

# Pathologie und Molekularpathologie des Pankreaskarzinoms

Steffen Ormanns<sup>1</sup>, Irene Esposito<sup>2</sup>, Jens T. Siveke<sup>3</sup>, Thomas Kirchner<sup>1</sup>, Jens Neumann<sup>1</sup>

## Zusammenfassung

Duktale Adenokarzinome des Pankreas (PDAC) sind trotz mehrheitlich vorliegender *KRAS*-Mutation genetisch sehr heterogene Tumoren, die bei Diagnostik meist bereits Fernmetastasen oder zumindest organüberschreitendes Wachstum aufweisen. Sie treten überwiegend im Pankreaskopf, seltener im Pankreasschwanz auf. Ihre stanziobiologische Sicherung ist bei Lebermetastasen und primär inoperablen Tumoren Goldstandard, wobei bislang kein immunhistochemischer Marker zur definitiven Einordnung einer Läsion als PDAC existiert. In der histopathologischen Diagnostik von Pankreaskopf-Resektaten ist die Beurteilung der zirkumferenziellen dorsalen und medialen Schnittränder entscheidend, zu deren Beurteilung sich ein Konzept analog zum Rektumkarzinom (CRM+ oder CRM-) etabliert hat. Neben den

Resektionsrändern sind Tumorgröße, Auftreten von Lymphknotenmetastasen, Differenzierungsgrad des Tumors und Auftreten von Fernmetastasen bedeutende Prognosefaktoren. Auch einige molekulare Biomarker erlauben Aussagen über die Prognose von Pankreaskarzinompatienten, während sich vielversprechende Marker für eine Therapieprädiktion noch nicht vollständig durchgesetzt haben. Möglicherweise werden fortschrittliche Sequenzierungsmethoden in Zukunft eine weitere genetische Sub-Klassifizierung einzelner Tumoren erlauben, um damit eventuell eine exaktere Prognose und Therapieplanung für den einzelnen Patienten zu erreichen.

**Schlüsselwörter:** Duktales Adenokarzinom des Pankreas, zirkumferenzielle Schnittränder, Prognosefaktoren, prädiagnostische Faktoren

zum Teil schleimbildende drüsige Strukturen mit duktaler Differenzierung in einem desmoplastischen Stroma (Abb. 1). Seltene Sonderformen des duktales Adenokarzinoms sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Davon abzugrenzen sind seltener Entitäten wie das Azinuszellkarzinom (ca. 1–2% aller exokrinen Pankreasneoplasien), neuroendokrine Neoplasien (ca. 1–2% aller Pankreasneoplasien) sowie Karzinome, die sich von intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) oder muzinös-zystischen Neoplasien (MCN) des Pankreas ableiten. Daneben können auch Mischformen der genannten Typen auftreten (Tabelle 1). Als Vorläuferläsionen der exokrinen Pankreaskarzinome werden neben der pankreatischen intraepithelialen Neoplasie Grad III (PanIN III) auch die IPMN und die MCN mit zumindest mäßiggradiger Dysplasie angesehen. Die solid-pseudopapilläre Neoplasie (SPN), eine seltene, niedrig-maligne Neoplasie des Pankreas, die vorwiegend bei jungen Frauen auftritt, wird hingegen nicht als Vorläufer des PDAC angesehen.

## Epidemiologie und Morphologie des Pankreaskarzinoms

Tumoren des exokrinen Pankreas stellen bei Männern die neunthäufigste und bei Frauen die siebthäufigste Krebserkrankung dar und treten mit einer Inzidenz von 9,0 Fällen pro 100.000 Männer und 6,4 Fällen pro 100.000 Frauen auf. Männer erkranken in westlichen Industrienationen um nahezu 50% häufiger als Frauen (Geschlechtsrelation männlich/weiblich 1,6:1, [18]). Das Erkrankungsalter liegt

meist zwischen 60 und 80 Jahren, extrem selten finden die Tumoren sich vor dem 40. Lebensjahr [24]. Meist sind sie im Kopf (60–70%), seltener im Korpus (5–15%) oder im Schwanz des Pankreas (10–15%) lokalisiert [4]. Die malignen epithelialen Tumoren des exokrinen Pankreas werden nach der WHO-Klassifikation von 2010 eingeteilt, wobei duktales Adenokarzinome mit 85–90% die weitaus häufigste Entität darstellen (Tab. 1, [4]). Histologisch zeigen diese Tumoren unregelmäßig gestaltete,

