinen Vorteil für die radikalere „klassische“ Operation mit zusätzlicher Entfernung eines Magenabschnittes in Bezug auf Langzeitüberleben und Lebensqualität, sodass mittlerweile die schonendere PPDP die Standardoperation bei Pankreaskarzinomen im Kopfbereich darstellt, wenn Magen und proximales Duodenum nicht vom Tumor infiltriert sind.

Eine erweiterte, über die regionalen Lymphknotengruppen hinausgehende Lymphadenektomie (paraaortal, Truncus coeliacus, Ursprung der Arteria mesenterica superior) hat gegenüber einer regionalen Standard-Lymphknotenresektion keinen nachweisbaren Vorteil, aber eine erhöhte Frequenz gastrointestinaler Entleerungsstörungen und Lymphfisteln, so dass – außer in begründbaren Einzelfällen – auf diese Erweiterung der Operation verzichtet werden sollte. Bei der Standard-Lymphadenektomie werden die regionalen, je nach Lokalisation des Tumors, be-

troffenen Lymphknotengruppen entweder en bloc mit dem Hauptpräparat oder zusätzlich zu diesem entfernt. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass eine insgesamt repräsentative Zahl an Lymphknoten (>15) entfernt wird und

in der histopathologischen Aufarbeitung und Befundung auch die Lymphknoten-Ratio (befallene zu entnommenen Lymphknoten) angegeben wird. Diese Information ist von prognostischer Bedeutung.

Bei der Rekonstruktion nach Pankreaskopfresektion ist die Anastomose des Restpankreas jene Verbindung, die die häufigsten Komplikationen aufweist. Am häufigsten wird eine Anastomose mit der hochgezogenen Jejunumschlinge angelegt. Dabei haben sich zahlreiche Techniken zur Anlage der pankreatoenterischen Anastomose entwickelt, mit der Bestrebung, eine möglichst dichte Verbindung zu schaffen und dem Auftreten einer Pankreasfistel vorzubeugen. Als typische Anastomosentechniken sind die End-zu-Seit-, Gang-zu-Mukosa-Anastomose (Warren-Catell) und die End-zu-End-Invagination des Restpankreas in das Jejunum zu nennen. Eine bewährte Technik bei weichem, fettreichem Pankreasgewebe ist die Anastomosentechnik nach Blumgart, bei der die Nähte durch das ganze Pankreasgewebe gehen und die Serosa des Dünndarms den Widerhalt an der Vorder- und Hinterseite bilden. Eine weitere Möglichkeit ist die Ableitung in den Magen, die Pankreatogastrostomie. Diese Anastomose zeigte in Studien eine geringere Fistelrate, jedoch eine höhere Frequenz früher, postoperativer Blutungen und mittelfristig höherer Insuffizienz der endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion. Bei der Anlage der biliodigestiven Anastomose gibt es weit weniger Variationen. Diese wird als einreihige End-zu-Seit-Anastomose etwa 10cm aboral der Pankreatikojejunostomie angelegt. Weitere 50cm aboral davon wird eine einreihige Anastomose zwischen Bulbus duodeni und ableitender Dünndarmschlinge angelegt. Davor müssen die Muskelfasern des Pylorus mechanisch gedehnt werden, um nach der Operation einer Magenentleerungsstörung vorzubeugen.

Bei der Pankreaslinksresektion wird das Pankreasgewebe links der Mesenterial-/Pfortaderachse (Corpus/Cauda) en bloc mit der Milz entfernt. Milz erhaltende Resektionen sind nur bei gutartigen Erkrankungen indiziert, da bei Karzinomen der Lymphabfluss und die Lymphknotengruppen entlang der Milzgefäße und im Milzhilus ebenfalls entfernt werden müssen. In seltenen Fällen kann, nach Abschätzung des individuellen Risikos für eine Metastasierung in die Lymphknoten der Umgebung bzw. direkte Tumordinfiltration des umgebenden Lymph-Fettgewebes nahe des Hilus, die Milz erhalten werden. Dabei werden die Milzgefäße en bloc mit dem linksseitigen Pankreas entfernt und die Milz wird dabei durch die belassenen Vasa gastricae breves erhalten (Warshaw Operation). Komplikationen können dabei durch eine zu geringe Blutversorgung der Milz über diese Gefäße auftreten.

Der Schnitttrand am Restpankreas rechts der Mesenterialachse, insbesondere der Pankreasgang, muss sorgfältig versorgt werden, um postoperative Fisteln zu vermeiden. Keine der zahlreichen Methoden hat sich dabei als überlegen gezeigt, eine Pankreasfistel zu verhindern. Eine geeignete Methode für den dichten Verschluss des Pankreasrestes ist, zunächst den Pankreasgang mit einem dünnen, monofilamentären Faden zu verschließen und anschließend die Resektionsfläche darüber nochmals durch Naht der Pankreaskapsel. In seltenen Fällen kann eine totale Pankreatektomie indiziert sein. Dabei ist postoperativ auf den lebenslangen insulinpflichtigen Diabetes zu achten.

Der Stellenwert von Somatostatin und Somatostatinanaloga wie Octreotid und Pasireotid in der Reduktion postoperativer Pankreasfisteln und assoziierter Komplikationen konnte bisher nicht eindeutig

definiert werden. In manchen Studien wurde eine Reduktion der Inzidenz von Pankreasfisteln gefunden, in einzelnen Publikationen auch eine Abnahme postoperativer Komplikationen (Gurusamy KS et al., Cochrane Database Syst Rev 2013). Die Ausgangssubstanz Somatostatin ist in ihrer hemmenden Wirkung auf die exokrine Pankreasfunktion den Analoga überlegen, ausgenommen Pasireotid, welches eine längere Halbwertszeit und ein breiteres Rezeptorprofil als Octreotide besitzt. Für Pasireotid gibt es positive Ergebnisse mit Reduktion der postoperativen Fistelrate und Abszessen (Allen P et al., N Engl J Med 2014). Allerdings ist die unkritische Verwendung zur Vorbeugung von Pankreasfisteln nicht empfohlen und kann die erfahrene Auswahl und sorgfältige Anlage der Pankreasanastomose nicht ersetzen.

5.3.1.2. Adjuvante Therapie

Da eine adjuvante Therapie per definitionem nur bei einer R0-Resektion durchgeführt werden kann, in den meisten sog. adjuvanten Studien aber zumindest ein Anteil von ca. 15% mit R1-Resektion eingeschlossen wurde, wird im Folgenden eigentlich die postoperative Therapie diskutiert. Zur Evaluierung des Stellenwerts der Radio- und/oder Chemotherapie als postoperative Therapieoption liegen die Daten von neun prospektiven, kontrollierten Studien vor: GITSG Trial, EORTC Trial, ESPAC-1 Trial, CONKO-001, RTOG 97-04, ACO-SOG, EORTC/ FFCD/GERCOR, ESPAC-3 und -4. Die Ergebnisse sind übersichtsweise in der Tabelle 6 zu ersehen. Für eine Standortbestimmung werden hier auch eine retrospektive Auswertung des Johns Hopkins Hospitals von mehr als 600 Patienten und eine prospektive Sammlung der Mayo Clinic mit 472 Patienten aufgeführt. Aufgrund der positiven Ergebnisse der GITSG und seitdem nur marginaler bzw. nicht reproduzierbarer Therapievorteile wird die post-operative Radiochemotherapie sehr verbreitet in Amerika durchgeführt. In Europa dagegen wird sie, speziell nach den Daten der CONKO-001, nicht mehr außerhalb von Studien empfohlen. Oettle et al. haben 2007 in der randomisierten Phase-III-Studie CONKO-001 ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben für eine Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zu Chirurgie allein (13,4 vs. 6,9 Monate; $p < 0,001$) beobachtet. Die adjuvante Therapie mit Gemcitabin über sechs Monate war sowohl bei Patienten mit R0- als auch mit R1-Resektion erfolgreich und v.a. bei Frühstadien effektiv (medianes rezidivfreies Überleben bei primärer Tumorgroße T 1,2: 48,2 vs. 10 Monate). Die Tatsache, dass das mediane Überleben nicht signifikant verlängert (22,1 vs. 20,5 Monate) war, wurde auf den Einsatz einer auf Gemcitabin basierenden palliativen Chemotherapie bei beinahe allen Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben, zurückgeführt.

Die im Rahmen des ASCO 2009 präsentierten Ergebnisse der ESPAC-3 zeigten, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin im Vergleich zu 5-FU/LV (Bolus) zu identen Ergebnissen hinsichtlich progressionsfreiem (14,3 vs. 14,1 Monate) und Gesamtüberleben führt (23,0 vs. 23,6 Monate), aber mit einer geringeren Inzidenz von Nebenwirkungen assoziiert war.

Die ESPAC-4-Studie konnte eine Überlegenheit der Kombination Gemcitabin/Capecitabin gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie zeigen (Neoptolemos JP et al., Lancet 2017). Das mediane Gesamtüberleben betrug 28,0 versus 25,5 Monate (HR 0,82; 95% CI 0,68–0,98; $p = 0,032$).

Laut den ASCO-Guidelines von 2016 sollte allen Patienten mit einem R0-resezierten Pankreaskarzinom, die keine präoperative Therapie erhalten haben, eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin/Capecitabin oder FU/Folinsäure (Mayo-Protokoll) über sechs Monate angeboten werden, Therapiebeginn sollte spätestens acht Wochen post operationem sein (Recommendation 4.1).

Im Fall einer R1-Resektion sollte – abgesehen von einer systemischen Gemcitabin-Therapie – die Durchführung einer konsolidierenden kombinierten postoperativen Radiochemotherapie mit modernen Strahlentherapietechniken (IMRT, stereotaktische Präzisionsverfahren) und einer Gesamtdosis von 50,4 Gy (\pm Dosisaufsättigung im Bereich der zentralen Gefäße) im Tumorboard diskutiert werden.

Das zumindest im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie unter Beweis gestellte bessere radiosensitivierende Potenzial von Capecitabin (1650mg/m² x5/Woche) vs. Gemcitabin

(300mg/m² x1/Woche) sollte in diesem Therapieszenario in Evidenz gehalten werden (Mukherjee S et al., Lancet Oncol 2013).

