

24. Februar 2020

CME – Pankreaskarzinom – Teil 1: Molekularpathologie und Genetik des metastasierten Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom zählt trotz aktueller Fortschritte in der Therapie nach wie vor zu den Tumorerkrankungen mit der höchsten Mortalität. In den meisten Fällen liegt zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium vor, in dem eine Heilung nicht mehr möglich ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt lediglich bei etwa 8%. Die meisten Neuerkrankungen treten in einem Alter zwischen 70 und 80 Jahren auf. Gegenwärtig geht man davon aus, dass sich die Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Deutschland in den nächsten Jahren maßgeblich erhöhen wird. Zur Verbesserung von Früherkennung/Diagnostik und Therapie ist ein grundlegendes Verständnis der Entwicklung der Erkrankung nötig. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die gegenwärtigen Entwicklungen, in deren Rahmen auf Grundlage von Mutationsanalysen neue Therapieoptionen erschlossen werden sollen. Neue technologische Fortschritte im Bereich der Hochdurchsatzverfahren, aber auch die Einführung humanrelevanter In-vivo-Modelle trugen in den letzten 15 Jahren wesentlich dazu bei, die Erkenntnisse über die Pathophysiologie des Pankreaskarzinoms zu vertiefen. Sie offenbarten aber auch die Schwierigkeiten und die Komplexität dieser Erkrankung und die Herausforderungen im Hinblick auf eine zielgerichtete Therapie. So deckten genetische Untersuchungen die dominanten krankheitstreibenden Mutationen auf. Allerdings sind gerade diese Mutationen nicht drugable, also einer Therapie nicht zugänglich. Andere therapeutisch adressierbare Mutationen treten hingegen in weniger als 5% der Fälle auf.

Zum Artikel [„CME – Pankreaskarzinom – Teil 1: Molekularpathologie und Genetik des metastasierten Pankreaskarzinoms“](#) ist auch ein **CME-Test verfügbar**.

[Hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#) (verfügbar bis zum 23.02.2021)

Lesen Sie dazu noch folgende Artikel: [„CME – Pankreaskarzinom – Teil 2: Sequenztherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms“](#) und [„CME – Pankreaskarzinom – Teil 3: Ausblick und zukünftige Entwicklung bei metastasiertem Pankreaskarzinom“](#)

Progressionsmodell des Pankreaskarzinoms

Mit den Erkenntnissen aus diesen genetischen Untersuchungen konnte in Anlehnung an die Dysplasie-Karzinom-Sequenz des Kolonkarzinoms auch ein Progressionsmodell für das Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) entworfen werden. Demnach entwickeln sich aus normalen Pankreasepithelzellen als Vorläufer des duktales Pankreaskarzinoms pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN), die morphologisch in PanIN-1 bis -3 klassifiziert werden. PanIN-3-Läsionen werden als Carcinoma in situ eingestuft und können in ein invasives Karzinom

übergehen. Dieses Progressionsmodell, welches die Entstehung des invasiven Pankreaskarzinoms aus prämaligen Vorstufen postuliert, wird durch molekulargenetische Untersuchungen unterstützt.

Die häufigsten molekulargenetischen Veränderungen sind neben der Verkürzung von Telomeren frühe Ereignisse wie

- Mutationen im KRAS-Gen (90-100%)
- Verlust von Ink4a (90-95%) sowie späte Veränderungen
- Verlust der Funktion von p53 (50-85%), DPC4/Smad4 (50%) und BRCA2.

Dabei stellt die onkogene Aktivierung von KRAS die früheste und häufigste genetische Veränderung dar und ist in ca. 30% der PanIN und in bis zu 100% der fortgeschrittenen Pankreaskarzinome nachweisbar. Untersuchungen am Menschen und an Mausmodellen lassen vermuten, dass azinar-duktales Metaplasien (ADM) Vorstufen der PanIN-Läsionen darstellen. Unter ADM versteht man die abnormale Transdifferenzierung von reifen Azinuszellen in Richtung Gangzellen.

Pankreatische intraepitheliale Neoplasien

Mit Hilfe molekulargenetischer Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass bereits in PanIN ein ähnliches Mutationsprofil wie in invasiven Adenokarzinomen des Pankreas vorherrscht. Dies gilt insbesondere für Mutationen des KRAS-Onkogens, welche eine maßgebliche Rolle in deren Entwicklung einzunehmen scheinen. Welches Ereignis eine Mutation auslöst, ist noch unklar.

Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasien als Vorläufer des Pankreaskarzinoms

Anders als ADM gehen Atypien und Metaplasien bei den IPMN-Läsionen (intraduktal papillär-muzinöse Neoplasien) direkt vom Gangepithel aus und stellen eine eigenständige mit steigender Frequenz beschriebene Tumorentität dar, die zu den zystischen Pankreastumoren gezählt wird. IPMN gehen von der Epithelauskleidung des Ductus pancreaticus oder seiner Seitenäste hervor und sind durch extensive Muzinproduktion, zystische Erweiterung von Pankreasgängen und ein intraduktales papilläres Wachstumsmuster gekennzeichnet. Dieses intraduktal wachsende, muzinproduzierende Tumorgewebe mit hochprismatischem, schleimbildendem Epithel wird anhand des histologischen bzw. immunhistochemischen Erscheinungsbildes in weitere Untergruppen des gastralen, intestinalen, pankreatobiliären und onkozytären Typs unterteilt. Eine histologische bzw. immunhistochemische Klassifikation der IPMN beruht auf Expressionsmarkern wie MUC1/MUC2/MUC5/CDX2 sowie auf imitierter Struktur, histologischem Erscheinungsbild und Atypien. Nach ihrer Lokalisation und Wachstumsform unterscheidet man einen Hauptgang-, Seitenast- oder gemischten Typ. Insgesamt gibt es dabei 4 Varianten der IPMN:

- multifokale mikrozystische Haupt- und Seitengangbeteiligung

- makrozystische unifokale Hauptgangbeteiligung
- makrozystische unifokale Seitenastbeteiligung
- mikrozystische unifokale Seitengangbeteiligung.

Muzinös-zystische Neoplasien

Muzinös-zystische Neoplasien (MCN) stellen mit 10% nach den IPMN die zweithäufigste zystische Tumorart des Pankreas dar. Sie sind in den meisten Fällen im Pankreaskorpus oder Pankreasschwanzbereich (90%) lokalisiert und finden sich nahezu ausschließlich bei Frauen. Im Gegensatz zu den IPMN besitzen MCN keine Verbindung zum Pankreasgangsystem. Morphologisch präsentieren sich MCN in aller Regel als solitäre rundliche Läsionen mit uni- oder multilokulären Zysten. Auffällig ist bei MCN ein zellreiches progesteron-positives Stroma. Abhängig vom Ausmaß der vorliegenden Atypien, werden MCN in Läsionen mit geringer, mäßiger oder hochgradiger Dysplasie unterteilt. Weiter wird zwischen MCN mit und ohne invasiver Komponente unterschieden. In etwa 10% der Fälle handelt es sich bei MCN um invasive Karzinome.

Molekulargenetik des Pankreaskarzinoms

In den folgenden Abschnitten werden die relevantesten Mutationen und deren Einfluss auf die Entwicklung des Pankreaskarzinoms dargestellt.

Telomere

Telomere sind Strukturen aus sich wiederholenden DNA-Sequenzen, die sich an den chromosomalen Enden befinden und zur Stabilisierung der Chromosomen beitragen. Bei jeder Zellteilung vermindert sich die Anzahl der Telomere. Sind nicht mehr ausreichend Telomere vorhanden, verliert die Zelle die Fähigkeit zur Zellteilung und es kommt zur Apoptose oder Seneszenz. Bei den meisten Tumorerkrankungen kommt es zu einer pathologischen Aktivität der Telomerase, eines Enzyms, das die Telomerketten wieder verlängern kann und somit eine unbegrenzte Zellteilung ermöglicht. Sowohl eine kritisch niedrige Anzahl der Telomere als auch eine Überexpression wurden als bedeutende Faktoren im Rahmen der Tumorentstehung ausgemacht. Bereits in frühen PanIN-Läsionen wurde eine Telomerenverkürzung als eine der ersten genetischen Veränderungen in der Entwicklung zum Pankreaskarzinom festgestellt. Sind am Chromosomenende keine stabilisierenden Telomere mehr vorhanden, kann es zur Fusion der chromosomalen Enden und somit zu einer Brückenbildung kommen. Im Rahmen der Zellteilung wird diese Brücke wieder aufgebrochen, meist jedoch nicht an der Fusionsstelle, was zu einer Ungleichverteilung des Erbguts und somit über Vervielfältigung und Verlust von Gensequenzen zu genetischen Veränderungen führt. Dieser Vorgang wird auch als Breakage Fusion Bridge Cycle bezeichnet. Die Überlebensfähigkeit dieser veränderten Zellen wird maßgeblich bei Insuffizienz der p53-Regulation gesteigert, die im späteren Verlauf der Tumorentwicklung in bis zu 50% auftritt, sodass diese beiden Störungen eine starke Synergie entwickeln können. In der späten Phase der Entartung gewinnt wiederum die Telomerase an Bedeutung, die in bis zu 95% der Pankreaskarzinome überexprimiert ist und eine unbegrenzte Zellteilung ermöglicht.