## Molekulare Pathogenese des Pankreaskarzinoms

Der Prozess der Entartung einer „normalen“ zu einer malignen Pankreaszelle ist ein schrittweiser Vorgang, bei dem es zur progressiven Akkumulation genetischer und epigenetischer Veränderungen kommt. Histomorphologisch und genetisch ist für das PDAC ein Progressionsmodell mit verschiedenen

Histologischer Subtyp	ICD
Duktales Adenokarzinom	8500/3
- adenosquamöses Karzinom	8560/3
- kolloides Karzinom	8480/3
- hepatoides Karzinom	8576/3
- medulläres Karzinom	8510/3
- siegelringzelliges Karzinom	8490/3
- undifferenziertes Karzinom	8020/3
- undifferenziertes Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen	8035/3
Azinuszellkarzinom	8550/3
Azinuszellzystadenokarzinom	8551/3
IPMN mit invasivem Karzinom	8453/3
Gemischtes azinäres-duktales Karzinom	8552/3
Gemischtes azinäres-neuroendokrines Karzinom	8154/3
Gemischtes azinäres-neuroendokrines-duktales Karzinom	8154/3
Gemischtes duktales-neuroendokrines Karzinom	8154/3
MCN mit invasivem Karzinom	8470/3
Pankreatoblastom	8971/3
Seröses Zystadenokarzinom	8441/3
Solide-pseudopapilläre Neoplasie	8452/3
Neuroendokrine Neoplasien	

Tabelle 1: Histologische Klassifikation maligner epithelialer Tumoren des Pankreas [4]. Abkürzungen: IPMN: intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie, MCN: muzinös zystische Neoplasie.

Tumorvorläufer-Läsionen beschrieben worden. Ob die beiden häufigsten prä-neoplastischen Läsionen, PanIN und IPMN, die gleiche Ursprungszelle besitzen, ist ungeklärt. In der Mehrzahl der Fälle entwickelt sich das klassische duktales Adenokarzinom aus PanIN-Läsionen, die je nach Stadium zunehmende zelluläre, nukleäre und molekulare Anomalitäten akkumulieren [14]. Studien zeigen, dass höhergradige PanIN bereits multiple genetische und molekulare Veränderungen aufweisen [14]. Neben einer onkogenen *KRAS*-Mutation, zumeist G12D oder G12V im Exon 2 als praktisch immer vorhandener Initiator-Mutation, die sich bereits

in niedriggradigen PanIN-Läsionen nachweisen lässt, finden sich in hoher Frequenz Mutationen oder Deletionen in den Tumorsuppressor-Genen *TP53*, *CDKN2a* und *SMAD4*. Dabei sind *CDKN2a* und *TP53* in >80% der Karzinome verändert, während *SMAD4* in 40–50% inaktiviert wird. Neben diesen vier wesentlichen Gen-Alterationen (*KRAS*, *CDKN2A*, *TP53*, *SMAD4*) sind Veränderungen weiterer Gene deutlich seltener, mit einer langen Liste von Genen, die in weniger als 5% der Fälle verändert sind. Zwei große Sequenzierungs-Studien konnten zeigen, dass in entwickelten PDAC multiple Gene und Signalwege verändert sind [2, 17]. Jones et al. definierten zwölf Signalwege, in denen assoziierte Gene in allen untersuchten Tumoren verändert waren und die zu den sogenannten hallmarks von Tumoren beitragen [17].

Obwohl das PDAC eine vergleichsweise geringe Variation in klinischem Verlauf und Therapieansprechen aufweist, haben individuelle Tumoren sehr unterschiedliche genetische Veränderungen. Die ausgeprägte chromosomale Instabilität und genetische Heteroge-

nität mit zahlreichen Mutationen, Amplifikationen, Genverlusten und chromosomalen Rearrangements machen das Pankreaskarzinom zu einer genetisch komplexen Erkrankung und sind eine mögliche Ursache für die ausgeprägte Therapieresistenz dieser Tumor-entität. Die derzeitige Schwierigkeit besteht u.a. darin, relevante (sog. driver mutations) von irrelevanten (passenger) Veränderungen zu differenzieren.