Zurzeit laufen weltweit eine Reihe weiterer prospektiv-randomisierter Adjuvansstudien deren Ergebnisse den derzeitigen Therapiestandard ablösen könnten:

ACCORD 24: Gemcitabin vs. mFOLFIRINOX

CONCO-006 bei R1-Resektion: Gemcitabin \pm Sorafenib und

APACT: Gemcitabin plus nab-Paclitaxel vs. Gemcitabin-Monotherapie. Die APACT-Studie ist

mittlerweile geschlossen, die Ergebnisse sind in Auswertung.

Kontraindikationen einer adjuvanten Chemotherapie sind: Allgemeinzustand schlechter als ECOG 2, unkontrollierte Infektion, Leberzirrhose, Child B und C, schwere koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), präterminale und terminale Niereninsuffizienz, eingeschränkte Knochenmarksfunktion, Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen; nur bei Gemcitabin-Therapie: bekannte, klinisch relevante Einschränkung der Diffusionskapazität (siehe aktuelle S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom).

Tabelle 6
Adjuvante Radiochemotherapie-Studien

	Patienten	Adjuvante Therapie	Medianes Gesamtüberleben (p-Wert)	2-Jahres-Überleben	3-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	Anmerkungen
GITSG (Kaiser et al. 1985)	43	40 Gy, 5-FU vs. Nachbeobachtung	20 vs. 11 Monate (p=0,03)				
EORTC (Klinkenbijl et al. 1999)	114 Pankreaskopf	40 Gy, 5-FU vs. Nachbeobachtung	17,1 vs. 12,6 Monate (p=0,099)	37 vs. 23%		20 vs. 10%	
	93 periampullär		39,5 vs. 40,1 Monate (p=0,737)	70 vs. 64%		38 vs. 36%	
ESPAC-1 (Neoptolemos et al. 2004)	289	40 Gy/5-FU (Bolus) vs. 40 Gy/5-FU (Bolus) + 5-FU vs. 5-FU vs. Nachbeobachtung	15,9 vs. 17,9 Monate (CRT vs. keine CRT) 20,1 vs. 15,5 (CT vs. keine CT)	41 vs. 28,5%			Studie gepowert, um adjuvante CT und CRT zu prüfen
CONKO-001 (Oettle et al. 2007, Neuhaus et al. 2008)	368	Gemcitabin vs. 5-FU	22,8 vs. 20,2 Monate (p=0,005)		36,5 vs. 19,5%	21,0 vs. 9,0%	
RTOG 97-04 (Regine et al. 2008)	388	50,4 Gy, 5-FU, Gemcitabin vs. 50,4 Gy, 5-FU	20,6 vs. 16,9 Monate (p=0,09)		31 vs. 22%		Studie war für die Analyse von Tumoren des Pankreaskopf gepowert
ACOSOG Z05031 (Picozzi et al. 2008)	89	50,4 Gy, Cisplatin, 5-FU, Interferon alpha	27,1 Monate	55%			96% der Patienten hatten eine Toxizität ≥ Grad 3
EORTC/FFCD/GERCOR (Van Laethem et al. 2008)	90	50,4 Gy, Gemcitabin vs. Gemcitabin	medianes DFS 10,9 Monate (beide Arme)				
Mayo Clinic (Corsini et al. 2008)	472	50,4 Gy, 5-FU vs. Nachbeobachtung	25,2 vs. 19,2 Monate (p=0,001)	50 vs. 39%		28 vs. 17%	retrospektive Erhebung
Johns Hopkins Hospital (Herman JM et al. 2008)	616	50,4 Gy, 5-FU vs. Nachbeobachtung	21,4 vs. 14,4 Monate (p<0,001)	43,9 vs. 31,9%		20,1 vs. 15,4%	prospektive Sammlung
ESPAC-3(v2) (Neoptolemos et al. 2009)	1.088	5-FU/FA vs. Gemcitabin	23 vs. 23,6 Monate				bessere Verträglichkeit von Gemcitabin
ESPAC-4 (Neoptolemos et al. 2017)	732	Gemcitabin vs. Gemcitabin/Capecitabin	25,5 vs. 28,8 Monate (p=0,032)				

Zusammenfassung:

- Sechs Monate Gemcitabin/Capecitabin ist Standard für alle Patienten nach R0-Resektion.
- Adjuvante Radiochemotherapie nur im Rahmen von Studien

5.3.2. Lokal fortgeschrittenes inoperables Pankreaskarzinom

Bei 30% der Patienten ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose chirurgisch nicht resezierbar, es liegen jedoch keine Fernmetastasen vor. Das Ziel einer neoadjuvanten Therapie ist die Tumorkleinerung, um im Idealfall eine Resektabilität zu erreichen. Prinzipielle Therapieoptionen stellen eine Chemotherapie ± Radiatio (RCT) dar.

Ein 2010 publizierter Review (Gillen S et al.), in welchen 111 Studien (56 Phase I und II) mit insgesamt 4.394 Patienten eingeschlossen wurden, zeigte, dass das mediane Überleben von Patienten mit nicht resektablen Tumoren nach neoadjuvanter Therapie bei 20,5 Monaten lag, wenn der Tumor reseziert werden konnte. Die Autoren beschreiben ergänzend, dass ca. 30% der primär nicht resektablen Karzinome ein Ansprechen gezeigt haben und einer R0-Resektion zugeführt werden konnten. Das Überleben dieser Patienten entspricht dem Überleben von Patienten mit primär resektablen Tumoren nach R0-Resektion. Hingegen hatten Patienten mit primär resektablem Karzinom keinen Überlebensvorteil nach präoperativer RCT gegenüber Patienten, die primär operiert wurden. Bei eindeutig resektablen Tumoren stellt daher auch weiterhin die radikale Resektion gefolgt von adjuvanter Chemotherapie den Goldstandard dar. Bei lokal fortgeschrittenen, primär als nicht operabel eingeschätzten Karzinomen konnten Hackert et al. aus Heidelberg jüngst nach einer neoadjuvanten Therapie mit FOLFIRINOX eine 60%ige Resektionsrate mit 40,8% R0-Resektionen publizieren (Ann Surg 2016). In dieser und anderen Serien mit Resektionen von borderline-resektablem oder lokal fortgeschrittenem, primär inoperablem Pankreaskarzinom ist auffällig, dass die Rate der totalen Pankreatektomien deutlich höher als bei der Standardresektion ist und bei 30% oder mehr liegt. Das Therapieansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie und Beurteilung der Resektabilität ist anhand von Bildbefunden (CT, MRT) allein nicht möglich. Es kann nach neoadjuvanter Therapie ein sogenanntes „Weichteilplus“ um Gefäße bestehen bleiben, das in einem Fall vitalen Tumorzellen entspricht, im anderen Fall tumorfreies Narbengewebe ist. Die Entscheidung zur Operation nach neoadjuvanter Behandlung erfolgt auf Basis mehrerer Faktoren, einerseits dem subjektiven und objektiven Allgemeinzustand des Patienten, Verlauf des Körpergewichts und der Schmerzen, andererseits aufgrund von diagnostischen Hinweisen auf eine Progression. War der Tumormarker CA19.9 vor Beginn der Behandlung erhöht, wird dieser auch für die Beurteilung des Verlaufs herangezogen. Direkte oder indirekte Hinweise auf eine Tumorphase sind zu evaluieren (Metastasierung, Veränderung der Gefäßlumina, neu aufgetretener Aszites etc.). Bei Stabilisierung der Erkrankung bzw. Größenreduktion des Primärtumors und positiver Entwicklung der genannten Faktoren wird eine chirurgische Exploration mit dem Ziel einer Resektion angestrebt.

Zur Fragestellung, ob eine RCT einer alleinigen Chemotherapie überlegen ist, liegen zahlreiche retrospektive Analysen und hinsichtlich Patientenzahl nicht ausreichend repräsentative Phase-II-Studien mit letztlich inkonklusiven Ergebnissen vor. Die einzige, voll publizierte prospektiv randomisierte internationale Phase-III-Studie (LAP 07 trial; Hammel P et al., JAMA 2016) lässt bei diesem Therapieszenario keinen Vorteil für eine kombinierte Radiochemotherapie erkennen: In einem 2x2 Stage-Studiendesign erhielten 442 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen zunächst Gemcitabin ± Erlotinib für vier Monate (kein Vorteil für die Kombination mit Erlotinib) und danach – bei Abwendung einer Tumorphase (n=269) – entweder dieselbe Therapie für zwei weitere Monate oder eine RCT (54 Gy mit Capecitabin ± Erlotinib). In das Zielvolumen werden klinisch nicht befallene Lymphabflussgebiete nicht einbezogen. Die Gesamtdosis wird auf 54 Gy mit 1,8 Gy pro täglicher Fraktion an fünf Tagen pro Woche begrenzt. Das mediane Überleben war in beiden Therapiearmen ident (16,5 vs. 15,3 Monate im RCT-Arm). Die Konklusion der Autoren dieser ersten prospektiv randomisierten und somit repräsentativen Phase-III-Studie lautet, dass eine kombinierte RCT einer Weiterführung der Chemotherapie nicht überlegen ist. Aufgrund des fehlenden Beweises für einen Überlebensvorteil durch primäre RCT und der Tatsache, dass das Pankreaskarzinom zur frühen Fernmetastasierung neigt, ist gegenwärtig daher beim

lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Pankreaskarzinom eine Induktionschemotherapie für zumindest zwei bis drei Monate angezeigt. Dieses Konzept erlaubt es wahrscheinlich, diejenigen Patienten herauszufinden, deren Erkrankung durch die Chemotherapie zumindest stabilisiert wurde, bei denen keine Fernmetastasierung auftrat und die möglicherweise von einer zusätzlichen nachfolgenden Radio-/Chemotherapie profitieren. Dieses Verfahren ist allerdings bislang nur in retrospektiven Kohortenstudien untersucht.

