7 Maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Thomas Seufferlein

Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes machen etwa 20 % der bösartigen Erkrankungen in Deutschland aus und haben daher für Patienten, Behandler, aber auch unser Gesundheitssystem eine sehr große Bedeutung. Durch intensive Vorsorgemaßnahmen, wie z. B. die 2003 eingeführte Vorsorgekoloskopie, ist es gelungen, die Sterblichkeit an Darmkrebs deutlich zu senken. Für andere Tumorerkrankungen, wie z. B. den Bauchspeicheldrüsenkrebs, gelingt dies mangels geeigneter Früherkennungsinstrumente weiterhin nicht, sodass das Pankreaskarzinom im Jahr 2030 wahrscheinlich die zweithäufigste Krebstodesursache in der westlichen Welt sein wird.

Die Gastroenterologie nimmt in allen Bereichen der onkologischen Versorgung eine zentrale Rolle ein. Bei der Darmkrebsprävention ist die von Gastroenterologen durchgeführte Vorsorgekoloskopie der Goldstandard. Neue endoskopische Techniken, wie die endoskopische Submukosadisektion oder die endoskopische Vollwandresektion, ermöglichen in frühen Tumorstadien eine minimal invasive, kurative Therapie. Viele Gastroenterologen engagieren sich in der onkologischen Systemtherapie, die in den letzten Jahren durch neue Chemotherapeutika und -kombinationen, aber auch durch die sogenannten „gezielten Tumortheraeutika“ und Immuntherapien einen enormen Aufschwung genommen hat. Schließlich sind Gastroenterologen sehr aktiv in der palliativen und supportiven onkologischen Therapie tätig, wenn es z. B. gilt, tumorbedingte Passagestörungen durch Stents zu beheben oder einen adäquaten Ernährungsstatus durch die Anlage entsprechender Ernährungssonden zu erhalten oder herzustellen. Darüber hinaus engagiert sich die deutsche Gastroenterologie auch bei der Qualitätssicherung in der Onkologie. Zahlreiche Gastroenterologen tragen Verantwortung als Koordinatoren oder Mitarbeiter von großen S3-Leitlinien zu gastrointestinalen Tumoren, wie z. B. dem kolorektalen Karzinom oder dem Magenkarzinom, und sind Leiter oder Koordinatoren von DKG-zertifizierten Darmkrebszentren oder onkologischen Zentren. Die folgenden Artikel wollen den aktuellen Kenntnisstand bei den einzelnen Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes aufzeigen, aber auch aus Sicht der Gastroenterologie offene Fragen und neue Forschungsfelder auf diesem Gebiet beleuchten.

7.1 Kolorektales Karzinom

7.1.1 Medizinische Übersicht

Christian P. Pox

Definition

Als kolorektale Karzinome werden Adenokarzinome des Kolons und Rektums bezeichnet. Rektumkarzinome umfassen Tumoren, deren distaler Rand sich 16 cm oder weniger proximal der Anokutanlinie befindet, Kolonkarzinome Tumoren proximal von 16 cm, d. h. vom Sigma bis zum Coecum [1].

Pathogenese

Die Mehrzahl kolorektaler Karzinome entsteht aus Vorläuferläsionen, sogenannten Adenomen (Adenom-Karzinom-Sequenz), die mit gut charakterisierten molekularbiologischen Veränderungen einhergehen. Am häufigsten ist hierbei die sogenannte chromosomale Instabilität mit einer Mutation des APC-Gens als Schlüsselmutation. Seit einigen Jahren ist ein weiterer Weg bekannt, der mit einer CpG-Insel-Methylierung einhergeht. Hier sind serratierte Adenome der Ausgangspunkt für eine mögliche Karzinomentstehung. Gemeinsam ist beiden Wegen, dass durch eine Entfernung der Vorläuferläsionen eine Karzinomentstehung verhindert werden kann [1].

Diagnostik

Standardverfahren zur Diagnose kolorektaler Karzinome ist die komplette Koloskopie mit Biopsieentnahme zur histologischen Sicherung. Hinweise auf das mögliche Vorliegen eines Karzinoms liefert ein positiver Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT). Die fäkalen immunochemischen Tests (FIT) sind bzgl. Sensitivität dem bis vor kurzem üblichen Guajak-Verfahren überlegen, erreichen aber nicht die Genauigkeit der Koloskopie.

Nach histologischer Sicherung eines kolorektalen Karzinoms sollte eine Ausbreitungsdiagnostik erfolgen, um mögliche Fernmetastasen zu entdecken sowie eine Bestimmung des Tumormarkers CEA, dessen Wert prognostisch relevant ist. Die Ausbreitungsdiagnostik umfasst eine Sonographie des Abdomens insbesondere mit der Frage nach Lebermetastasen sowie eine Röntgenthoraxuntersuchung mit der Frage nach Lungenmetastasen. Bei verdächtigen Befunden bzw. nicht ausreichender Beurteilbarkeit der Leber in der Sonographie sollte ergänzend ein CT-Abdomen bzw. -Thorax erfolgen.

Beim Rektumkarzinom kommt für die Therapieplanung neben der Höhenlokalisierung, die mittels starrer Rektoskopie gemessen wird, der lokalen Tumorausdehnung eine entscheidende Rolle zu. Wichtig ist insbesondere die Infiltration bzw. der Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie, die das Bindegewebe um das Rektum (Mesorektum) abgrenzt. Die genaueste Aussage zum T-Stadium liefert das MRT, die Ge-

naugigkeit der CT ist geringer. Die rektale Endosonographie hat eine hohe Genauigkeit in der Beurteilung des T-Stadiums und stellt bei lokal begrenzten Tumoren die sensitivste Methode dar, ist aber nicht in der Lage, die mesorektale Faszie darzustellen. Die Wertigkeit aller Verfahren in der Beurteilung des N-Stadiums ist eingeschränkt [2,1].