### TNM-Klassifikation, histopathologische Aufarbeitung und Bedeutung des Resektionsstatus

Die TNM-Klassifikation des duktales Pankreaskarzinoms erfolgt nach den Vorgaben der UICC (7. Auflage 2009, Tab. 2), die histologische Einteilung der verschiedenen Subtypen und die Graduierung (Tab. 3) nach den Kriterien der aktuellen WHO-Klassifikation von 2010 [4].

Zum Zeitpunkt der Operation liegen bei der Mehrheit (>80%) der primär resektablen duktales Pankreaskarzinome ein organüberschreitendes Wachstum und regionäre Lymphkno-

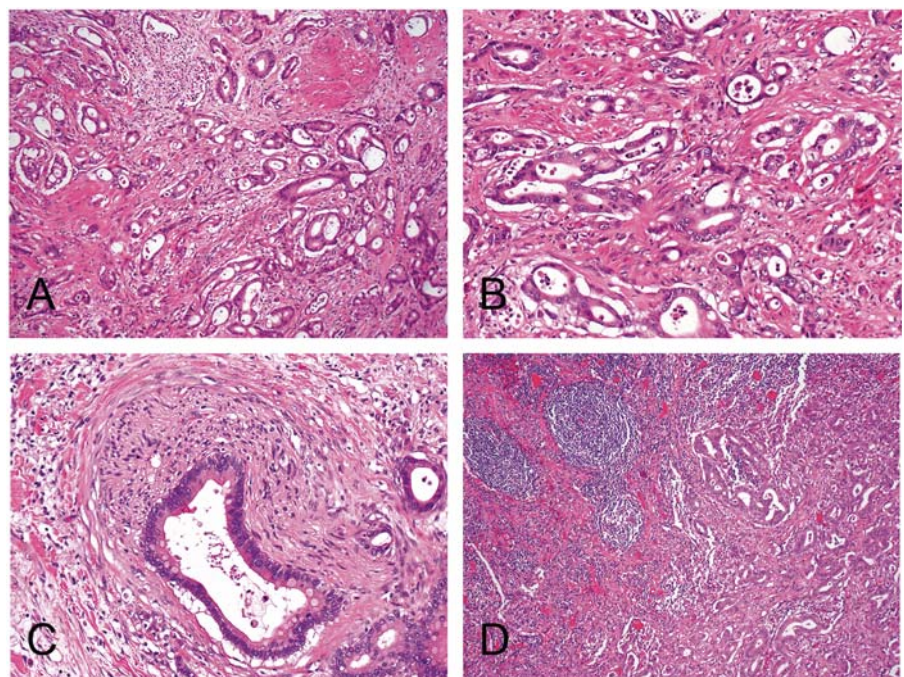


Abb. 1: Wenig differenziertes duktales Adenokarzinom des Pankreas. Histologisch zeigt sich ein Tumor bestehend aus gering schleimbildenden, unregelmäßig gestalteten drüsigen Strukturen mit Zeichen einer duktales Differenzierung (A, HE vergr. 100x), deutlicher Anisokaryose und Pleomorphie, Ausbildung eines desmoplastischen Stromas sowie einer vermehrten Mitoserate (B, HE vergr. 200x). Der Tumor zeigt eine Perineuralscheideninfiltration (C, HE vergr. 200x) sowie eine Lymphknotenmetastasierung (D, HE vergr. 100x).

T – Primärtumor			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ/ PanIN3		
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung		
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung		
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior		
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior		
N – Regionäre Lymphknoten			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen		
M – Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 2: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der Tumoren des exokrinen Pankreas (7. Auflage 2009).

tenmetastasen vor, entsprechend einem pT3N1-Stadium [8, 16, 25]. Eine Ausnahme sind die invasiven Adenokarzinome, die auf dem Boden einer IPMN oder einer MCN entstehen und häufiger in früheren Stadien (pT1/pT2) diagnostiziert werden [6, 22].