Eine österreichweite prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich einer neoadjuvanten alleinigen Chemotherapie (FOLFIRINOX) mit einer Kombination aus zunächst Chemotherapie (FOLFIRINOX) gefolgt von Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen primär nicht resektablen Pankreaskarzinomen wurde 2017 begonnen (ABCSG P02). Da bei einer neoadjuvanten Behandlung eine Tumorverkleinerung innerhalb einer absehbaren Zeit angestrebt wird, sollte eine Chemotherapie-Kombination mit hoher Remissionswahrscheinlichkeit gewählt werden. Dies trifft derzeit auf FOLFIRINOX und nab-Paclitaxel/Gemcitabin zu. Im palliativen Setting erwies sich bei jüngeren und belastbaren Patienten FOLFIRINOX (Conroy T et al., N Engl J Med 2011) als effektivste Kombination, und bei Patienten mit lokal inoperablen Tumoren liegen bereits erste vielversprechende Daten aus einer Phase-II-Studie vor (R0-Resektionsrate nach FOLFIRINOX ohne RT 36%). Alternativ bietet sich die Kombination von nab-Paclitaxel/Gemcitabin mit vergleichbar guten Ergebnissen in einigen Phase-II-Studien an (Tabernero J et al., Ann Oncol 2013). Eine Voraussetzung für beide Kombinationen ist jedoch eine adäquate Leberfunktion, insbesondere ein normales Serum-bilirubin. Alternativ kann in dieser Situation Gemcitabin ± ein Platinanalogon oder + Capecitabin erwogen werden.

Bei Patienten, die in dieser Zeit keine Fernmetastasen entwickelt haben und bei welchen – trotz effektivster Chemotherapie – kein Downsizing erzielt werden konnte, sollte im interdisziplinären Tumorboard – trotz den negativen Ergebnissen der o.g. LAP-07- Studie bezüglich OS (da ein suboptimales Chemotherapieregimen verwendet wurde) – eine nachfolgende kombinierte Radiochemotherapie diskutiert werden. Als radiosensitivierendes Agens sollte im Falle eines Beschlusses zugunsten einer RCT Capecitabin verwendet werden, da einige rezente publizierte Studien eine Überlegenheit dieser Substanz gegenüber einer kontinuierlichen 5-FU-Infusion sowie auch gegenüber Gemcitabin gezeigt haben (zuletzt Mukherjee S et al., Lancet Oncol 2013).

Ein geeignetes Radio-/Chemotherapie-Schema in der neoadjuvanten Situation ist das Vorgehen nach der GERCOR LAP-07-Studie (Hammel P et al., JAMA 2016) oder der ECOG-Studie (Loehrer PJ et al., J Clin Oncol 2011). Zunächst werden zwei bis vier Zyklen Induktionschemotherapie mit einer Gemcitabin-Monotherapie appliziert. Patienten ohne distanten Progress erhalten dann eine konformale Strahlentherapie mit einer simultanen Chemotherapie. Letztere kann mit Capecitabin, zweimal 800mg/m²/d an fünf Tagen einer jeden Strahlentherapiewoche, mit einer 5-FU-Dauerinfusion (250mg/m²/d vom ersten bis zum letzten Strahlentherapietag oder 350mg/m² an jedem Strahlentherapietag oder mit Gemcitabin jeweils als Monotherapie) durchgeführt werden. Für die wöchentliche Gemcitabin-Dosierung wurden Dosen von 300–600mg/m² einmal/Woche verwendet, wobei hier eine Dosierung von 300mg/m² empfohlen wird. Bei simultaner Gabe kann eine Superiorität von Gemcitabin im Vergleich zu 5-FU oder Capecitabin nicht als gesichert gelten.

Tabelle 7

Randomisierte Phase-III-Studien zur RCT bei lokal inoperablen Tumoren

Studie	n	Regime	OS RCT	OS RT	OS CT	p-Wert
GITSG: 1988	106	RT vs. 5-FU, 60 Gy	40 Wo	20 Wo		<0,01
ECOG: Cohen 2005	114	RT vs. 5-FU, MMC, 59,4 Gy	8,4 Mo		7,1 Mo	0,16
FFCD: Chauffert 2008	119	Gem vs. 5-FU, Cis, 60 Gy	8,6 Mo		13,0 Mo	0,03
ECOG E4201: Loehrer 2008	69	Gem vs. Gem, 50,4 Gy	11,1 Mo	9,2 Mo		0,017
LAP 07: Hammel 2016	223	Gem vs. Gem±Erl, CT vs. RCT	15,2 Mo		16,5 Mo	

Abkürzungen: 5-FU=5-Fluoruracil, Cis=Cisplatin, CT=Chemotherapie, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, FFCD=Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Gem=Gemcitabin, GITSG=Gastrointestinal Tumor Study Group, Gy=Gray; MMC=Mitomycin C, Mo=Monate, n=Anzahl der Patienten, OS=medianes Überleben, RCT=Radiochemotherapie, RT=Radiotherapie, Wo=Wochen

Quelle: Leitlinien des National Cancer Institut <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/HealthProfessional/page6>

Die Gesamtdosis der Strahlentherapie sollte 50,4–54 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 5x1,8 Gy/Woche betragen. Die Größe des Zielvolumens und die Dosisvolumenbelastung des Dünndarms korreliert signifikant mit der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen. Es sollten daher hochkonformale Strahlentherapietechniken wie VMAT oder IMRT zur Schonung der umgebenden Normalgewebe, Darm und Magen, Leber, Nieren und Rückenmark verwendet werden. Das minimale Planungszielvolumen umfasst den makroskopischen Tumor plus einen Sicherheitsraum von etwa 1,0cm (LAP-07-Protocol, EudraCT: 2007-001174-81).

Im Gegensatz zur adjuvanten Strahlentherapie ist die Einbeziehung elektiver Lymphknotenstationen jenseits des klinisch nachweisbaren makroskopischen Tumors bei der Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms umstritten. Möchte eine Institution mit Erfahrung in dieser Technik regionale Lymphknoten mit hohem Befallsrisiko elektiv mittherapieren, sollte eine Verkleinerung des therapierten Volumens nach 39,6 Gy oder 45 Gy auf ein nur auf den makroskopischen Tumor gerichtetes Planungszielvolumen erfolgen. Bei hochkonformaler Technik ohne elektive Strahlentherapie von Lymphknotenmetastasen kann auch ein hypofraktioniertes Strahlentherapienschema mit 5x2,4 Gy pro Woche bis 36 Gy verwendet werden.

Zusammenfassung

– Patienten mit lokal inoperablen Tumoren: effektivste Chemotherapie (z.B. FOLFIRINOX oder nab-

Paclitaxel/Gemcitabin) für zwei bis drei Monate; danach Evaluierung bezüglich Resektabilität:

- Resektabel: Resektion gefolgt von adjuvanter Therapie
- Nicht resektabel: Evtl. Radiochemotherapie (mit Capecitabin/als radiosensitivierendes Agens)
- Patienten mit borderline resektablen Tumoren dürften von einer neoadjuvanten Therapie profitieren, idealerweise erfolgt die Behandlung im Rahmen einer Studie.

– Das optimale Therapieregime ist noch nicht definiert, daher sollten alle Patienten mit lokal fortge-

schrittenem Pankreaskarzinom in klinische Studien eingeschlossen werden.

5.3.3. Primär metastasiertes Pankreaskarzinom

5.3.3.1. Palliative Chemotherapie und Targeted Therapie

Im Jahr 1996 konnten Glimelius et al. erstmals zeigen, dass eine palliative Chemotherapie (5-Fluorouracil-Monotherapie, 5-FU) im Vergleich zu „Best Supportive Care“ hinsichtlich medianem Überlebenssignifikant überlegen ist (6 vs. 2,5 Monate). Aufgrund dieser Studie sowie mehrerer Metaanalysen und einiger randomisierter Phase-III-Studien ist allen Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand (PS 0–2) eine palliative Chemotherapie anzubieten. Insgesamt ist es durch die Fortschritte der letzten Jahre zu einer spürbaren Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten der ursprünglich nahezu unbehandelbaren Erkrankung gekommen. Sogenannte Targeted Therapies, immuntherapeutische Ansätze und Hyperthermiekonzepte sollten außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien in der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms nicht angewendet werden (siehe aktuelle S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom).

Gemcitabin-Monotherapie. Aufgrund der randomisierten Studie von Burris et al. im Jahr 1997 galt die Gemcitabin-Monotherapie (da 5-FU überlegen) als Goldstandard. In den folgenden Jahren wurden im Rahmen zahlreicher klinischer Studien unterschiedliche Ansätze zur Verbesserung der Effektivität von Gemcitabin untersucht. Einerseits wurde für Gemcitabin eine optimierte Applikationsform (Gemcitabin 1.500mg/m² als Fixed-Dose-Rate-Infusion) bzw. eine Dosissteigerung (2.200mg/m² Gemcitabin alle zwei Wochen), andererseits aber auch die Kombination mit allen verfügbaren Zytostatika (5-FU, Taxane, Irinotecan, Cisplatin, Pemetrexed etc.) untersucht. Eine Gemcitabin-Monotherapie stellt bei fragilen (ECOG 2) oder alten Patienten eine Therapieoption dar.

Gemcitabin und Erlotinib. Moore et al. präsentierten im Jahr 2005 erstmals die Ergebnisse ihrer randomisierten Phase-III-Studie, in der sie die Kombination von Gemcitabin (1.000mg/m² über 30 Minuten, 1x/Woche in sieben von acht Wochen, dann in drei von vier Wochen) mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib (100mg/Tag) mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen haben. Die Kombination Gemcitabin und Erlotinib war der Monotherapie hinsichtlich Gesamtüberleben (6,37 vs. 5,91 Monate, p=0,025) signifikant überlegen und führte zur Zulassung von Erlotinib in Kombination mit Gemcitabin durch die FDA und EMA.

Die Zulassung erfolgte mit der Einschränkung auf Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, da in einer Subgruppenanalyse Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren keinen Überlebensbenefit hatten. Die Tatsache, dass der Überlebensvorteil von etwas mehr als zwei Wochen zwar signifikant, aber klinisch nicht relevant ist, wird von vielen Kollegen kritisch diskutiert. Demgegenüber steht aber die Tatsache, dass durch die Kombination im Vergleich zur Monotherapie das Sterberisiko um 18% (HR 0,82) reduziert und das Überleben um 22% verbessert werden konnten (Zeitpunkt der Analyse: nachdem 486 Patienten verstorben waren). Analog zu anderen Studien konnte auch von Moore et al. ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der akneformen Hautreaktion und dem Überleben gezeigt werden: Patienten, die zumindest eine Grad-2-Hautreaktion aufwiesen, hatten ein Gesamtüberleben von 10,5 Monaten im Vergleich zu nur fünf Monaten bei Patienten ohne Akne (p=0,037).