Das KRAS-Onkogen

KRAS ist ein auf Chromosom 12 lokalisierendes Protoonkogen und gehört zu den am häufigsten mutierten Genen in Tumorerkrankungen des Menschen. Es ist in fast allen Tumoren der Bauchspeicheldrüse mutiert. Zumeist liegen Mutationen im Codon 12, seltener im Codon 13 und 61 vor. Es kodiert ein membran-gebundenes G-Protein, welches bei Aktivierung durch Wachstumsfaktoren (z.B. EGF, epidermal growth factor) über Signalkaskaden wie den RAF-MAPK-MEK-Signalweg oder die PI3K(Phosphoinositid-3-Kinase)-Kaskade diverse zelluläre Prozesse wie Transkription, Translation, Progress des Zellzyklus sowie Überlebensmechanismen in Gang setzt und somit die Zellproliferation fördert. Liegt eine relevante Mutation im KRAS-Gen vor, kann die Inaktivierung dieses Signalwegs gestört sein, was zu einer von Wachstumsfaktoren unabhängigen gesteigerten Teilungsaktivität der Zelle führt. Aufgrund der ausgeprägten Häufigkeit an KRAS-Mutationen im Rahmen von Tumorerkrankungen besteht seit langem die Bestrebung, diese Veränderungen therapeutisch nutzbar zu machen. Das onkogene KRAS hat sich jedoch als die bisher am wenigsten einer direkten gezielten pharmakologischen Therapie zugängliche Zielstruktur erwiesen. Auch indirekte Ansätze - vom onkogenen KRAS aktivierte Signalwege wie die RAF-MAPK-MEK- oder PI3-Kaskade zu blockieren - waren infolge von Resistenzentwicklungen bzw. Bypasseffekten ebenso wenig erfolgreich wie die Identifikation von relevanten und therapeutisch angehbaren Interaktionspartnern (Synthetic Lethality).

Der PI3K/AKT-Signalweg

Der PI3K/AKT-Signalweg ist ein weiterer bedeutender Bestandteil der Regulation von Zellproliferation, Zellüberleben, Apoptoseresistenz sowie Angiogenese und ist im Rahmen vieler Tumorerkrankungen in seinem Ablauf gestört. Auch im PDAC findet sich eine Aktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs in bis zu 59%. Die Aktivierung des Signalwegs erfolgt physiologisch über die PI3K, durch Rezeptortyrosinkinasen oder über das RASG-Protein. Die PI3K wiederum aktiviert die Serin/Threonin-Kinase AKT, welche den Hauptakteur der Signalkaskade darstellt. Die AKT-Kinase ihrerseits initiiert über verschiedene Zwischenspieler wie das Enzym mTOR oder den Transkriptionsfaktor NF- κ B proliferationsfördernde Prozesse. Die häufigsten Störungen im PI3K/AKT-Signalweg entstehen entweder durch eine aktivierende Mutation der katalysierenden Untereinheit der PI3K oder durch Funktionsverlustmutationen der Phosphatase PTEN (Phosphatase and Tensin homolog), deren Funktion die Inaktivierung von PI3K darstellt. Zu den bekannteren Störungen zählen Mutationen im PI3KCA-Gen, welches für die p110 α katalysierende Untereinheit der PI3K kodiert. Diese finden sich beim Pankreaskarzinom in etwa 1% der Fälle.