Tumoren des Pankreaskopfes zeigen häufig eine Infiltration des intrapankreatischen Gallengangs und/oder des Duodenums, während eine Infiltration der Milz, des Magens, des Kolons und der linken Nebenniere seltener bei Tumoren des Korpus-Schwanzes beobachtet wird. Sehr häufig ist außerdem die Ausbreitung des Tumors in das peripankreatische Fettgewebe und eine Infiltration der Perineuralscheiden (Pn1-Stadium). Eine mikroskopische Invasion von Lymph- oder Blutgefäßen (entsprechend L1 bzw. V1) wird mit unterschiedlicher Frequenz beobachtet, in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Tumorproben und der angewendeten histopathologischen Kriterien (intra- versus peritumorale Angioinvasion, [8, 25]).

Lymphknotenmetastasen treten zunächst in den regionären Stationen (peripankreatische Lymphknoten, Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale, entlang der A. hepatica communis und der A. mesenterica superior) auf, weitere Stationen (paraaortale und parakavale Lymphknoten) sind bei weniger als 10% der primär resektablen dukталen Adenokarzinome befallen [38] und werden als Fernmetastasen (pM1) nach TNM kategorisiert. Die aktuelle TNM-Klassifikation fordert für eine korrekte Klassifikation die Untersuchung von mindestens zehn Lymphknoten. Die neue S3-Pankreaskarzinom-Leitlinie empfiehlt die Angabe der Lymphknoten-Ratio (Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten), die einen prognostisch relevanten Marker bei einem Grenzwert von 0,2 darstellt [31]. Eine peritoneale Ausbreitung und/oder hämatogene Fernmetastasen werden in mehr als 50% der PDAC bei Diagnosestellung beobachtet [27]. Hämatogene Fernmetastasen befinden sich primär in der Leber (in etwa zwei Dritteln der Fälle bei primärer Metastasierung), in fort-

geschrittenen Stadien in der Lunge, im Skelett und selten im Gehirn [9]. Die Tumorgöße bzw. das lokale Wachstum (pT-Kategorie), die Lymphknoten-Ratio und der M-Status sind in einer der größten chirurgischen Serien der letzten Jahre unter den wichtigsten prognostisch relevanten Faktoren [13].

Ein weiterer prognostisch relevanter histopathologischer Faktor für das duktale Adenokarzinom ist das dreistufige Grading (G1–G3, [5, 13]), das nach zytologischen Kriterien und der Bestimmung der Mitoserate erfolgt (Tab. 3).

Eine standardisierte Aufarbeitung der Resektionspräparate erlaubt somit eine sorgfältige und reproduzierbare Beurteilung von Faktoren, die prognostische Bedeutung besitzen und besonders relevant sind, wenn sie im klinischen Kontext interpretiert und in multizentrischen Studien verglichen werden [19, 35]. Aufgrund der aggressiven Biologie und des infiltrativen Wachstums des dukталen Pankreaskarzinoms [35] sowie der ungünstigen anatomischen Lage des Organs liegt bei solchen Protokollen ein besonderes Augenmerk auf der Feststellung von mikroskopischem residualem Tumorgewebe (R-Status). Bei der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate müssen durch den Pathologen alle Resektionsflächen auf Tumorfreiheit überprüft werden, wobei die zirkumferenziellen Resektionsränder bzw. -flächen, nämlich die dorsale, die mediale (zur Gefäßfurche) und die ventrale Fläche besondere Bedeutung haben. Der Gallengangs-Absetzungsrand (bei Pankreaskopf-Resektaten) und der Absetzungsrand (AR) zum Pankreasparenchym werden gemäß Empfehlung der S3-Leitlinie im Schnellschnitt untersucht, während die AR vom Magen (bei klassischen Kausch-Whipple-Resektionen) und Duodenum äußerst selten infiltriert sind und in der Regel nicht im Schnellschnitt untersucht werden müssen [8, 29].