Therapie

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms sollte wie bei anderen Tumorentitäten individuell in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden.

Beim nicht-metastasierten Kolonkarzinom besteht die Therapie in einer onkologischen Resektion, deren Ausmaß durch die Lokalisation des Tumors bestimmt wird. Werden in der histologischen Aufarbeitung des chirurgischen Resektats Lymphknotenmetastasen gefunden, sollte eine adjuvante Chemotherapie erfolgen. Bei Patienten unter 70 Jahren wird primär ein oxalaplatinhaltiges Protokoll eingesetzt, bei älteren Patienten eine 5-FU-Monotherapie. Hierdurch kann die 5-Jahresüberlebensrate um absolut etwa 10–15 % verbessert werden. Eine Altersbegrenzung zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie kann generell nicht gegeben werden, sinnvoll erscheint eine Grenze bei 80 Jahren.

Beim Rektumkarzinom sollten Tumoren im Stadium T1 oder T2, N0 primär reseziert werden. Die Standardoperation besteht beim Rektumkarzinom in der totalen mesorektalen Exzision (TME). Bei T4- oder T3-Tumoren mit mehr als 5 mm Infiltration in das mesorektale Gewebe und/oder Nachweis pathologischer Lymphknoten im Mesorektum sollte bei Tumorlokalisation im unteren und mittleren Drittel, d. h. bis 12 cm proximal der Anokutanlinie, zur Senkung des Lokalrezidivrisikos eine neoadjuvante Therapie erfolgen. Diese besteht in Deutschland in der Regel aus einer kombinierten Radiochemotherapie. Bei frühen T3-Tumoren im mittleren Rektum kann ebenfalls eine primäre Resektion ohne Vortherapie erfolgen. Bei Lokalisation im oberen Drittel erfolgt heutzutage in der Regel primär eine Resektion des Tumors ggf. mit adjuvanter Chemotherapie analog zum Kolonkarzinom.

Die operative Resektion sowohl des Kolon- als auch des Rektumkarzinoms kann entweder offen oder – bei entsprechender Expertise – laparoskopisch erfolgen. In Studien waren die onkologischen Ergebnisse vergleichbar.

Liegen bei der Diagnose bereits Fernmetastasen vor, ist festzulegen, ob primär eine operative Resektion der Metastasen möglich ist oder ob diese sekundär nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Verkleinerung der Metastasen durchgeführt werden sollte. Die Resektion des Primärtumors kann ggf. nach der Resektion der Metastasen erfolgen (liver-first-Prinzip). Nach Resektion isolierter Lebermetastasen ist ein Langzeitüberleben möglich. Bei ausgedehnter Metastasierung ist den Patienten eine palliative Chemotherapie anzubieten. Die Auswahl der eingesetzten medikamentösen Therapieregime hängt wesentlich von den molekularbiologischen Tumoreigenschaften und der Lokalisation ab. Die Bedeutung einer Resektion des Primärtumors bei fehlender Stenose- oder Blutungssymptomatik ist ungeklärt. Durch die

heutzutage zur Verfügung stehenden Substanzen hat sich die mediane Überlebenszeit bei metastasierten Patienten von 12 auf über 24 Monate verbessert.

Offene Fragen

- Aus der Mehrzahl der Vorläuferläsionen der traditionellen und serratierten Adenomen entsteht nie ein Karzinom. Die Faktoren, die für eine Entwicklung zu einem Karzinom notwendig sind, sind aktuell nicht bekannt.
- Die Lokalisation von Tumoren geht mit einem unterschiedlichen Ansprechen auf bestimmte Therapieregime einher, ohne dass die Ursache hierfür vollkommen klar ist.
- Es laufen derzeit Untersuchungen, welche „neuen“ molekularbiologischen Veränderungen der Tumoren einen möglichen Therapieansatz darstellen könnten.

Literatur

- [1] Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, et al. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Z Gastroenterol. 2017;55:1344-1498
- [2] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. Lancet. 2014;383(9927):1490-1502.

7.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das kolorektale Karzinom (Darmkrebs) ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern die zweithäufigste bösartige Krebserkrankung und auch die dritthäufigste Krebstodesursache in Deutschland (Abb. 7.1).

Mit einem Anteil von 52 % weist diese Erkrankung die höchste Inzidenz aller malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane auf (Abb. 7.2). Insgesamt erkrankten im Jahr 2014 61.018 Personen an einem kolorektalen Karzinom. Dies entspricht einer altersstandardisierten Inzidenz von 54,0 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern und 35,7 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen.

Die Ein-Jahres-Prävalenz lag im gleichen Jahr bei 51.333 Darmkrebserkrankten. Insgesamt sind demnach etwas mehr Männer als Frauen (54 % zu 46 %) betroffen [1]. Zwischen 1997 und 2002 ist ein fast kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz zu beobachten. Seit 2009 ist die Inzidenz hingegen – einhergehend mit der im Jahr 2003 eingeführten Früherkennungskoloskopie, substanziell gefallen (Abb. 7.3 u. Kapitel 9.2).

Die meisten Diagnosen werden im Alter zwischen 75 und 79 Jahren gestellt, wobei bei den Frauen ein erneuter Anstieg ab dem 85. Lebensjahr zu identifizieren ist (Abb. 7.4). Die Karzinome des rektosigmoidalen Übergangs sowie des Anus treten dabei seltener auf als die Karzinome des Dickdarms und des Rektums.