Aufgrund des moderaten Benefits und neuerer Therapieoptionen ist diese Kombination in den Hintergrund getreten. Sie ist aber v.a. für Patienten, die keine Doublette-Chemotherapie vertragen, weiter eine Option.

FOLFIRINOX. Eine randomisierte Phase-III-Studie zeigte vielversprechende Resultate für die Dreifachkombination Oxaliplatin/Irinotecan/LV/5-FU (FOLFIRINOX) im Vergleich zu Gemcitabin: So waren sowohl Ansprechraten (31 vs. 9,4%), progressionsfreies (6,4 vs. 3,3 Monate) als auch das Gesamtüberleben (11,1 vs. 6,8 Monate) im FOLFIRINOX-Arm signifikant besser. Aufgrund der mit dieser Kombination verbundenen Nebenwirkungen (Neutropenie >Grad 3 in 46%, Diarrhoe >Grad 3 in 12% und Emesis >Grad 3 in 14%) sollte der Einsatz von FOLFIRINOX jedoch nur bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (PS 0–1) erfolgen. Eine Modifikation des ursprünglichen Dosierungsschemas wurde in einer Reihe von Nachfolgestudien untersucht, wobei die Mehrzahl der Autoren aufgrund eines besseren Verträglichkeitsprofils von der – in der ursprünglichen Arbeit zum Einsatz gebrachten additiven 5-FU-Bolusapplikation – abrät.

Gemcitabin plus nab-Paclitaxel. Auch die Kombination von Gemcitabin und nab-Paclitaxel konnte in der Phase-III-Studie MPACT in Relation zu einer Gemcitabin-Monotherapie als neue, wirksame und

sehr gut verträgliche Erstlinientherapieoption bestätigt werden (Von Hoff DD et al., N Engl J Med 2013; Chiorean EG et al., Br J Cancer 2016). Das mediane Überleben lag bei 8,5 vs. 6,7 Monate unter der Monotherapie (HR 0,72, $p=0,00015$), das progressionsfreie Überleben bei 5,5 vs. 3,7 Monate (HR 0,69; 95% CI 0,58–0,82; $p<0,001$).

Die objektive Ansprechraten lag bei 23% im Kombinationsarm und war damit signifikant besser als die im Kontrollarm (7%; $p<0,001$). In Subgruppenanalysen und in retrospektiven Auswertungen konnte

dabei auch ein Nutzen bei älteren Patienten nachgewiesen werden.

Zweitlinientherapien

Nanoliposomales Irinotecan (nal-IRI). In der klinischen Phase-III-Studie NAPOLI-1 konnte nal-IRI in Kombination mit infusionalem 5-FU/LV bei 417 randomisierten mit Gemcitabin vorbehandelten Patienten einen Überlebensvorteil demonstrieren (Wang-Gillam A et al., Lancet 2016). Das mediane Überleben im nal-IRI + 5-FU/LV-Arm betrug 6,1 Monate vs. 4,2 Monate im 5-FU/LV-Kontroll-Arm (HR 0,67).

Die Zulassung der Substanz in Kombination mit 5-FU/LV zur Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas bei Patienten, deren Erkrankung unter einer Gemcitabin-basierten Therapie

fortgeschritten ist erfolgte aufgrund der NAPOLI-1-Ergebnisse im Oktober 2016.

Oxaliplatin-hältige Chemotherapien. Ein Zweitlinientherapieversuch mit einer Oxaliplatin-hältigen Kombination scheint – abhängig von der Zusammensetzung der Erstlinienbehandlung – bei Patienten

mit gutem Allgemeinzustand und Therapiewunsch sinnvoll. In einer multizentrischen deutschen kontrollierten Studie (CONKO-003, Oettle H et al., J Clin Oncol 2014) konnte die Überlegenheit von kontinuierlichen 5-FU/LV + Oxaliplatin (OFF-Protokoll) im Vergleich zu kontinuierlichem 5-FU/LV alleine nach Gemcitabin-Versagen unter Beweis gestellt werden. Das mediane Überleben betrug 5,9 vs. 3,3 Monate ($p=0,01$). Die PANCREOX-Studie dagegen konnte mit einem mFOLFOX6- vs. infusionalem 5-FU/LV Schema keinen Benefit gegenüber 5-FU/LV zeigen (Gill S et al., J Clin Oncol 2016).

Aktuelle Studien: Derzeit laufende Phase-I/II-/III-Studien konzentrieren sich auf Kombinationen von Hyaluronidase mit Chemotherapien (PegHO20) oder von Immun- mit Chemotherapien.

Erste Ergebnisse zeigten vielversprechendes therapeutisches Potenzial. Validierungen in Phase-III-Studien sind jedoch noch ausständig. Weiters wird eine Kombination des Stammzellinhibitors Napabucasin mit Gemcitabin plus nab-Paclitaxel derzeit in einer klinischen Phase-III-Studie untersucht.

Zusammenfassung

- Allen Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die einen PS von 0 bis 2 haben, sollte eine palliative Chemotherapie angeboten werden.
- Bei gutem Allgemeinzustand (PS 0–1), jüngerem biologischem Alter und v.a. bei Remissionsdruck sollte eine Kombinationschemotherapie mit FOLFIRINOX (aus Verträglichkeitsgründen vermutlich ohne additive Bolus-5-FU-Gabe) erfolgen.
- Bei ECOG 0–2 (prinzipiell ohne Altersobergrenze bei entsprechendem AZ) sollte eine Therapie mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel erfolgen.
- Gemcitabin/Platin oder Gemcitabin/Capecitabin stellen – da einer Gemcitabin-Monotherapie überlegen – mögliche, alternative Therapieoptionen dar, sind jedoch im Evidenzgrad unterlegen.
- Gemcitabin ± Erlotinib stellt bei Patienten mit metastasierten Tumoren in reduziertem Allgemeinzustand (PS 2), bei hohem Lebensalter bzw. etwaigen relevanten Komorbiditäten weiterhin eine adäquate Therapieoption dar. Im Falle einer Erlotinib-Kombinationstherapie ist bei fehlender akneiformer Hautreaktion binnen sechs Wochen ein Ansprechen unwahrscheinlich, so dass ein bildgebendes Restaging vorgezogen werden sollte.

5.3.3.2. Palliative Strahlentherapie

Im primär metastasierten Stadium der Erkrankung wird eine Strahlentherapie zur Kontrolle von Symptomen sinnvoll eingesetzt. Die Bestrahlungsindikation sollte gestellt werden, wenn eine lokale Problematik im Vordergrund steht, z.B. bei Schmerzen durch Nerveninfiltrationen, Blutungen oder bei Gefäßkompressionen. In diesen Fällen kann auch von konventionellen Dosierungs- bzw. Fraktionierungsschemata abgewichen werden. Bei höheren Einzeldosen ist meist eine schnellere Besserung der Symptomatik zu erzielen, während die unerwünschten möglichen Spätfolgen, die aus höheren Einzeldosen resultieren können, in diesem Stadium der Erkrankung weniger berücksichtigt werden müssen.

Generell gilt aber, dass eine palliative Strahlentherapie nur bei symptomatischen Metastasen bzw. Metastasen mit drohender Symptomatik durchgeführt werden sollte (insbesondere Skelett- und zerebrale Metastasen). Ziel ist die Symptomkontrolle oder die Vermeidung von durch Metastasen bedingten Komplikationen (siehe aktuelle S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom).

5.3.3.3. Palliative Chirurgie

Bei inoperablen Tumoren mit tumorbedingten Komplikationen wie Gallestau oder Magenausgangstenose ist zunächst endoskopischen, minimalinvasiven Verfahren wie einer Stentung der Gallenwege mittels ERCP oder Setzen eines Enteralstents der Vorzug gegenüber einer operativen Ableitung zu geben. Sind die interventionellen Verfahren nicht erfolgreich, sollte die Komplikation mit einem chirurgischen Verfahren (biliodigestive Anastomose, Gastroenteroanastomose) behandelt werden.

5.3.3.4. Schmerztherapie

Die Tumorschmerztherapie folgt der Kombinationsbehandlung mit Nichtopioiden und Opioiden nach dem WHO-Stufenschema. Die Kombination aus NSAR und Opiat war der clinicum sonderausgabe 21 alleinigen Gabe von NSAR oder Opiat nur in einigen Studien geringfügig, aber signifikant überlegen.

Auch invasive neuroablative Verfahren (insbesondere die Coeliacusblockade) haben beim Pankreaskarzinom einen Stellenwert. Eine früh durchgeführte Neurolyse des Plexus coeliacus führt bei bis zu 80% der Patienten zu einer Schmerzreduktion – besonders dann, wenn die Schmerzen die typische gürtelförmige Ausbreitung aufweisen. Sie ist daher empfehlenswert und früh indiziert. In späten Erkrankungsstadien kann eine intraspinale Schmerztherapie über implantierte Kathetersysteme indiziert sein.

5.3.3.5. Exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz

Nach Pankreaskopfresektion, aber auch Linksresektionen kann die exokrine und/oder endokrine Funktion reduziert sein. Es ist wichtig das im postoperativen Verlauf zu überprüfen und rechtzeitig und adäquate Ersatztherapien zu beginnen.

5.4. Nachsorge

Nach Pankreasresektion und vor einer adjuvanten Therapie wird eine „Basis“-Computertomographie (KM-verstärkte Multidetektor CT (MDCT) Thorax-Abdomen) ca. 6–8 Wochen postoperativ empfohlen.

Nach abgeschlossener Behandlung (Operation, adjuvante Therapie) beginnt die eigentliche Nachsorge, welche jeweils aus einem Gespräch mit dem Patienten über das aktuelle Befinden, einer klinischen Untersuchung, Blutuntersuchung einschließlich CA19.9 und KM-MDCT Thorax-Abdomen besteht.