Standardisierte Protokolle für die Aufarbeitung der Operationspräparate im frischen oder fixierten Zustand basieren auf einer farbigen Markierung

Kriterien	
Grad I	glanduläre Differenzierung, intensive Schleimproduktion, $\leq 5$ Mitosen pro 10 HPF, geringe Kernpolymorphie
Grad II	mittelgradig differenzierte gangartige Strukturen oder tubuläre Drüsen, irreguläre Schleimproduktion, 6–10 Mitosen pro 10 HPF, mittelgradige Kernpolymorphie
Grad III	gering differenzierte Drüsen, eventuell mukoepidermoide und pleomorphe Strukturen, abortive Schleimproduktion, mehr als 10 Mitosen pro 10 HPF, hochgradige Kernpolymorphie

Tabelle 3: Differenzierungsgrad nach WHO [4].

der Resektionsränder/-flächen, gefolgt von einer axialen Lamellierung in dünne (0,3–0,5 cm) Scheiben und die Einbettung von Tumorgewebe mit Bezug zu jedem AR und zu jeder für das Staging relevanten anatomischen Struktur. Diese Art der Aufarbeitung erlaubt eine genaue Korrelation der morphologischen Ergebnisse mit der Schnittbildgebung; darüber hinaus kann histologisch genau gemessen werden, wie weit die Tumorzellen von den jeweiligen Resektionsrändern entfernt sind. In Analogie zur R-Klassifikation des Rektumkarzinoms, werden die zirkumferenziellen Resektionsränder als „positiv“ (CRM+) klassifiziert, wenn der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand  $\leq 1$  mm beträgt. Hier werden sowohl der Haupttumorherd (direkte Infiltration) als auch Lymphknotenmetastasen und Karzinominfiltrate in Perineuralscheiden, Lymph- und Blutgefäße (lokoregionale Ausbreitung/Metastase) berücksichtigt [8].

Die Anwendung solcher Protokolle hat gezeigt, dass die zirkumferenziellen dorsalen und medialen (zur Gefäßfurche) Ränder am häufigsten positiv sind bei einer R1-Rate von insgesamt  $> 70\%$  [36]. Diese hohe R1-Rate spiegelt die lokale Rezidivrate [21], das infiltrative Wachstum und somit die aggressive Biologie [20] des duktales Pankreaskarzinoms wieder. Sie ist zudem eine der wichtigsten prognostischen Faktoren des duktales Pankreaskarzinoms [13] und stellt einen Qualitätsindikator einer hoch-standardisierten und somit reproduzierbaren pathologischen Aufarbeitung dar [30].

Die standardisierte Aufarbeitung der Pankreas-Resektate und die Bestimmung der R-Situation nach dem

CRM-Konzept werden in der aktuellen S3-Pankresakarzinom-Leitlinie empfohlen [26, 31]. Außerdem wurde die wichtige prognostische Bedeutung einer sog. „R0-close“-Resektion (d. h. mit einem Abstand der Tumorzellen zum AR von  $\leq 1$  mm) auch in der US-amerikanischen Literatur [10, 23] und in den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2014 ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)) neulich anerkannt. Eine standardisierte Aufarbeitung und eine national und international einheitliche Klassifikation sind Voraussetzungen für eine verbesserte Vergleichbarkeit von Studien und für das Erzielen von aussagekräftigeren klinisch-pathologischen Korrelationen.

### Stellenwert der Biopsie in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms

Bei primärer Inoperabilität klinisch-radiologisch tumorverdächtiger Läsionen des Pankreas, sowie bei klinisch-radiologisch metastasenverdächtigen Leberherden, ist nach wie vor die Abklärung durch Biopsie-basierte histopathologische Diagnostik Goldstandard [31]. Häufig entstehen Missverständnisse zwischen klinisch tätigen Ärzten und Pathologen aus den Erwartungen, was die histopathologische Diagnostik einer solchen Biopsie leisten kann und was nicht. Die diagnostisch stärkste Aussagekraft liegt hierbei im Nachweis maligner Neoplasien, da bei Abwesenheit maligner Zellen in der Biopsie auch die Möglichkeit einer Fehlbiopsie („sampling error“) besteht. Für die Diagnostik des PDAC stehen bislang keine spezifischen Marker zur Verfügung. Beim Nachweis von Infiltraten eines Adenokarzinoms kann lediglich anhand der Morphologie

(duktales Wachstumsmuster) und eines begrenzten Panels immunhistochemischer Marker (Positivität der Tumorzellen für CK7, CK19, MUC1, CEA und CA19.9) die Herkunft der Neoplasie auf das Pankreas, die ableitenden Gallenwege oder den Magen eingegrenzt werden. Die diagnostische Wertigkeit von SMAD4 wurde in letzter Zeit immer wieder diskutiert. In bis zu 55% der PDAC wird ein Ausfall dieses Proteins beschrieben [12]. Da sich ein Verlust der SMAD4-Expression aber auch in zahlreichen anderen Karzinomen des Gastrointestinaltraktes nachweisen lässt [7], handelt es sich nicht um einen organspezifischen Marker. Der diagnostische Nutzen der SMAD4-Immunhistochemie liegt vielmehr in der Abgrenzung von regenerativen Epithelveränderungen von dysplastischen Veränderungen oder von Infiltraten eines PDAC, was in der Biopsiediagnostik eine große Herausforderung darstellt, da meist nur spärliche Tumorteile erfasst sind.