Abb. 7.1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2014 (grau: Frauen, blau: Männer; eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Abb. 7.2: Absolute inzidente Fälle maligner Erkrankungen der Verdauungsorgane 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Abb. 7.3: Inzidenz des Kolorektalkarzinoms (ICD C18–C21) pro 100.000 Einwohner (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Abb. 7.4: Absolute, inzidente Fälle des kolorektalen Karzinoms (ICD C18–C21) 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Während die Darmkrebsinzidenz bei den über 55-Jährigen rückläufig ist, steigt sie in der Altersgruppe 20 bis 39 Jahre hingegen um ein bis zwei Prozent pro Jahr [2]. Bei dieser jungen Patientengruppe lässt sich häufig eine familiäre Belastung nachweisen, sie wird jedoch durch die heute geltenden Früherkennungsmaßnahmen nicht erreicht. Inwieweit hier zusätzliche Screeningprogramme erforderlich sind, wird aktuell im Rahmen des Innovationsfondprojekts „Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom (FARKOR)“ überprüft.

Bezüglich der stationär behandelten Fälle mit Darmkrebs stehen aktuelle Daten aus der Krankenhausstatistik zur Verfügung [3]. Im Jahr 2017 wurden insgesamt 145.752 Fälle mit Darmkrebs (ICD C18–C20) stationär aufgenommen.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Das kolorektale Karzinom verursacht 36 % aller Sterbefälle der malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane [4]. Im Jahr 2016 starben 24.802 Patienten an der Erkrankung (Tab. 7.1).

Zwischen 2002 und 2016 konnte ein Rückgang der Sterbefälle um 14,08 % identifiziert werden, wobei sich der Rückgang hier insbesondere durch eine geringere Sterblichkeit bei Frauen erklären lässt (Abb. 7.5) (Rückgang Frauen: 23,31 %, Männer: 4,30 %).

Darmkrebs hat, im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane, bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag im Jahr 2014 bei 82 % (w) bzw. 80 % (m). Nach fünf Jahren sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 58 % (w) bzw. 53 % (m). Die Bedeutung, die neben den verbesserten Therapiemöglichkeiten insbesondere auch die verbesserten Früherkennungsmaßnahmen haben, wird in Kapitel 9 diskutiert [5].

Tab. 7.1: Bösartige Neubildung des Kolons (ICD C18), des rektosigmoidalen Übergangs (ICD C19) und des Rektums (ICD C20).

ICD-Code	C18	C19	C20
Behandlungsfälle Krankenhaus	81.208	5.426	59.118
Krankenhausverweildauer	11,8 Tage	10,7 Tage	10,2 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	954.616	58.039	603.061
Sterbefälle	16.641	551	7.610
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner 2014*	22,9 (w) 32,2 (m)	0,8 (w) 1,4 (m)	9,9 (w) 19,2 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland 2014**	207.529 (ICD C18–C21)		
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	21.809	547	6.213
Arbeitsunfähigkeitstage	824.090	48.243	647.871
Fälle stationärer Rehabilitation	10.898	639	6.079
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 2015	1.006	95	1.049
durchschnittliches Berentungsalter 2015	54,83 Jahre (m) 53,73 Jahre (w)	53,79 Jahre (m) 52,78 Jahre (w)	54,35 Jahre (m) 53,52 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Inzidenz vom Robert Koch Institut, ** 5-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut

Abb. 7.5: Anzahl der Sterbefälle des kolorektalen Karzinoms (eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt [4]).

Auch im Hinblick auf den Produktivitätsverlust nimmt das kolorektale Karzinom eine große Bedeutung ein. Insgesamt wurden im Jahr 2016 28.569 Arbeitsunfähigkeitsfälle gemeldet [6]. Diese hohe Bedeutung spiegelt sich auch in den Daten zur verminderten Erwerbsfähigkeit wider. Darmkrebs verursachte im Jahr 2015 insgesamt 2.150 Erwerbsunfähigkeitsrenten [7]. Zwischen 2010 und 2015 ist jedoch ein leichter Rückgang der Renten aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit zu beobachten (ICD C18, bösartige Neubildungen des Kolon: $-9,6\%$; C19, bösartige Neubildungen des Rektosigmoid: $-20,83\%$).

Krankheitskosten

Einen guten Überblick über die durch das kolorektale Karzinom verursachten Krankheitskosten gibt die Studie von Haug et al. aus dem Jahr 2014 [8]. Die Autoren nutzten die Daten der Techniker Krankenkasse und verglichen die Kosten von Patienten mit mindestens einer stationären Darmkrebsdiagnose (ICD C18–C20) zwischen 2007 und 2010 mit den Kosten einer Kontrollgruppe ohne stationäre Darmkrebsdiagnose zwischen 2005 und 2010. Die Ergebnisse wurden nach der Lokalisation des Tumors (Kolon, rektosigmoidaler Übergang, Rektum) und der Behandlungsphase (Anfangsbehandlung, intermediäre Phase, Phase am Lebensende) differenziert (Abb. 7.6). Die Kosten für die Anfangsbehandlungen lagen zwischen 24.351 € und 29.672 € pro Jahr. Die Kosten der intermediären Phase waren mit 1.317 € bis 4.728 € deutlich geringer. Die höchsten jährlichen Kosten entstanden am Lebensende mit bis zu 56.127 € für die Behandlung der bösartigen Neubildung des Kolons.

Abb. 7.6: Inkrementelle jährliche Kosten für maligne Erkrankungen des Kolons, Rektosigmoid und Rektum nach verschiedenen Stadien der Erkrankung (eigene Darstellung in Anlehnung an Haug et al. [8]).

Neben Haug et al. [8] ermittelten Emmert et al. [9] Kosten für Patienten, die eine palliative Versorgung erhielten. Den größten Kostenfaktor stellen bei dieser Analyse die Zytostatika (70,19 %), gefolgt von der stationären Versorgung (22,26 %), dar. Die ambulante Versorgung, Transportkosten und sonstige Rehabilitationsleistungen spielen aus finanzieller Perspektive eher eine untergeordnete Rolle. Insgesamt konnten für die Versorgung dieser Patientengruppe im ersten Jahr Kosten in Höhe von 42.362 € ermittelt werden. Dies entspricht in etwa den Berechnungen von Haug et al. [8] zu den Kosten Phase am Lebensende (Abb. 7.6).