Während des ersten Jahres sollte die Nachsorge alle drei Monate erfolgen, im zweiten bis dritten Jahr halbjährlich und nach dem dritten Jahr jährlich. Die Nachsorgeintervalle sind beim Pankreaskarzinom nicht Evidenz-basiert festgelegt und variieren im Rahmen von Studien bzw. je nach individueller Erkrankungssituation, Allgemeinzustand und Alter.

Die chirurgische Behandlung von Rezidiven wird gegenwärtig offener diskutiert, als das in der Vergangenheit der Fall war. Grund dafür gibt die klinisch relevante Wirksamkeit aktueller Chemotherapie-Kombinationen. Obwohl noch nicht durch Studien abgesichert, empfiehlt sich vor einer Re-Operation wegen Lokalrezidiv eine (Re-) Induktionschemotherapie für zwei bis drei Monate. Bei Erkrankungsstabilisierung oder Ansprechen im nachfolgenden Staging mittels KM-MDCT und resektabler bzw. borderline resektabler Erkrankung ist eine neuerliche Resektion möglicher Weise vorteilhaft bezüglich der weiteren Prognose. Studienergebnisse dazu werden demnächst erwartet.

6. NEUROENDOKRINE NEOPLASIEN

6.1. Definition – Klassifikation – Inzidenz

6.1.1. Definition

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) der Bauchspeicheldrüse (pNEN) bilden eine heterogene Tumorgruppe und unterscheiden sich in Morphologie, Therapie und der Prognose vom (exokrinen) Adenokarzinom. Als Überbegriff aller Neubildungen neuroendokriner Zellen (unabhängig vom biologischen Verhalten insbesondere hinsichtlich Proliferation) sollte korrekterweise der Terminus neuroendokrine

Neoplasie (NEN) verwendet werden. NEN werden weiter unterteilt in die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore (NET) und in das wenig/schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinom (NEC).

NET des Pankreas (pNETs) entstehen durch Proliferation neuroendokriner Zellen (heller oder enterochromaffiner Zellen), die im gesamten Verdauungstrakt wie auch im Pankreas diffus verteilt und endodermalen Ursprungs sind. Der immunhistochemische Nachweis der neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin definiert die neuroendokrine Zelle und ihre Tumore. Gut differenzierte NENS wurden früher unter den heute weitgehend verlassenen Begriffen Karzinoide (karzinomähnlicher Tumor) oder APUD(amine precursor uptake and decarboxylation)ome zusammengefasst.

NENS haben die Fähigkeit zur multiplen Hormonproduktion. Unabhängig von ihrem biologischen Verhalten bezeichnet man NETs, die ein oder mehrere der bekannten gastrointestinalen Hormone (Insulin, Gastrin etc.) produzieren, diese jedoch nicht in die Blutbahn sezernieren, als hormoninaktive NETs. Tumore, die Hormone produzieren und auch in die Blutbahn ausschütten, werden in der Gruppe hormonaktive NETs zusammengefasst. Durch spezifische Hormonüberproduktion werden die bekannten klassischen endokrinen Symptome ausgelöst.

Alle NENS haben ein malignes Potenzial mit der Möglichkeit, Metastasen zu bilden. Dieses Potenzial entwickelt sich in Abhängigkeit von histologischer Differenzierung, Größe, Invasion, proliferativer Aktivität, Zellbiologie und Assoziation mit Syndromen.

6.1.2. Klassifikation

Das biologische Verhalten (Dignität) der pNETs ist von Tumorgröße, klinischer (Funktion) und patho-orphologischen Parametern wie insbesondere der Proliferationsrate (Grading) und der Differenzierung

der Tumore abhängig.

Vom Überbegriff NEN werden alle Entitäten erfasst. Die weitere Untergliederung wird hier entsprechend der (zum Erscheinungszeitpunkt dieses Manuskripts noch nicht veröffentlichten) WHO Klassifikation 2017 durchgeführt. Der NET ist definiert als gut differenzierte Neoplasie und wird abhängig von der Proliferationsrate (Grading) untergliedert. Davon zu unterscheiden ist das wenig/schlecht differenzierte NEC.

Die Klassifikation der pNENS erfolgt nach aktueller WHO-Klassifikation (siehe Tabelle 8) und beinhaltet auch das Grading dieser Tumore. Das Grading wird ausschließlich über die Mitoserate bzw. den Proliferationsindex, gemessen in der immun-histochemischen ki-67-Darstellung mittels Antikörper MIB-1, bestimmt.

Der neuroendokrine Tumor (NET) G1, G2 oder G3 ist ein gut differenzierter Tumor mit neuroendokrinen Eigenschaften, welcher eine Hormonproduktion aufweisen und auch funktionell aktiv sein kann.

Das neuroendokrine Karzinom (NEC) G3 ist ein wenig differenziertes Karzinom mit neuroendokrinen Eigenschaften, welches zumeist keine Hormonproduktion aufweist. Es können zwei Subtypen unterschieden werden, der kleinzellige Typ und der großzellige Typ. Der NEC definiert sich durch eine hohe Mitoserate und oft ausgedehnte landkartenartige Nekrosen.

Neuroendokrine können mit nicht neuroendokrinen Neoplasien kombiniert vorkommen (sogenannte gemischte neuroendokrine/nicht neuroendokrine Neoplasien (MINEN)). Die häufigste Kombination ist die eines neuroendokrinen Karzinoms mit einem Adenokarzinom. Dementsprechend werden diese als gemischte Adeno-/neuroendokrine Karzinome (MANEC) bezeichnet.

Tabelle 8
Diagnose und Grading nach WHO 2017

- Neuroendokriner Tumor, G1
- Neuroendokriner Tumor, G2
- Neuroendokriner Tumor, G3
- Neuroendokrines Karzinom, G3
– Groß- oder kleinzellig
- Gemischte neuroendokrine/nicht neuroendokrine Neoplasien (MINEN)

Grad	Mitosen pro 10 HPF	Ki-67 Index (%)
G1	<2	<3%
G2	2–20	3–20%
G3	>20	>20

HPF=high-power field (10 HPF=2mm²), 50 HPF auszählen in Areal mit höchster Mitoserate

MIB1 Antikörper; % von 500 Zellen in Arealen mit höchster nukleärer Anfärbung

Einstufung zu G1–G3 nach Mitosen oder Ki-67 nach jeweils prognostisch ungünstigerem Parameter

Quelle: WHO-Klassifikation 2017, noch unpubliziert

Tabelle 9
TNM-Klassifikation für NET G1–3

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	begrenzt auf das Pankreas*, <2cm
T2	begrenzt auf das Pankreas*, 2–4cm
T3	begrenzt auf das Pankreas*, >4cm, oder Invasion in das Duodenum oder den Gallengang
T4	Tumor-Invasion in angrenzende Organe (Magen, Milz, Kolon, Nebenniere) oder in die Wand großer Gefäße (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior)
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknoten befallen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	nur Lebermetastasen
M1b	extrahepatische Metastasen
M1c	hepatische und extrahepatische Metastasen

*begrenzt auf das Pankreas bedeutet: keine Invasion in angrenzende Organe (Magen, Milz, Kolon, Nebenniere) oder in die Wand großer Gefäße (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior)

Stadien			
I	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T4	N0	M0
	jedes T	N1	M0
IV	jedes T	jedes N	M1, M1a, M1b, M1c

Quelle: UICC 2017, 8. Edition

6.1.2.1. Staging

In der jüngst erschienenen UICC-Klassifikation 2017 (8. Edition) für pNETs wurde ein eigenes Staging für gut differenzierte neuroendokrine Tumoren basierend auf der ENETS-Klassifikation von Rindi G et al., Virchows Arch 2006 geschaffen (siehe Tabelle 9). Neuroendokrine Karzinome G3 werden weiterhin nach dem üblichen Pankreaskarzinom-Staging beurteilt (siehe Tabelle 10).

Nach neueren Empfehlungen werden Differenzierung und TNM-Stadium kombiniert. Diese Einteilung wird zur Risikostratifizierung mit davon abgeleiteter Therapieempfehlung empfohlen (siehe Tabelle 11).

6.1.3. Inzidenz

Die jährliche Inzidenz der NETs des Gastrointestinaltrakts liegt in Österreich bei 2,39/100.000/Jahr (Niederle MB et al., Endocr Relat Cancer 2010). 33 (12%) der 285 laut Definition in einem Jahr prospektiv erfassten NETs hatten ihren Sitz im Pankreas. Nach WHO 2000 wurden drei (9%) Tumore als NET mit benignem, vier (12%) mit unsicherem und 26 (79%) mit malignem biologischem Verhalten (hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome: n=21; niedrig differenzierte Karzinome: n=5) klassifiziert. Gemäß der ENETS-Klassifikationskriterien hatten zum Zeitpunkt der Diagnose 31,8% keine Metastasen (lokalisierte Erkrankung), 9,1% nur Lymphknoten- (regionalisierte Erkrankung) und 59,1% Fernmetastasen mit/ohne Lymphknotenmetastasen (fernmetastasierte Erkrankung).

Als NET G1 wurden 47%, als NET G2 40% und als NEC G3 13% klassifiziert.