Das Tumorsuppressor-Gen p16INK4

p16INK4a, auch als Cyclin-Dependant-Kinase-Inhibitor2A(CDKN2A)-Gen bekannt, gehört zu den Tumorsuppressor-Genen und wird in bis zu 95% der Fälle im Rahmen der Karzinogenese des Pankreaskarzinoms inaktiviert. In aller Regel finden sich die Mutationen bereits in mittelgradig fortgeschrittenen Läsionen mit vorhandenen Dysplasien. p16 zählt zu den CDK-Inhibitoren der INK4-Familie. Es kann die Cyclinkinase 4/6 (CDK4/6) binden und in der Folge die Phosphorylierung

des Retinoblastomproteins (RB) verhindern. Das RB ist im nicht phosphorylierten Zustand aktiv und bindet den Transkriptionsfaktor E2F, der am Übergang der G1- in die S-Phase beteiligt ist. Hierdurch verbleibt die Zelle in der G1-Phase; die Folge ist eine Hemmung der Proliferation. Bei entsprechender Inaktivierung von p16 kommt diese Blockadefunktion nicht zum Tragen.

Das Tumorsuppressor-Gen p53

Das p53 wird in bis zu 75% der Fälle im Rahmen der Entartung beim Pankreaskarzinom deaktiviert und stellt somit einen weiteren bedeutenden Faktor in der Tumorentstehung dar. p53 ist an verschiedenen Prozessen beteiligt, welche zu Apoptose, Seneszenz und Zellzyklusarrest führen können. In gesunden Zellen wird die Menge des p53-Proteins durch kontrollierten Abbau, z.B. durch Mdm2, auf niedrigem Niveau gehalten. Daher finden sich im Normalzustand nur geringe p53-Konzentrationen innerhalb der Zelle. Ist eine Zelle jedoch zellulärem Stress wie z.B. einer DNA-Schädigung ausgesetzt, so kommt es über verschiedene Mechanismen zu einem verminderten Abbau des p53-Proteins, wodurch die intrazelluläre Konzentration steigt. Dieser Vorgang führt zu einer Aktivierung von DNA-Reparaturmechanismen sowie zu einem Zellzyklusarrest oder bei besonders ausgeprägten Störungen zur Apoptose. Neben allelischem Verlust kennt man beim p53-Verlust mehrere Mutationen. Im mutierten Zustand fallen diese Kontrollmechanismen aus, was den Entartungsprozess begünstigt. p53-Mutationen finden sich insbesondere in fortgeschrittenen PanIN-Läsionen, die bereits deutliche Atypien ausgebildet haben. In diesen Zellen akkumulieren in aller Regel bereits multiple onkogene Mutationen. Mit Ausfall der p53-gesteuerten Regulationsmechanismen wird die Überlebensfähigkeit sowie Proliferationsfähigkeit dieser Zellen maßgeblich gesteigert und somit die Progression zum Pankreaskarzinom gefördert. Das Li-Fraumeni-Syndrom, das durch das Auftreten multipler Tumoren bei jungen Patienten gekennzeichnet ist, wird klassischerweise durch die R172H-Mutation im p53-Gen ausgelöst. Obwohl p53 seit seiner Entdeckung 1979 zu den bekanntesten und am besten studierten Tumorsuppressor-Genen gehört, gibt es bisher noch keine Möglichkeit, p53 als Zielstruktur für eine medikamentöse Therapie nutzbar zu machen.

Das Tumorsuppressor-Gen SMAD4

SMAD4 spielt als Tumorsuppressor-Gen eine wesentliche Rolle im Signalweg des transforming growth factor β (TGF- β). Bei TGF- β handelt es sich um einen Wachstumsfaktor, der bei Bindung an seine Rezeptoren zu einer Phosphorylierung der Proteine SMAD2 und 3 führt. Diese bilden in ihrer phosphorylierten Form einen Komplex mit SMAD4 und führen im Zellkern zur Gentranskription. Über diesen Vorgang erfolgt eine Regulierung der Differenzierung und Proliferation der Zellen. In 50-90% der Fälle findet sich beim Pankreaskarzinom ein Verlust von SMAD4, welcher in aller Regel über eine Deletion des SMAD4-Gens auf Chromosom 18q21.1 zustande kommt. Zudem nimmt man an, dass SMAD4 auch unabhängig vom TGF- β -Signalweg in der Tumorentstehung des Pankreaskarzinoms eine wichtige Rolle spielt. Eine therapeutische Nutzung der SMAD4-Mutationen ist bisher noch nicht möglich.