Zusammenfassend liegen für das kolorektale Karzinom gute, aber nicht ausreichend aktuelle Krankheitskostenanalysen für Deutschland vor. Die Entwicklung neuer, zunehmend individueller Therapieregime wird die hohe gesundheitsökonomische Belastung dieser Erkrankung weiter steigern.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 04.03.2019.
- [2] Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(8).
- [3] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [4] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 12.03.2019.
- [5] Brenner H, Schrotz-King P, Holleczer B, Katalinic A, Hoffmeister M. Rückgang der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:101-6.
- [6] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugriff: 04.03.2019.

- [7] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. 05.11.2015. <http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de>. Zugriff: 04.03.2019.
- [8] Haug U, Engel S, Verheyen F, Linder R. Estimating colorectal cancer treatment costs: a pragmatic approach exemplified by health insurance data from Germany. PLoS One. 2014;9:e88407.
- [9] Emmert M, Pohl-Dernick K, Wein A, et al. Palliative treatment of colorectal cancer in Germany: cost of care and quality of life. Eur J Health Econ. 2013;14(4):629-38.

7.2 Magenkarzinom

7.2.1 Medizinische Übersicht

Markus Möhler

Definition

Zu den Magenkarzinomen zählen die Adenokarzinome des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs (adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG). Die AEG-Tumoren werden im Kapitel Ösophaguskarzinom gesondert besprochen.

Risikofaktoren

Wesentlicher Risikofaktor für das distale Magenkarzinom ist die *Helicobacter-pylori*-Infektion. Auf Grund neuerer Studien wird daher zunehmend empfohlen, bei Risikopersonen eine *Helicobacter-pylori*-Eradikation und eine endoskopische Überwachung fokaler Atrophie und intestinaler Metaplasie durchzuführen [1–4]. Aber auch Alter, niedriger sozio-ökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum, familiäre Belastung, vorangegangene Magenoperationen, perniziöse Anämie, Leben in einer Hochrisikopopulation sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren sind mit einer erhöhten Inzidenz verbunden.

Zudem wird eine EBV-Infektion als eigenständiger Risikofaktor diskutiert.

Diagnostik

Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Dysphagie, rezidivierendes Erbrechen und gastrointestinale Blutung sind Alarmsymptome. Liegen Alarmsymptome vor, sollte bei Patienten eine frühzeitige Endoskopie mit Entnahme von Biopsien vorgenommen werden.

Die diagnostische Laparoskopie [5] und die PET-CT [6] haben jüngst an Bedeutung gewonnen und könnten das präoperative Staging des Magenkarzinoms verbessern [7].

Endoskopische Therapie

Die endoskopische Therapie der auf die Mukosa begrenzten Magentumoren wird inzwischen als Standardverfahren angesehen. Diese Methode ist jedoch bzgl. der durchgeführten Qualität in vielen Zentren oder Abteilungen noch unklar definiert und ist mit Daten in der breiten Versorgung zu überprüfen, um eine Standardisierung zu ermöglichen, bzw. durch Qualitätsindikatoren abzusichern.

Operationstechniken

Neben den offenen Operationstechniken werden laparoskopische Operationen zunehmend zum Standard, da sie kürzere Krankenhausaufenthalte und Liegezeiten ermöglichen. Die onkologische Gleichwertigkeit der laparoskopischen Verfahren wird angenommen, aber auch noch in randomisierten Studien untersucht.

Perioperative Chemotherapie und neoadjuvante Radiochemotherapie

Die perioperative Therapie mit FLOT ist durch die deutsche AIO-Studie (S. Al-Batran Lancet 2019) etabliert. Durch den Einsatz weiterer neuer Substanzgruppen und modifizierter Therapieprotokolle im Rahmen des perioperativen Managements [8] bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens oder ösophagogastralen Übergangs ergeben sich erste Hinweise auf einen Benefit für Subgruppen bezüglich des Gesamtüberlebens sowie der Reduktion des Lokalrezidivrisikos [8–10]. Der den HER2-Rezeptor blockierende Antikörper Trastuzumab gewinnt möglicherweise auch in der neoadjuvanten oder perioperativen Therapie Bedeutung [11–13]. Hier sind weitere Studien und enge Kooperationen mit Gastroenterologen in interdisziplinären Teams sinnvoll.

Palliative Chemotherapie

Zahlreiche aktuelle Phase-3-Studien haben ergeben, dass die Erst- und Zweittherapie des Magenkarzinoms weiter verbessert werden können. Eine neue Substanz, der antiangiogen wirkende Antikörper Ramucirumab, wurde gerade allein und in Kombination mit Paclitaxel als Zweitlinientherapie in Deutschland zugelassen und verbessert nicht nur signifikant die Lebensqualität, sondern auch das Gesamtüberleben der betreuten Patienten [14,15]. Hier besteht die Aufgabe, Ramucirumab und neue Immuntherapien beim Magenkarzinom aus den vielversprechenden Studien in die regelhafte Versorgung realistisch einzuplanen und eine möglichst ausgewogene Behandlung palliativer Patienten zu etablieren. Gerade Patienten mit Mikrosatelliten-Instabilität haben eine sehr gute Chance auf Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren anzusprechen.