Tabelle 10
TNM für das NEC (wie Pankreaskarzinom)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1a	Tumor 0,5cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b	Tumor mehr als 0,5cm, aber weniger als 1cm in größter Ausdehnung
T1c	Tumor mehr als 1cm, aber weniger als 2cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2cm, aber weniger als 4cm in größter Ausdehnung*
T3	Tumor mehr als 4cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, Art. mesenterica superior und/oder A. hepatica communis
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

*schließt Invasion des peripankreatischen Weichgewebes mit ein

Stadien	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	jedes N	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Quelle: UICC 2017, 8. Edition

Tabelle 11
Diskutierte Therapiekombinationen in Abhängigkeit der Risikostratifizierung

Histologie	TNM	Proliferationsindex	Therapie
Gut differenziert	lokalisiert (N neg; M neg)	G1	Operation
		G2	Operation
	regionalisiert (N pos ± M neg)	G1	Operation
		G2	Operation (AT)
	fernmetastasiert (N pos + M positiv)	G1	(Operation – SIRT), AT, PRRT
		G2	(Operation), AT, PRRT
Schlecht differenziert	lokalisiert	G3	Operation?
	metastasiert		Chemotherapie

AT: Zusatztherapie – Biotherapie und/oder Chemotherapie, PRRT: Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie, SIRT: Selektive Inteme Radio-Therapie

6.2. Klinik

Überwiegend zeigen pNETs uncharakteristische Symptome und sind wahrscheinlich überwiegend hor- moninaktiv (Niederle MB et al., Oncologist 2011). Bei Hormonproduktion produzieren pNETs am häufigsten Insulin (Insulinom, 0,09–0,4/100.000 Einwohner/Jahr) gefolgt von Gastrin (Gastri- nom, 0,05–0,4/100.000 Einwohner/Jahr). VIPome, Somatostatinome oder Glukagonome sind sehr selten (<0,01/100.000 Einwohner/Jahr). Hormoninaktive gastrointestinale Tumore sind in etwa 0,1 pro 100.000 Einwohner und Jahr zu beobachten (siehe Tabelle 12).

NETs können allein (sporadisch) oder mit anderen endokrinen Tumoren (synchron, metachron) im Rahmen der (familiären) Multiplen Endokrinen Neoplasie 1 (MEN 1 = Wermer-Syndrom; pri- märer Hyperparathyreoidismus, neuroendokriner Pankreastumor, Hypophysenvorderlappentu- mor fallweise vergesellschaftet mit Nebennierentumoren) auftreten. Erste laborchemische Hin- weise auf eine MEN 1

ist eine Hyperkalzämie bei (multiplen) NET(s) im Pankreas.

6.3. Diagnostik

6.3.1. Endokrine Diagnostik

Bei Verdacht auf endokrine Aktivität beweisen spezielle Hormonuntersuchungen und Funktions- tests (z.B.: Insulinom – Hungerversuch; Gastrinom – Sekretintest) die Hormonüberproduktion. VIPome und Glukagonome zeigen eine charakteristische Klinik mit erhöhter basaler Hormonpro- duktion des entsprechenden Peptidhormons.

6.3.2. Chromogranin A (CgA)

Die sekretorischen Vesikel neuroendokriner und endokriner Zellen sezernieren neben Peptidhor- monen und biogenen Aminen Chromogranine und Sekretogranine. Das saure Glykoprotein CgA ist der Präkursor für verschiedene funktionelle Peptide und gilt als Tumormarker für funktionelle und nicht funktionelle neuroendokrine Tumore. CgA korreliert mit der Tumormasse. Somit ist CgA ein Tumormarker für NETs (Sensitivität 99%).

Falsch positive Werte finden sich bei Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder H2-Rezeptor-Antagonisten, bei Helicobacter-pylori-Infektion, bei Achlorhydrie und atropher chronischer Gastritis.

6.3.3. Lokalisation – Präoperatives Staging

Die Endosonographie hilft bei der Lokalisation kleiner Tumore (z.B. Insulinome <1cm), ermöglicht Angaben zur genauen Größe und Infiltration größerer Tumore und gibt Hinweise auf eine mögliche regionale Lymphknotenmetastasierung. Die transgastrische, ultraschallgezielte Punktion erlaubt ein Tumorgading und ist unentbehrlich für die Risikostratifizierung (siehe 6.1.2.).

Zur Diagnostik von Lymphknoten- und Fernmetastasen (meist in der Leber) bei NET G2/G3 oder NEC bzw. unabhängig von der Differenzierung bei T2–T4-Tumoren kommen herkömmliche Schnittbildverfahren (Computertomographie – CT, Magnetresonanztomographie – MRI) zur Anwendung. Schnittbildverfahren (CT) und funktionelle Untersuchung (Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie) kombiniert die Positronenemissionstomographie (PET-CT). Bevorzugt wird bei hochdifferenzierten NET G1 und NET G2 die Gallium-DOTATOC/DOTANOC PET-CT, bei NEC die F-18-deoxy-glucose (FDG)-PET-CT angewandt.

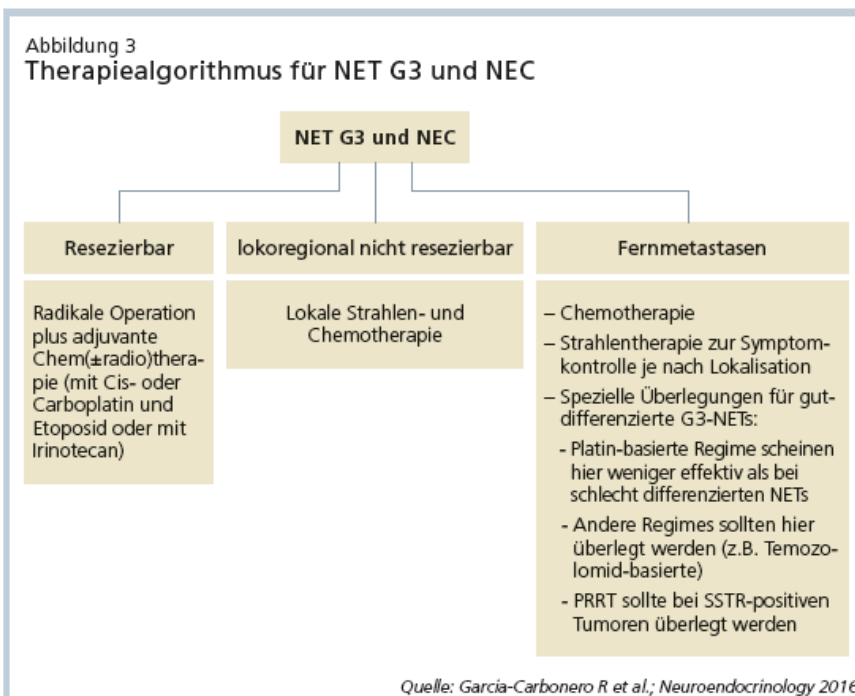
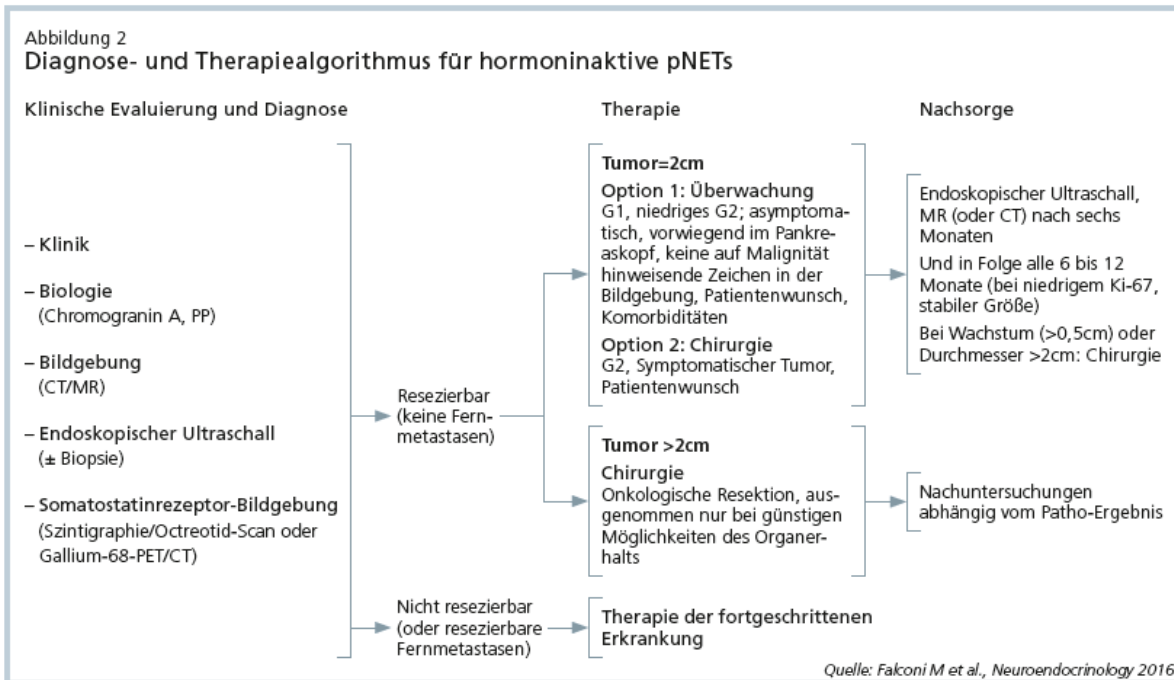
Tabelle 12

Inzidenz, Malignität, Assoziation mit MEN 1 hormonaktiver und hormoninaktiver NETs

Tumor	Inzidenz pro Jahr (Fälle pro Mio. Ew)	% von allen pNETs	Alter (Jahre)	% maligne ^a	% lokalisiert im Pankreas	% assoziiert mit MEN 1
Insulinom	0,7–4,0	30–45	30–60	5–10	>95	4–8
Gastrinom	0,5–4,0	16–30	20–70	40–90	25–70	12–22
VIPom	0,1–0,6	<10	20–80	>50	75–90	6–11
Glukagonom	0,1	<10	40–60	>50	>95	5–13
Somatostatinom	<0,1	<5	30–80	>60	40–70	2–7
Andere Hormone ^b	selten	<1	—	—	—	unbekannt
Inaktiv ^c (klinisch stumm)	1	25–100 ^d	50–60	>50	100	0–21

a) Malignität basiert auf lokaler Invasion und Metastasen; b) Für weitere Analysen inkomplette Daten; c) Inkludiert auch Tumore mit Produktion von Pancreatischem Polypeptid (PP); d) Hoher Prozentsatz kommt von Autopsiestudien

(Literaturzusammenstellung nach: Halldanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors Endocrine-Related Cancer 2008)



6.4. Chirurgische Therapie

6.4.1. Hormoninaktive NETs

Die Resektion erfolgt je nach Lokalisation wie bei malignen, exokrinen Pankreastumoren (Enukleation, Pankreaslinksresektion mit/ohne Splenektomie; partielle Duodenopankreatektomie mit/ohne Pyloruserhalt, (totale) Pankreatomie). Bei Tumoren größer als 2cm ist in vielen Fällen

(abhängig vom präoperativen Staging) eine systematische Lymphadenektomie notwendig (siehe Abbildung 2).