Eine weiterführende Zuordnung der Primärlokalisation ist immunhistochemisch mithilfe der derzeit zur Verfügung stehenden Marker nicht möglich. Für die Eingrenzung der Primärlokalisation ist beim entsprechenden morphologischen und immunhistochemischen Befund somit das klinisch-radiologische Bild (Herdbefund im Pankreas, Lokalisation der Haupttumormasse, Metastasen-typischer Leberherd) ausschlaggebend. Bei metastatischen Leberherden kann darüber hinaus mittels spezifischer Gewebemarker die Herkunft aus dem Dickdarm (CK20+, CDX-2+), der Lunge (TTF-1+), der Prostata (PSA+) oder der Mamma (GATA3+, Hormonrezeptoren+) ausgeschlossen werden. In Zusammenschau mit dem radiologischen und klinischen Befund kann so in der Regel die Diagnose eines Pankreaskarzinoms mit ausreichender Sicherheit gestellt werden. Darüber hinaus hat das Biopsiematerial einen unschätzbaren Wert in der translationalen Forschung und somit für eine zukünftige Verbesserung von Diagnostik, Therapie und Prävention.

## Prognostische und prädiktive Biomarker des Pankreaskarzinoms

Trotz der intensiven präklinischen und translationalen Forschungsbemühungen der vergangenen Jahre, haben sich beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas bisher nur wenige Moleküle als nützliche Biomarker erwiesen. Sie lassen sich in prognostische und prädiktive Marker unterteilen. Prognostische Marker erlauben Aussagen über das Überleben eines Patienten oder das Fortschreiten der Erkrankung, während prädiktive Marker das Ansprechen des Tumors auf eine bestimmte Therapie voraussagen können. Teilweise erfüllen Biomarker auch beide Funktionen. Da es sich hierbei jedoch lediglich um statistische Zusammenhänge handelt, sind auch mithilfe der besten Biomarker bisher keine absoluten Aussagen möglich.

## Prognostische Biomarker

### KRAS

Das Protein KRAS ist ein essenzieller Bestandteil des MAPK-Signalweges, der die Wirkungen von Wachstumsfaktor-Rezeptoren (u. a. EGFR) vermittelt. KRAS spielt eine herausragende Rolle in der Tumorigenese von PDAC, da sich hier in der großen Mehrzahl aktivierende KRAS-Mutationen finden, je nach Quelle in bis zu 90% aller Fälle. Im Gegensatz zum kolorektalen Karzinom, hat sich das Vorliegen einer KRAS-Mutation jedoch bisher nicht als prädiktiver Marker für eine gegen EGFR gerichtete Tumorthherapie, sondern als prognostischer Marker erwiesen: Patienten ohne Nachweis einer KRAS-Mutation zeigten in mehreren Studien ein signifikant besseres Überleben [3, 32]. Deshalb kann der KRAS-Wildtyp-Status eines Patienten als prognostisch günstig angesehen werden.

### SMAD4

SMAD4 ist ein Protein, das bei der Weitergabe der Signale des TGF $\beta$ -Signaltransduktionswegs eine wichtige Rolle spielt und in PDAC häufig mutiert oder deletiert ist. Verlust der SMAD4-Expression wurde mit vermehrtem Auf-

treten von Fernmetastasen, Lymphgefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen assoziiert [15]. Darüber hinaus waren Patienten mit intakter SMAD4-Expression länger krankheitsfrei und wiesen ein besseres Gesamtüberleben auf [28, 34]. Interessanterweise zeigte eine größere Studie an resezierten PDAC, dass Patienten mit Verlust der SMAD4-Expression wesentlich besser auf adjuvante Chemotherapie ansprechen als Patienten mit erhaltener SMAD4-Expression [1]. Somit könnte SMAD4 auch als prädiktiver Marker adjuvanter Chemotherapien eine Rolle spielen.