Integration der Erkrankung in onkologischen Zentren

Weiterhin herrscht in vielen Bereichen die Meinung vor, dass Patienten mit Magenkrebs ohnehin dem Tod geweiht sind und daher keine gezielte Therapie benötigen. Die Diagnose wird in Deutschland oft erst im fortgeschrittenen und inoperablen Zustand gestellt [18]. In den letzten fünf bis zehn Jahren hat sich jedoch enormes Wissen in der medizinischen Fachwelt entwickelt, wie z. B. die zunehmend aufgeklärte Karzinogenese mit sich daraus ergebenden und noch zu evaluierenden Prognosemarkern [1], wissenschaftlich evaluierte Endoskopietechniken [16], weiter verbesserte diagnostische Schnittbildverfahren und histopathologische Einteilungen [17] und neue chirurgische und palliative Therapiekonzepte. In den letzten Jahren wurden v. a. die perioperativen Strategien weltweit weiterentwickelt [19]. Trotz dieser Konzepte zeigen Patienten in frühen Stadien II–III ein schlechtes 5-Jahresüberleben mit hohem Risiko für Lokalrezidive, lymphogene Mikrometastasen oder organische Fernmetastasierung. Eine Standardisierung und Qualitätssicherung der bereits etablierten interdisziplinären Therapiekonzepte sind unbedingt erforderlich.

Offene Fragen

- In den Bereichen der Risikofaktoren, des Screenings und der Prävention ergibt sich Forschungsbedarf insbesondere auf Grund der Neuentwicklung von molekularen, genetischen und immunhistochemischen sowohl prognostischen als auch prädiktiven Biomarkern.
- Die klinische Bedeutung der Zuordnung von Magenkarzinomen zu vier Subtypen (EBV-positive Tumoren, Mikrosatelliten-instabile Tumoren – MSI, genomisch stabile Tumoren – GS, Tumoren mit chromosomaler Instabilität – CIN) sollte evaluiert werden. Durch diese neue molekulare Klassifikation ergibt sich möglicherweise eine neue Klassifikation der Patienten und der vorhandenen und neuen gezielten Therapieoptionen. Die Rolle des PET im diagnostischen Algorithmus sollte weiter in Studien untersucht werden.
- Sowohl die endoskopische Diagnostik von Karzinomen des Magens als auch die endoskopische Therapie der auf die Mukosa begrenzten Magentumoren sind bzgl. der durchgeführten Qualität in vielen Zentren unklar definiert und sind mit Daten in der breiten Versorgung zu überprüfen, um eine Standardisierung zu ermöglichen bzw. durch Qualitätsindikatoren abzusichern. Die deutsche S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ wurde gerade aktualisiert, damit auch die neuesten endoskopischen Verfahren, wie neue Färbetechniken, die Anwendung neuer Videogeräte oder neue endoskopische Therapien, wie z. B. die Submukosa Dissektion (ESD), auf die vorliegende Evidenz in der Versorgung überprüft und aufgenommen werden.

Literatur

- [1] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014; 513(7517):202-9.
- [2] Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. 2014;63(2):236-43.
- [3] Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S, et al. Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: A cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128(2):433-9.
- [4] Sunakawa Y, Lenz HJ. Molecular classification of gastric adenocarcinoma: translating new insights from the cancer genome atlas research network. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(4):17.
- [5] Mortensen MB, Frstrup C, Ainsworth A, et al. Combined pretherapeutic endoscopic and laparoscopic ultrasonography may predict survival of patients with upper gastrointestinal tract cancer. *Surg Endosc*. 2011;25(3):804-12.
- [6] Ozkan E, Araz M, Soydal C, Kucuk ON. The role of 18F-FDG-PET/CT in the preoperative staging and posttherapy follow up of gastric cancer: comparison with spiral CT. *World J Surg Oncol*. 2011;9:75.
- [7] Song J, Zhang J, Wang J, et al. Meta-analysis: narrow band imaging for diagnosis of gastric intestinal metaplasia. *PLoS One*. 2014;9(4):e94869.
- [8] Heger U, Bader F, Lordick F, et al. Interim endoscopy results during neoadjuvant therapy for gastric cancer correlate with histopathological response and prognosis. *Gastric Cancer*. 2014;17(3):478-88.
- [9] Mongan AM, Kalachand R, King S, et al. Outcomes in gastric and junctional cancer using neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy (epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine) and radical surgery. *Ir J Med Sci*. 2015;184(2):417-23.
- [10] Schirren R, Reim D, Novotny AR. Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(1):39-48.
- [11] Kang YK, Rha SY, Tassone P, et al. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2014;111(4):660-6.
- [12] Ryu MH, Yoo C, Kim JG, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):482-8.
- [13] Satoh T, Bang YJ, Gotovkin EA, et al. Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial. *Oncologist*. 2014;19(7):712:9.
- [14] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD). An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014; 383(9911):31-39.
- [15] Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW). A double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1224:35.
- [16] Hoffman A, Rey JW, Mueller L, et al. Analysis of interobserver variability for endomicroscopy of the gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis*. 2014;46(2):140-5.
- [17] Schroer-Gunther M, Scheibler F, Wolff R, et al. The role of PET and PET-CT scanning in assessing response to neoadjuvant therapy in esophageal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(33-34):545-52.
- [18] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 22.07.2016.
- [19] Lordick F, Allum W, Carneiro F, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(6):692-700.

7.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das Magenkarzinom ist mit einem Anteil von 13 % die zweithäufigste maligne Erkrankung der Verdauungsorgane [1]. 2014 erkrankten 15,3 Männer und 7,7 Frauen pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Durch die Möglichkeit, die *Helicobacter-pylori*-Infektion als eine wesentliche Ursache des Magenkarzinoms zu behandeln, konnte die Zahl der Magenkarzinome in Deutschland deutlich reduziert werden. Dies zeigt eindrucksvoll der kontinuierliche Rückgang der Inzidenz zwischen 1995 und 2014 (Abb. 7.7).