Bei radikaler Entfernung ist ihre Prognose deutlich besser als bei herkömmlichen Pankreaskarzinomen, aber schlechter als bei malignen, endokrin-aktiven Läsionen. Tabelle 11 fasst aktuell diskutierte Therapiekombinationen basierend auf der Risikostratifizierung zusammen. Da Lymphknotenmetastasen die Prognose beeinflussen, sollte die systematische Lymphknotendissektion im Rahmen einer Pankreasresektion obligatorisch sein.

6.4.2. Hormonaktive NETs

Die selektive, chirurgische Entfernung des hormonproduzierenden Tumors mit möglichst geringer Morbidität ist die einzig sinnvolle kurative Therapie hormonaktiver neuroendokriner Pankreastumore.

Grundlage für die erfolgreiche Behandlung ist der eindeutige biochemische Beweis der klinisch vermuteten endokrinen Überfunktion.

Insulinom (Organischer Hyperinsulinismus). Der in 90% benigne NET G1, überwiegend um 1 cm große solitäre Tumor liegt nahezu immer im Pankreas. Insulinome können in allen Pankreasabschnitten vorkommen. Etwa 10% der Tumore treten im Rahmen der MEN 1 auf. Die intraoperative Sonographie kann zum Auffinden des Tumors sinnvoll sein. Die Enukleation des Tumors ist beim

benignen Insulinom regelhaft Therapie der Wahl.

Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom). Das Gastrinom tritt in 75% sporadisch und in 25% im Rahmen der MEN 1 auf. Eine Familienuntersuchung ist bei allen Patienten mit MEN notwendig. Die

Mehrzahl der Gastrinome ist im Pankreaskopf oder Duodenum lokalisiert („gastrinoma triangle“) und im Allgemeinen zwischen 1–3cm groß. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigen Gastrinome bei Sitz im Pankreas oft bereits Lebermetastasen. Mindestens 40% sind primär in der Duodenalwand zu finden und meist kleiner als 1cm. Bei Patienten mit MEN 1 findet man multiple kleine Tumore in der gesamten Bauchspeicheldrüse (und dem Duodenum), Gastrinome (im Rahmen der MEN 1) sitzen fast ausschließlich im Duodenum.

Sie können leicht übersehen werden. Aufgrund ihres malignen Potenzials zeigen sie bereits früh Lymphknotenmetastasen.

6.4.3. Operationstaktik

Die Operationstaktik bei Insulinomen und Gastrinomen umfasst die Pankreasfreilegung, die bidigitale Exploration (bei exakter präoperativer Lokalisation kann darauf verzichtet werden und eine begrenzte Freilegung erfolgen) mit Enukleation des NET bzw. eine Pankreasresektion. Bei Gastrinomen sind immer eine offene Duodenalexploration zum Ausschluss duodенaler Gastrinome und eine

Lymphadenektomie notwendig. Im Einzelfall ist bei Insulinom eine endoskopische Freilegung mit endoskopischer Pankreasresektion oder Enukleation möglich. Bei Tumoren mit malignem Potenzial (abhängig von Größe und Grading, möglich bei allen hormonproduzierenden und nicht hormonproduzierenden Neoplasien) ist neben der Entfernung des Primarius regelhaft eine Lymphadenektomie indiziert. VIPome, Glukagonome und Somatostatinome sind vorwiegend im Pankreasschwanz lokalisiert

(siehe Tabelle 13)

6.4.4. MEN 1

Bei jungen Patienten muss vor der Operation des neuroendokrinen Pankreastumors eine multiple endokrine Neoplasie ausgeschlossen werden (Kalziumbestimmung!). Bei MEN 1 kommen immer multiple neuroendokrine Tumore vor, die in allen Abschnitten des Pankreas lokalisiert sind. Eine „Heilung“ kann nur durch die totale Pankreatektomie (mit all ihren Folgen) erzielt werden, daher ist bei kleinen und nicht wachsenden hormoninaktiven Tumoren jedenfalls ein konservatives Vorgehen im Sinne laufender (biochemischer und funktionell-bildgebender) Kontrollen indiziert – von einer „wait and see-Strategie“ bis hin zur (totalen) Pankreatektomie.

Tabelle 13
Hormonaktive NETs: Operatives Vorgehen

Hormonaktivität	Vorgehen	Lymphknoten
Insulinom	E nukleation, Schwanzresektion, Linksresektion	
Gastrinom	E nukleation, Duodenotomie, Partielle Duodeno- pankreatektomie	Lymphadenektomie
Vipom	Schwanz-/ Linksresektion	Lymphadenektomie
Glukagonom	Schwanz-/ Linksresektion	Lymphadenektomie
Somatostatinom	Schwanz-/ Linksresektion	Lymphadenektomie

6.4.5. Lebermetastasen

10% der Insulinome, 60% der Gastrinome, 40% der VIPome und 70% der Somatostatinome bzw. der Glukagonome zeigen zurzeit der Diagnose Lymphknoten- oder Lebermetastasen.

6.4.6. Chirurgisch radikale Verfahren

In wenigen Einzelfällen ist eine kurative Leberteilektomie möglich. Wegen der relativ guten Prognose trotz Vorliegens von Lebermetastasen wird die orthotope Lebertransplantation im Rahmen der Behandlung des metastasierten NETs nur im Einzelfall bei strenger Indikation durchgeführt.

6.4.6.1. Palliative Verfahren

Bei inoperablen Lebermetastasen kommen hepatisch-regionale und lokal ablativ e Therapieverfahren zum Einsatz. Das Ziel ist die Kontrolle der hormonellen Symptomatik sowie die Stabilisierung des Tumorwachstums.

a) Hepatisch-regionale Therapieverfahren (selektive TransArterielle Embolisation (TAE) der A. hepatica sinistra und dextra und Chemoembolisation):

Es kann eine zeitlich versetzte regionale Metastasentherapie der gesamten Leber durchgeführt werden (selektive Embolisationen der A. hepatica sinistra und dextra mit und ohne Chemotherapeutika im Intervall, Abstand vier bis sechs Wochen). Die Embolisierung ist technisch einfacher, wenn im Rahmen der Primäroperation eine Cholezystektomie durchgeführt wurde. Wurde die Gallenblase nicht entfernt und wird die A. cystica im Rahmen der Embolisation nicht ausgespart, kann eine ischämische Cholezystitis zur akuten Cholezystektomie zwingen.

b) Lokal ablativ Therapieverfahren (Radiofrequenztherapie, laserinduzierte interstitielle Thermotherapie, Kryotherapie bzw. im Ausnahmefall, wenn eine der anderen Möglichkeiten kontraindiziert

ist, die perkutane Alkoholinjektion). Erste Erfahrungen wurden nach Anwendung der perkutanen transarteriellen ⁹⁰Yttrium- Brachytherapie (intraarterielle Radioembolisation; Selektive Interne RadioTherapie, SIRT) publiziert.

6.5. Postoperativer Verlauf

Bereits kurze Zeit postoperativ normalisiert sich der präoperativ erhöhte spezifische Hormonspiegel (=Tumormarker), und es sistiert die klinische Symptomatik bei radikal operierten hormonaktiven Tumoren. Der operative Erfolg muss postoperativ einerseits zum Ausschluss einer Tumorpersistenz, andererseits eines Rezidivs konsequent in speziellen Nachsorgeprogrammen evaluiert werden.

Hormoninaktive Tumore werden durch konsequente Bestimmung von CgA (siehe 6.3.2) alle drei Monate und bildgebend (siehe 6.3.3; „funktionelle Schnittbildverfahren“ – hochdifferenzierte NET G1 und NET G2 mit Gallium-DOTATOC/DOTANOC-PET-CT, NEC G3 mit F-18-deoxy-glucose (FDG)-PET-CT) je nach TNM alle sechs Monate kontrolliert.

6.6. Prognose

Das Ein-, Drei- und Fünf-Jahres-Überleben beträgt 94%, 84% und 74%. In einer multivariaten Analyse sind unabhängige Prognosefaktoren synchrone Lebermetastasen ($p=0,02$) und Pfortaderresektionen

($p<0,01$). Gemäß einer „Single Centre“-Analyse lag das Fünf-Jahres-Überleben der G1-Tumore bei 91%, das der G2- bzw. G3-Tumore bei 71% bzw. bei 20% ($p<0,001$). Patienten mit Fernmetastasen

hatten eine signifikant schlechtere Prognose (43%) als Patienten ohne Fernmetastasen (85%; $p<0,001$). Lymphknoten und Fernmetastasen beeinflussen unabhängig das Überleben der G3-Tumore ($p<0,001$, $p=0,004$ und $p=0,032$).

Tumore im Stadium I–III: Je nach TNM-Klassifikation (ENETS bzw. AJCC) betrug das rezidivfreie Fünf-Jahres-Überleben 100%, 70% und 53% (ENETS) bzw. 78%, 53% und 33% (AJCC). Werden

Patienten exkludiert, die erst nach Auftreten eines Metastasenrezidivs analysiert wurden, betrug das rezidivfreie Fünf-Jahres-Überleben 100%, 84% und 75% (ENETS) bzw. 90%, 73% und 66% (Strosberg JR et al; Ann Surg 2012). Wenn Rezidive auftreten, dann werden sie etwa zwei Jahre nach der Operation diagnostiziert.

Tumore im Stadium IV: In einer Literaturanalyse (Pavel M et al., Neuroendocrinology 2016) konnte bei vorsichtiger Interpretation der wenigen verfügbaren Daten ein längeres Überleben jener Patienten mit nicht resezierbaren Lebermetastasen, aber entferntem Primärtumor gezeigt werden. Die Indikation zur palliativen Resektion muss individuell gestellt werden.

6.7. Systemische onkologische Therapiekonzepte

Die Applikation von systemischen Therapiemaßnahmen ist derzeit auf die palliative/progrediente Situation beschränkt. Neoadjuvante Therapien und die Applikation systemischer Therapien nach R0-Resektion sollten aufgrund fehlender Daten vermieden werden. Neben bekannten Therapiestrategien zum symptomatischen Management und zytostatischen Medikamenten wurden mit neueren zielgerichteten Substanzen echte Meilensteine in der Therapie von NETs des Pankreas gesetzt.