## Prädiktive Biomarker

### hENT1

Das Transmembranprotein human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) ist entscheidend für die Aufnahme des Standard-Chemotherapeutikums Gemcitabin in Pankreaskarzinom-Zellen. Zahlreiche retrospektive translationale Studien konnten zeigen, dass mit Gemcitabin therapierte Patienten mit hoher hENT1-Expression gegenüber Patienten mit niedriger hENT1-Expression einen deutlichen Überlebensvorteil aufwiesen, während sich kein Unterschied in den mit 5-FU behandelten Gruppen ergab [11]. Um das Ansprechen auf Chemotherapie von Patienten mit niedriger hENT1-Expression zu verbessern, wurde deshalb CO-101, ein modifiziertes Gemcitabin-Derivat, entwickelt, das hENT1-unabhängig in die Zelle aufgenommen wird. Trotz vielversprechender präklinischer Ergebnisse ergab sich in der prospektiven LEAP-Studie an Patienten mit metastasiertem PDAC unabhängig vom hENT1-Expressionsstatus kein Vorteil von CO-101 gegenüber Gemcitabin. Interessanterweise konnte in der Studie auch kein Überlebensvorteil hoher hENT1-Expression unter Gemcitabin-Therapie festgestellt werden. hENT1-Expression ist daher möglicherweise nur in der adjuvanten Situation ein Biomarker für die Effizienz einer Gemcitabin-Therapie.

### SPARC

PDAC weisen häufig ein ausgeprägtes desmoplastisches Stroma auf, das als potenzielle Barriere für Chemotherapeutika und somit als therapeutisches Ziel angesehen wird. Die Expression des Proteins SPARC (auch bekannt als Osteonectin-1) wird häufig im desmoplastischen Stroma von PDAC nachgewiesen und korreliert mit schlechtem Überleben von PDAC-Patienten [33]. SPARC ist darüber hinaus der Rezeptor für ein Nanopartikel-Albumin gebundenes Paclitaxel (nab-Paclitaxel), das entwickelt wurde, um die Verträglichkeit dieses Chemotherapeutikums zu verbessern. Im Einklang mit präklinischen Daten profitierten Patienten mit hoher stromaler SPARC-Expression deutlich besser von einer nab-Paclitaxel/Gemcitabin-Kombinationstherapie als Patienten mit niedriger SPARC-Expression im Tumorstroma [37]. Ob sich diese vielversprechenden Ergebnisse in größeren Studien validieren lassen, muss in Zukunft noch gezeigt werden.

## Summary

### Pathology and molecular pathology of pancreatic cancer

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), although in most cases with mutations in the *KRAS* gene, is a genetically very heterogeneous tumor, usually presenting with distant metastases or at least in a locally advanced stage at the time of diagnosis. It is preferentially found in the head, less often in the tail of the pancreas. With existing liver metastases and for primary inoperable tumors confirmation by biopsy is the gold standard, although no immunohistochemistry marker is presently available for definitive identification of a lesion as a PDAC. For histopathological diagnosis of resected specimens from the pancreatic head it is essential to assess the dorsal and median circumferential margins, using a concept established in analogy to that for rectal cancer (CRM+ or CRM-). Important prognostic factors besides resection margins are tumor size, presence of lymph node metastases, grade of differentia-

tion of the tumor and presence of distant metastases. Some molecular biomarkers also can give prognostic information for patients with PDAC, whereas promising predictive markers have not yet been fully established. Advanced sequencing methods will in the future probably permit further genetic subclassification of tumors and as a consequence more precise prognosis and therapeutic planning for individual patients.