Die höchste Inzidenz wird zwischen 70 und 79 Jahren bei Männern erreicht (Abb. 7.8). Während sie ab 79 Jahren sinkt, steigt die Inzidenz bei Frauen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Im Jahr 2014 lag die Fünf-Jahres-Prävalenz bei 32.549 Magenkrebsfällen.

Aufgrund eines Magenkarzinoms wurden im Jahr 2017 insgesamt 45.646 Fälle stationär behandelt [2].

Abb. 7.7: Inzidenz des Magenkarzinoms pro 100.000 Einwohner (ICD C16, eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Abb. 7.8: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Magenkarzinoms (ICD C16) 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Im Jahr 2016 verstarben 9.231 Patienten (58,17 % Männer; 41,83 % Frauen) an einem Magenkarzinom [3] (Tab. 7.2).

Die Sterbefälle sind ebenfalls deutlich rückläufig und sanken zwischen 1998 und 2016 um 33 % (Abb. 7.9). Dieser Rückgang ist parallel zur Entwicklung der Inzidenz besonders bei Frauen (43 %) zu beobachten.

Die Ein-Jahres-Überlebensrate des Magenkarzinoms lag 2012 bei 59 % bei Frauen und 57 % bei Männern [1]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist für diese Karzinom-erkrankung eher schlecht und betrug nach fünf Jahren 32 % bei Frauen und 26 % bei Männern.

Auch wenn die Zahlen insgesamt rückläufig sind, verursacht das Magenkarzinom immer noch ein bedeutendes Maß an Arbeitsunfähigkeit [4]. Im Jahr 2016 wurden 3.974 Arbeitsunfähigkeitsfälle gezählt. Im Durchschnitt wies jeder Fall 97,65 Arbeitsunfähigkeitstage auf.

Die hohe Krankheitsbelastung spiegelt sich auch in der Anzahl der Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit wider [5]. 15 % aller Rentenzugänge aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit durch bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane (ICD C15–C26) lassen sich auf das Magenkarzinom zurückführen, auch wenn hier ebenfalls ein Rückgang der Fälle zwischen 2010 (897 Fälle) und 2014 (727 Fälle) um 18,95 % zu beobachten ist. 37 % der betroffenen Frauen und 26 % der Männer erhalten eine Erwerbsunfähigkeitsrente vor dem 50. Lebensjahr.

Tab. 7.2: Bösartige Neubildung des Magens (ICD C16).

ICD-Code	C16
Behandlungsfälle Krankenhaus	45.646
Krankenhausverweildauer	9,8 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	446.858
Sterbefälle	9.231
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner (2014)*	7,7 (w) 15,3 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland (2014)**	32.549
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	3.974
Arbeitsunfähigkeitstage	388.073
Fälle stationärer Rehabilitation	3.984
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	727
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	54,41 Jahre (m) 52,77 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Inzidenz vom Robert Koch Institut, ** 5-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut

Abb. 7.9: Anzahl der Sterbefälle des Magenkarzinoms (C 16; eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt [3]).

Abb. 7.10: Krankheitskosten Magenkarzinom in Mio. € nach verschiedenen Leistungsbereichen für das Jahr 2008 (eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt [6]).

Krankheitskosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte keine Studie identifiziert werden, die Krankheitskosten des Magenkarzinoms berechnet. Aufgrund dessen wird auf die Ergebnisse der Krankheitskostenstatistik des statistischen Bundesamts von 2008 zurückgegriffen [6]. Danach verursachte das Magenkarzinom 2008 Kosten in Höhe von 513 Mio. €, davon waren 71 % stationäre und teilstationären Leistungen (Abb. 7.10).

Durch das Magenkarzinom entstanden 14,58 % der Gesamtkosten, die durch bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane (ICD C15–C26) verursacht wurden.

Aufgrund der geringen Aktualität der Daten lassen sich keine abschließenden Schlussfolgerungen zu den gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Erkrankung treffen.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 04.03.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [3] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 12.03.2019.
- [4] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [5] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [6] Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland: Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. www.gbe-bund.de. Zugriff: 28.07.2016.

7.3 Hepatozelluläres Karzinom

7.3.1 Medizinische Übersicht

Ruben Plentz, Nisar P. Malek

Definition

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der fünfthäufigste Tumor, die dritthäufigste krebisbedingte Todesursache und die HCC-Inzidenz ist weiterhin steigend [1]. Patienten mit HCC haben häufig erst spät Symptome (40 %) und daher ein reduziertes Fünf-Jahresüberleben [2]. Verschiedene internationale HCC-Stagingsysteme (z. B. Okuda, CLIP, BCLC) berücksichtigen Tumorgröße, Tumorausbreitung, Leberfunktion und Allgemeinzustand der Patienten [3].

Pathogenese

Das HCC entsteht mehrheitlich auf dem Boden einer Leberzirrhose (LZ), ganz unabhängig ihrer viralen, toxischen, metabolischen, genetischen oder autoimmunen Ätiologie [1,2,4]. Aber auch Patienten ohne LZ vor allem mit einer chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion, oder einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis (NAFLD) gehören zur Hochrisikogruppe. Häufige HCC-Risikofaktoren in Deutschland sind: Hepatitis-C-Virusinfektion, Alkohol und NAFLD [4].