Somatostatin-(SST)-Analoga. Im symptomatischen Management von Patienten mit Pankreas-NETs, die eine ektope Hormonproduktion aufweisen, sind die Somatostatin-Analoga Octreotid und Lanreotid nach wie vor wesentliche Eckpfeiler. Durch Bindung an SST-Rezeptoren sind diese in der Lage, die ektope Peptid/Hormonproduktion der Tumorzelle teilweise zu supprimieren. Zusätzlich wurde auch ein positiver blockierender Effekt der beiden SST-Analoga auf potenzielle Effektororgane als wesentlich in der Symptomkontrolle postuliert. Dadurch ist auch erklärbar, dass die symptomatische Wirksamkeit dieser Substanzen nicht an eine positive SST-Rezeptor-Szintigraphie gebunden ist.

Im Hinblick auf diabetische Episoden ist der Einfluss von SST-Analoga allerdings nicht immer klar voraussagbar, da sowohl eine Reduktion als auch eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels beobachtet werden kann. In letzterem Fall zeigt sich allerdings, dass die Einstellbarkeit solcher Patienten nach Applikation von SST-Analoga leichter ist als vorher.

Die Frage nach der antiproliferativen Wirkung von SST-Analoga bei NET des Pankreas kann mittlerweile aufgrund der Daten aus der CLARINET-Studie beantwortet werden. Sie führten im März 2015 zu einer Zulassung von Lanreotid Autogel zur Therapie von Erwachsenen mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren mit Ursprung im Pankreas und Mitteldarm sowie unbekannter Primärlokalisierung (Enddarm ausgeschlossen) zugelassen. Die Indikation umfasst Tumoren mit einem Grading von G1 und G2 (Ki-67-Proliferationsindex bis zu 10 Prozent). Im Rahmen der CLARINET-Studie wurde die Gabe von Placebo mit s.c. Applikation von Lanreotid Autogel 120mg alle vier Wochen verglichen, was zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) geführt hat. In dieser Studie wurden sowohl NET des Pankreas als auch des Dünndarms inkludiert, wobei die Patienten allesamt asymptomatisch („non-functioning“) waren und hochdifferenzierte NETs hatten (Einschluss nur von Patienten mit Ki67 bis 10%, was ein wenig von der derzeitigen Definition des G2 abweicht, der 2–20% Ki67 nach der gängigen Definition aufweist).

Mehr als 90% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung bei Studieneinschluss, sodass die Daten letztendlich nicht auf alle Patienten eindeutig zu extrapolieren sind. Allerdings kann die Gabe bei Patienten, die dem Profil der Studie entsprechen (chirurgisch nicht sanierbar, Ki67 <10%) aufgrund der Datenlage empfohlen werden.

Die im Rahmen des ASCO 2017 präsentierten Langzeitdaten erscheinen ebenso erfolgversprechend.

Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT). Die PRRT ist eine systemische Therapie, die auf dem Konzept wie die SST-Analog-Therapie basiert. Es wird ein Radionuklid an ein Somatostatin-Analogon gekoppelt, dieses bindet an SST-Rezeptoren auf den Tumorzellen. Dadurch wird der Tumor von innen bestrahlt (Pavel M et al., Neuroendocrinology 2016).

Interferon-alpha (IFN). Zusätzlich zu SST-Analoga wurden auch Interferon-alpha (IFN) bzw. die Kombination IFN/SST untersucht. In drei randomisierten Studien wurden an insgesamt 257 Patienten Wirksamkeit und Toxizität der Kombination Interferon-alpha plus Octreotid oder Lanreotid im Vergleich zu den Einzelsubstanzen untersucht. In allen Studien zeigte sich, dass die Kombination eine erhöhte Toxizität gegenüber den jeweiligen Einzelsubstanzen aufwies, ohne dass dadurch eine eindeutige Verbesserung der therapeutischen Resultate erzielt werden konnte. Außerdem zeigte sich, dass Interferon-alpha/SST bei pankreatischen NETs de facto extrem schlecht wirksam war, weswegen die Kombination nur bei NETs des Dünndarms sinnvoll erscheint.

Sunitinib. Sunitinib (in der Dosierung 37,5mg/d kontinuierlich) wurde Ende 2010 von der EMA für Patienten mit NETs des Pankreas und dokumentierter Progression unter Erstlinientherapie zugelassen

und stellte somit die erste zugelassene „Targeted“-Substanz in der Indikation pankreatischer NET dar. Die Zulassung basiert einer großen randomisierten Studie in der Sunitinib gegen Placebo geprüft wurde (Raymond E et al., N Engl J Med 2011). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Die Gabe von Sunitinib auf einer Dosis von 37,5mg täglich wurde bei 171 Patienten mit Placebo verglichen, wobei die Studie ursprünglich für eine höhere Anzahl von Patienten geplant worden war, aber aufgrund der hochsignifikanten Ergebnisse der Interimsanalyse abgebrochen wurde. Dabei fand sich eine Verlängerung des PFS von 5,5 Monaten im Placebo-Arm auf 11,4 Monate im Sunitinib-Arm, wobei die objektive Remissionsrate bei 9,3% lag (versus 0% im Placebo-Arm). Nebenwirkungen waren hauptsächlich Diarrhoe, Nausea und Erbrechen, Schwäche und Fatigue. Die im Rahmen der Studie durchgeführte prospektive Analyse der Lebensqualität (für die >90% der Patienten auswertbar waren) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede in der generellen Lebensqualität der Patienten im Sunitinib- im Vergleich zum Placebo-Arm.

Everolimus. Vielversprechend waren die Ergebnisse der RADIANT-3-Studie, in der die Gabe von Everolimus 10mg täglich oral mit Placebo verglichen wurde (Yao JC et al., J Clin Oncol 2016). Es wurden insgesamt 410 Patienten eingeschlossen, und auch hier konnte das PFS von 4,6 Monaten in der Placebo-Gruppe auf elf Monate verlängert werden. Das Gesamtüberleben betrug 44 vs. 37,7 Monate unter Placebo. Das Nebenwirkungsprofil war überschaubar und bestand hauptsächlich aus Grad-1/2-Nebenwirkungen (Stomatitis bei 64% der Everolimus-behandelten Patienten, Rash, Diarrhö, Fatigue sowie Infektionen der oberen Atemwege), während Grad-3/4-Nebenwirkungen selten waren und aus Anämie und Hyperglykämie bestanden. Die Daten dieser Studie führten zur Zulassung von Everolimus (10mg/d) bei Patienten mit progredientem NET des Pankreas im Mai 2016. In Analogie zu Sunitinib erfolgte auch hier die Zulassung explizit für Patienten mit dokumentierter Progression.

Streptozotocin. Im Gegensatz zu NETs des Dünndarms, bei denen (aufgrund der regelhaft niedrigen Proliferationsrate) alle bisher getesteten Chemotherapien inklusive Tyrosinkinaseinhibitoren völlig unwirksam waren, zeigen NETs des Pankreas eine gewisse Chemosensitivität. Aufgrund seiner relativ selektiven Inselzell-Toxizität wurde Streptozotocin intensiv bei Patienten mit NETs des Pankreas/malignen Insulinomen getestet. So konnten in initialen Studien für die Kombination von Streptozotocin plus 5-FU Ansprechraten von 63% und in einer späteren Serie für Streptozotocin plus Doxorubicin von 69%, mit einer mittleren Dauer von etwa 17 Monaten gefunden werden. Allerdings entsprachen die Response-Kriterien bei Weitem nicht dem heutigen Standard, sodass diese Ergebnisse nicht immer reproduziert werden konnten. Einen wesentlichen Punkt im Hinblick auf das Ansprechen Streptozotocin-haltiger Chemotherapie scheint die Proliferationsrate des Tumors darzustellen, wobei ein Ki-67-Index von mehr als 15% als günstig für potenzielles Therapieansprechen gesehen wird. Die rezenteste Serie von Kouvaraki, die im Jahr 2004 im „Journal of Clinical Oncology“ publiziert wurde und eine Kombination aus 5-FU, Streptozotocin und Doxorubicin verwendete, zeigte eine Ansprechraten von 39%, mit einer mittleren Remissionsdauer von 9,3 Monaten.

Temozolomid-basierte Therapie. Vorläufige Daten wurden für die Gabe des Alkylans Temozolomid publiziert, wobei verschiedene Kombinationen derzeit in klinischer Testung sind (z.B. in Kombination mit Capecitabin, als Monotherapie, mit VEGF-basierter Kombinationstherapie). Wenngleich diese Therapie offiziell noch nicht zugelassen ist, so zeigen die ersten Daten aus zumeist kleinen Studien doch gute Ansprechraten verbunden mit guter Verträglichkeit, sodass im Einzelfall bei Versagen der bisher etablierten Therapien Temozolomid eine individuelle Therapieoption darstellt.

Cisplatin/Etoposid. Die Wirksamkeit einer zytotoxischen Chemotherapie scheint nach heutigem Wissen in erster Linie von der Differenzierung des Tumors als auch von der Lokalisation des Primärs abhängig zu sein. Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC) sind sowohl klinisch als auch therapeutisch analog zum kleinzelligen Bronchuskarzinom zu betrachten. In Analogie dazu ist daher auch hier die Kombination Cisplatin und Etoposid die am besten untersuchte, wobei in klinischen Studien Ansprechraten zwischen 40 und 70% mit konsekutiv positivem Einfluss auf die Lebensqualität erreicht wurden. Auch beim gut differenzierten NET G3 ist die Chemotherapie eine Option (Garcia-Carbonero R et al., Neuroendocrinology 2016). Das mittlere Überleben nach Einleitung der Chemotherapie liegt in der Literatur zwischen zehn und 15 Monaten.

7. LITERATUR, LINKS

Literaturhinweise finden Sie unter: <http://medizin-akademie.at/meetings-statements/konsensus-statements/>

8. ÄNDERUNGEN

Datum	Version	Änderung
15.01.2015	01	Erstellung und Freigabe

20.12.2017	02	Überarbeitung nach dem Konsensus-Statement September 2017
------------	----	---