BRCA1 und BRCA2

BRCA1 und BRCA2 spielen als Tumorsuppressor-Gene eine wichtige Rolle im Rahmen von DNA-

Reparaturprozessen. Bei einer Insuffizienz dieser Reparaturmechanismen kommt es zu einer Häufung chromosomaler Anomalien. Vererbte BRCA-Mutationen sind insbesondere mit der Ausbildung von familiärem Ovarial-, Brust- und Prostatakrebs assoziiert. Aber auch in ca. 4,6% der sporadischen und in bis zu 17% der familiären Pankreaskarzinome findet sich eine Mutation im BRCA-Gen. Man geht davon aus, dass bei Trägern einer BRCA2-Mutation ein etwa 3,5- bis 5,9-fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Pankreaskarzinoms besteht. Die Relevanz von Mutationen im BRCA1-Gen in Bezug auf das Pankreaskarzinom ist umstritten. Studienergebnisse zeigten teils keinen Effekt bis hin zu einem 4-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms. Im Gegensatz zu vielen anderen Mutationen hat eine Veränderung des BRCA-Gens auch therapeutische Auswirkungen. So zeigt sich bei Patienten mit mutiertem BRCA-Gen eine überdurchschnittliche Ansprech- und Überlebensrate unter einer Platin-haltigen Chemotherapie. Zudem wird gegenwärtig untersucht, inwiefern, analog zum Mammakarzinom, nach Platin-haltiger Induktionschemotherapie eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib möglich ist. PARP-Inhibitoren sind Hemmstoffe des Enzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) und verhindern, dass Krebszellen einen durch Zytostatika induzierten DNA-Schaden reparieren. PARP-Inhibitoren kommen deshalb primär als Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie infrage. Das Konzept beim Pankreaskarzinom folgt daher der Überlegung, dass durch die Platin-induzierten DNA-Strangbrüche bei ohnehin dysfunktionalen Reparaturmechanismen BRCA-mutierter Bauchspeicheldrüsentumoren kaum korrigiert und damit die Wirkung der Zytostatika perpetuiert werden können. Neben den therapeutischen Auswirkungen sollte bei Patienten mit mutiertem BRCA-Gen eine humangenetische Familienberatung erfolgen. Bei weiblichen Patienten wird zudem ein Screening für Ovarial- und Mammakarzinome empfohlen. Männliche Patienten sollten hinsichtlich eines Prostata- und Mammakarzinoms überwacht werden.

Mikrosatelliten-Instabilität

Unter Mikrosatelliten versteht man kurze hochrepetitive nicht kodierende DNA-Sequenzen. Treten in diesen Sequenzen Fehler auf, spricht das für einen Defekt des sog. DNA-mismatch repair-Systems (MMR) und wird als Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) bezeichnet. In dieser Konstellation mit gestörter MMR treten im Rahmen der DNA-Replikation überdurchschnittlich viele Mutationen auf. Es konnte gezeigt werden, dass bei Tumoren mit einer ausgeprägten MSI vielversprechende Ergebnisse unter Verwendung von Checkpoint-Inhibitoren erzielt werden können. Bei den Checkpoint-Inhibitoren handelt es sich um eine Gruppe von Antikörpern, die in Tumoren mit einem hohen MSI-Grad zu einer verstärkten Immunreaktion gegen das Tumorgewebe führen. Man geht hierbei davon aus, dass es im Rahmen der erhöhten Mutationsrate bei MSI-Tumoren vermehrt zur Bildung von fehlerhaften Proteinen kommt, die als Antigene zu einer gegen den Tumor gerichteten Immunantwort führen. Diese kann durch die Checkpoint-Inhibitoren maßgeblich verstärkt werden. Beim Pankreaskarzinom findet sich in etwa 1% der Fälle solch eine MSI.

Das LKB1/STK11-Gen

Mutationen im LKB1/STK11-Gen können zum Peutz-Jeghers-Syndrom führen. Im Rahmen des Syndroms kommt es bereits im jungen Alter zur Ausbildung von multiplen Polypen im

Gastrointestinaltrakt. Neben einer generell erhöhten Wahrscheinlichkeit für gastrointestinale Neoplasien kommt es auch zu einem Lebenszeitrisiko von etwa 36% für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms. In sporadischen Pankreaskarzinomen kommt die Mutation jedoch nur in etwa 4-6% vor. LKB1 kodiert für eine Serin/Threonin-Kinase, welche u.a. über die Regulation des Enzyms AMPK auch am mTOR-Signalweg beteiligt ist und somit einen Einfluss auf Proliferation, Wachstum, Zellstoffwechsel und Überleben der Zelle ausübt.