Diagnostik

Zur Früherkennung wird empfohlen, bei Patienten mit LZ, NAFLD und/oder chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion (auch ohne LZ) alle sechs Monate eine native Abdomensonographie durchzuführen [4]. Die Bestimmung des Tumormarkers alpha-Fetoproteins (AFP) kann zusätzlich erfolgen, ist aber zur alleinigen Diagnostik nicht etabliert [4,5]. Eine bildmorphologische Charakterisierung des HCC mittels Kontrastmittelsonographie (CEUS), Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem Nachweis eines typischen HCC-Perfusionsverhaltens. Alle Untersuchungen sind prinzipiell gleichwertig einsetzbar und müssen unter Berücksichtigung von Vorbildern, Patientendaten (z. B. Fettleber) und Therapieplanung individuell eingesetzt werden. Die MRT erlaubt dabei aufgrund der sehr guten Gewebecharakterisierung eine differenzierte Diagnosemöglichkeit von kleinen HCC-suspekten Herden. Bei Leberrundherden kleiner 2 cm erreicht die gezielte Feinnadelbiopsie bzw. Histologie die höchste Spezifität. Die Typisierung des HCC soll nach der neusten WHO-Klassifikation erfolgen [6]. Für die extrahepatische Ausbreitungsdiagnostik wird ein Thorax-CT empfohlen. Es gelten die RECIST- und die EASL-Klassifikationen zur Bewertung des Therapieansprechens insbesondere nach den lokoregionären Verfahren (s. u.) [7,8].

Therapie

Alle Patienten mit HCC sollten in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden. Resektion und Transplantation stellen die einzige kurative Therapie dar. Für die Transplantation müssen die „Mailand-Kriterien“ (ein Herd < 5 cm, maximal 3 Herde < 3 cm) eingehalten werden [5,9]. Lokoregionäre Therapien, wie Radiofrequenztherapie (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) und/oder selektive interne Radiotherapie (SIRT) stehen auch zum Bridging zur Verfügung [4]. Patienten mit inoperablem HCC im Stadium CHILD A/B (7 Punkte) können in der Erstlinientherapie mit den Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib oder Lenvantinib erfolgen. Nach Tumorprogression unter Sorafenib können die Patienten in der Zweitlinie mit Regorafenib oder Cabozantinib behandelt werden. Off-Label-Therapien können in Deutschland für Ramucirumab (AFP ≥ 400 ng/ml) und Immuntherapien (Nivolumab, Pembrolizumab) beantragt werden [1,4,10,11].

Offene Fragen

Trotz zunehmender Therapiemöglichkeiten fehlen Biomarker zur personalisierten Therapiesteuerung. Der „richtige systemische Therapiealgorithmus“ bleibt daher noch ungeklärt. Außerdem werden derzeit in klinischen Phase-I–III-Studien immuntherapeutische Kombinationstherapien untersucht. Der Einsatz und die Kombination von Tyrosinkinaseinhibitoren und Checkpointinhibitoren mit lokoregionären Therapien sowie deren Stellenwert in der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie müssen noch weiter analysiert werden.

Literatur

- [1] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132:2557-76.
- [2] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362:1907-17.
- [3] Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: assessment of eleven staging systems. *J Hepatol*. 2016;64:601-8.
- [4] Greten TF, Malek NP, Schmidt S, et al. Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol*. 2013;51:1269-326.
- [5] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020-2.
- [6] Wittekind C, Meyer HJ, Hrsg. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
- [7] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
- [8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52-60.
- [9] Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1001-7.

- [10] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
- [11] Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: latest advances. *Cancers.* 2018;10(11).

7.3.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC, Leberzellkarzinom), nimmt einen Anteil von 7,69 % aller Karzinome der Verdauungsorgane ein [1]. Zwischen 1999 und 2014 ist die Inzidenz um 53,17 % (von 5.930 Fällen auf 9.083 Fälle) deutlich angestiegen. Ähnlich wie bei den anderen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane erkranken auch hier häufiger Männer (2014: 70,18 %) als Frauen (2014: 29,82 %) (Abb. 7.11).

Während bei den Männern zwischen 1999 und 2014 die Inzidenz um 68 % angestiegen ist, blieb die der Frauen über die Jahre weitgehend konstant. Bei der Betrachtung der Inzidenz nach verschiedenen Altersverteilungen zeigt sich mit Abstand die höchste Inzidenz im Alter zwischen 70 und 74 Jahren bei den Männern (Abb. 7.12). Bei den Frauen ist der Verlauf nicht ganz so stark. Zwar befindet sich die höchste Inzidenz zwischen 70 und 79 Jahren, allerdings fällt der Verlauf in den folgenden Altersklassen nicht so stark ab wie bei den Männern.

Neben der Inzidenz liefern die Daten des epidemiologischen Krebsregisters Informationen zur Prävalenz. Die Fünf-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2014 bei 11.448 Fällen und verzeichnete damit allein zwischen 2004 und 2014 einen Anstieg um 30 %.

Abb. 7.11: Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (ICD C22) pro 100.000 Einwohner (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Abb. 7.12: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des hepatozellulären Karzinoms (ICD C22) 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 30.073 Fälle stationär aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms behandelt [2].

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Ähnlich wie die Inzidenz haben auch die Sterbefälle im Verlauf der Jahre zugenommen. Im Jahr 2016 sind insgesamt 8.036 Personen an einem HCC gestorben (Tab. 7.3).

Bei einem direkten Vergleich zwischen Inzidenz und den Sterbefällen wird eine kurze Überlebenszeit deutlich (Abb. 7.13). Insgesamt versterben in einem Jahr fast so viele Personen wie neu Erkrankte hinzukommen. Die altersstandardisierte Überlebensrate liegt für das Ein-Jahres-Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts zwischen 42 und 43 %. Nach fünf Jahren fällt die Überlebensrate sogar auf 12–13 % ab [1].

Die Arbeitsunfähigkeitsfälle sind gemessen an der Inzidenz eher gering, da die Erkrankung meist Patienten jenseits der Berufstätigkeit betrifft [3]. Insgesamt konnten im Jahr 2016 1.487 Arbeitsunfähigkeitsfälle mit durchschnittlich 84,7 Tagen berechnet werden. Aufgrund der höheren Inzidenz bei den Männern weisen diese auch hier eine höhere Anzahl an Arbeitsunfähigkeitsfällen auf. Ebenfalls eher gering ist die Anzahl an Rentenzugängen aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit [4]. Insgesamt erhielt

Tab. 7.3: Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD C22).