**Key words:** Pancreatic ductal adenocarcinoma, circumferential resection margins, prognostic factors, predictive factors

## Literatur

- Bachet JB et al. Contribution of CXCR4 and SMAD4 in predicting disease progression pattern and benefit from adjuvant chemotherapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23: 2327-35.
- Biankin AV et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012; 491: 399-405.
- Boeck S et al. EGFR pathway biomarkers in erlotinib-treated patients with advanced pancreatic cancer: translational results from the randomised, crossover phase 3 trial AIO-PK0104. *Br J Cancer* 2012; 108: 469-76.
- Bosman FT et al. WHO classification of tumours of the digestive system. *World Health Organization* 2010.
- Cameron JL et al. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244: 10-5.
- Crippa S et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: Lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247: 571-9.
- Duff E, Clarke A. Smad4 (DPC4) - a potent tumour suppressor? *Br J Cancer* 1998; 78: 1615-9.
- Esposito I et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1651-60.
- Fletcher CD. *Diagnostic Histopathology of Tumors: Expert Consult-Online*. Elsevier Health Sciences 2013.
- Gnerlich JL et al. Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 2012; 147: 753-60.
- Greenhalf W et al. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2013; 106: djt347.
- Hahn SA et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-353.
- Hartwig W et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: Better prediction of outcome. *Ann Surg* 2011; 254: 311-9.
- Hruban RH et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 977-87.
- Iacobuzio-Donahue CA et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1806-13.
- Jamieson NB et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010; 251: 1003-10.
- Jones S et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008; 321: 1801-6.
- Kaatsch P et al. Robert Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV, Hrsg. *Krebs in Deutschland 2007/2008*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Verfügbar unter: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf>.
- Katz MH et al. Standardization of surgical and pathologic variables is needed in multicenter trials of adjuvant therapy for pancreatic cancer: Results from the ACOSOG Z5031 trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 337-44.
- Kimbrough CW et al. Tumor-positive resection margins reflect an aggressive tumor biology in pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 602-7.
- Kleeff J et al. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 245: 566-72.
- Koh YX et al. Systematic review and meta-analysis comparing the surgical outcomes of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms and conventional pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2782-800.
- Konstantinidis IT et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Ann Surg* 2013; 257: 731-6.
- Luttges J et al. Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. *Cancer* 2004; 100: 173-82.
- Menon KV et al. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: The Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB (Oxford)* 2009; 11: 18-24.
- Munding J et al. [Update of the S3 guidelines for pancreatic cancer: What is new for pathologists?]. *Pathologe* 2014; 35: 509-20.
- Niederhuber JE et al. The National Cancer Data Base report on pancreatic cancer. *Cancer* 1995; 76: 1671-7.
- Oshima M et al. Immunohistochemically detected expression of 3 major genes (CDKN2A/p16, TP53, and SMAD4/DPC4) strongly predicts survival in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2013; 258: 336-46.
- Schlitter AM, Esposito I. Definition of microscopic tumor clearance (r0) in pancreatic cancer resections. *Cancers (Basel)* 2010; 2: 2001-10.
- Schmidt T et al. *Chirurgie des Pankreaskarzinoms-Qualitätssicherung*. *Viszeralchirurgie* 2007; 42: 89-93.
- Seufferlein T et al. S3-guideline exocrine pancreatic cancer. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2013; 51: 1395-440.
- Sinn BV et al. KRAS mutations in codon 12 or 13 are associated with worse prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2014; 43: 578-83.
- Sinn M et al. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: Results from the CONKO-001 study. *Ann Oncol* 2014; 25: 1025-32.
- Tascilar M et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4115-21.
- Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology* 2008; 52: 787-96.
- Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 647-62.
- Von Hoff D et al. SPARC correlation with response to gemcitabine (G) plus nab-paclitaxel (nab-P) in patients with advanced metastatic pancreatic cancer: A phase I/II study. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S) (ASCO 2009, Abstract #4525).
- Yamada S et al. Pancreatic cancer with distant metastases: A contraindication for radical surgery? *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 881-5.



<sup>1</sup>Steffen Ormanns,  
Prof. Dr. med. Thomas Kirchner,  
Dr. med. Dr. med. univ. Jens Neumann  
Pathologisches Institut der Universität  
München  
Thalkirchner Straße 36  
80337 München  
Tel.: 0049-(0)89-2180 73632  
Fax: 0049-(0)89-2180 73727  
Korrespondierender Autor:  
steffen.ormanns@med.uni-muenchen.de

<sup>2</sup>Prof. Dr. med. Irene Esposito  
Institut für Allgemeine Pathologie und  
Pathologische Anatomie  
Technische Universität München  
Ismaninger Straße 22  
81675 München

<sup>3</sup>Prof. Dr. med. Jens T. Siveke  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Ismaninger Straße 22  
81675 München