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms (2017).

Pankreaskarzinom – TNM-Klassifikation (2017)			
TX	Keine Beurteilung des Tumors möglich	NX	Keine Beurteilung der lokoregionären Lymphknoten möglich
T0	Kein Hinweis für einen Tumor	N0	Keine Lymphknotenmetastasen bei mindestens 12 entfernten lokoregionären Lymphknoten
Tis	Carcinoma in situ	N1	Nachweis von 1-3 Lymphknotenmetastasen
T1	Tumor auf das Pankreas beschränkt, a = 0,5 cm oder weniger, b = bis 1 cm, c = bis 2 cm	N2	Nachweis von ≥ 4 Lymphknotenmetastasen
T2	Tumor auf das Pankreas beschränkt, > 2 cm		
T3	Tumor > 4 cm		
T4	Tumor überschreitet das Pankreas, mit Infiltration der großen Arterien		
		M0	Keine Fernmetastasen
		M1	Fernmetastasen

TNM- und CRM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation dient der Kategorisierung von malignen Tumoren und basiert auf den Vorgaben der Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Abhängig vom TNM-Status erfolgt eine Stadieneinteilung der Erkrankung. Neben der Bewertung nach den Basiskriterien der TNM-Systematik (Tab. 1) wird beim Pankreaskarzinom auch der zirkumferenzielle Absetzungsrand (CRM) bestimmt. Dieser gilt als negativ, wenn der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand > 1 mm ist. Bei geringerem Abstand spricht man von einem CRM-positiven Befund. Zusätzlich erfolgt eine histologische Bewertung des Tumors, anhand dessen er nach den Vorgaben der WHO in G1-3 eingeteilt wird. In diese Klassifikation gehen Faktoren wie die Differenzierung und Proliferationsrate der Zellen sowie die Ausprägung der Kernpolymorphie ein.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Zum Artikel [„CME - Pankreaskarzinom - Teil 1: Molekularpathologie und Genetik des metastasierten Pankreaskarzinoms“](#) ist auch ein **CME-Test verfügbar**.

[Hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#) (verfügbar bis zum 23.02.2021)

Lesen Sie dazu noch folgende Artikel: [„CME - Pankreaskarzinom - Teil 2: Sequenztherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms“](#) und [„CME - Pankreaskarzinom - Teil 3: Ausblick und zukünftige Entwicklung bei metastasiertem Pankreaskarzinom“](#)

Univ.-Prof. Dr. med. Hana Algül

Geschäftsführender Direktor des CCC München

Hana Algül

Klinikum rechts der Isar
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Ismaninger Str. 22
81675 München

Image not found or type

Tel.: 089/4400-57430

E-Mail: hana.alquell@mri.tum.de

Rami Abbassi

Assistenzarzt

Klinikum rechts der Isar
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Ismaninger Str. 22
81675 München

ABSTRACT

R. Abbassi¹, H. Algül¹, A. Kestler², T. Seufferlein², J. Sieveke³, T. Reißig³. ¹Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, ²Universitätsklinikum Ulm, ³Universitätsklinikum Essen.

Pancreatic carcinoma has an infaust prognosis despite many advances. Only 20% of cases can be operated, mainly because of the frequent metastasis. Due to the poor chemo and radiation sensitivity of the tumor cells, conservative therapy also has only a low chance of success. In recent years, however, effective first-line combination chemotherapies such as FOLFIRINOX or Gemcitabine + nab-paclitaxel have been introduced. Since 2016, 5-FU + nanoliposomal irinotecan has also been available as a second-line for the first time. Overall, pancreatic carcinoma nevertheless has one of the worst prognoses among solid tumors. The results of almost all studies on targeted therapies and immune therapies are disappointing. However, comprehensive molecular analyses have provided a very detailed picture of the tumor biology of pancreatic carcinoma which opens up potential new treatment options.

Keywords: *Pancreatic carcinoma, infaust prognosis, solid tumors, second-line, molecular analysis*