ICD-Code	C22
Behandlungsfälle Krankenhaus	30.073
Krankenhausverweildauer	7,9 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	237.872
Sterbefälle	8.036
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner 2014*	3,5 (w) 10,4 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland 2014**	11.448
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	1.487
Arbeitsunfähigkeitstage	125.942
Fälle stationärer Rehabilitation	1.086
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 2015	288
durchschnittliches Berentungsalter 2015	55,87 Jahre (m) 53,15 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Inzidenz vom Robert Koch Institut 2014, ** Fünf-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut 2014

Abb. 7.13: Vergleich zwischen absoluter Inzidenz und Mortalität des hepatozellulären Karzinoms (ICD C22) zwischen den Jahren 1999 und 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

ten 288 Personen (184 Männer, 104 Frauen) aufgrund eines HCC eine entsprechende Rente. Zudem lässt sich keine große Veränderung bei den Erwerbsunfähigkeitsraten zwischen 2010 und 2014 aufzeigen.

Krankheitskosten

Für die Leberkrebserkrankungen liegen keine Krankheitskostenstudien vor. Auch das Statistische Bundesamt gibt keine Daten für die Erkrankung an. Folglich können an dieser Stelle für das hepatozelluläre Karzinom keine Aussagen zu gesundheitsökonomischen Auswirkungen getroffen werden, die aber aufgrund der steigenden Inzidenz und des sehr kurzen Überlebens dieser Erkrankung von großem Interesse wären. Deshalb ist hier dringender Forschungsbedarf zu sehen. Neben den reinen Krankheitskosten aus Perspektive der Sozialversicherungen sollte grundsätzlich immer auch eine Analyse der gesellschaftlichen Perspektive berücksichtigt werden, da die Belastung der Angehörigen bei Krebserkrankten durch zusätzliche Pflegezeiten zu weiteren finanziellen Belastungen des Systems führt.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriffen: 04.03.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019
- [3] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [4] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.

7.4 Pankreaskarzinom

7.4.1 Medizinische Übersicht

Thomas Seufferlein

In Deutschland gibt es seit 2007 eine S3-Leitlinie, die das gesamte Spektrum der Pathogenese, Risikofaktoren, Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms (kurativ intendiert, palliativ, supportiv) umfasst und von der DGVS als federführende Fachgesellschaft koordiniert wird. Die Leitlinie wird regelmäßig aktualisiert und ist Grundlage der Zertifizierungskriterien für Pankreaskarzinomzentren der Deutschen Krebsgesellschaft [1].

Definition

Über 95 % der Tumoren des exokrinen Pankreas sind duktale Adenokarzinome. Zystische Tumoren machen etwa 1 % der Pankreaskarzinome aus. Zu letzteren zählen u. a. die muzinös-zystischen Neoplasien und intraduktale, papillär-muzinöse Neoplasien (IPMNs).

Pathogenese

Anhand morphologischer Kriterien wurde ein Progressionsmodell des duktales Pankreaskarzinoms mit Vorläuferläsionen, den sog. pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIns), entwickelt. Dieses Modell beinhaltet auch die Anhäufung von für das Pankreaskarzinom typischen genetischen Veränderungen (u. a. aktivierende K-ras-Mutationen, inaktivierende Mutationen in DPC4/Smad4, p53, CDKN2, BRCA2). Neben diesem graduellen Modell der Pankreaskarzinogenese gibt es aber auch hoch-aggressive Tumoren, die sehr schnell entstehen, da genetische Veränderungen nicht sequenziell, sondern wahrscheinlich gleichzeitig auftreten.

Früherkennungssymptome

Es gibt keine effektiven Verfahren zur Früherkennung oder zum Screening der Normalbevölkerung. Die CA19-9-Bestimmung eignet sich nicht als Screeningverfahren. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf. Ein wesentlicher prognosebestimmender Faktor beim Pankreaskarzinom ist das Fehlen typischer Frühsymptome. Die meist unspezifischen Symptome treten in der Regel erst bei fortgeschrittener Erkrankung auf und äußern sich u. a. in Oberbauch- und Rückenschmerzen oder bei Gallengangs-obstruktion durch einen schmerzlosen Ikterus.

Diagnostik

Der Verdacht auf eine Raumforderung im Pankreas/Pankreaskarzinom wird oft erstmals im Rahmen einer Oberbauchsonographie geäußert. Zur Bestätigung sowie ggf. zur genauen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. der Resektabilität erfolgt in der Regel eine Multidetektor-Dünnschichtcomputertomographie (MD-CT) mit biphasischem Kontrastmittelprotokoll oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Darstellung des Gangsystems von Galle und Pankreas (MRCP). MRCP, MD-CT und MRT ermöglichen auch eine Beurteilung der systemischen Tumorausbreitung (Staging) und werden ggf. durch weitere Schnittbildverfahren (Thorax-CT) ergänzt. Die Endosonographie eignet sich besonders zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung. Bei Aszites oder massiv erhöhten CA19-9-Werten kann zur Beurteilung einer möglichen Peritonealkarzinose eine Staging-Laparotomie durchgeführt werden.

Eine endosonographisch gesteuerte Biopsie zur Histologiegewinnung bei unklarer Raumforderung im Pankreas wird nur empfohlen, wenn sich durch das Ergebnis das therapeutische Vorgehen ändert. Vor Beginn einer palliativen Therapie ist die bioptische Diagnosesicherung für die Therapieplanung unbedingt notwendig.

Therapie

Chirurgische Therapie: Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Verfahren. Alle potenziell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderungen im Pankreas sollten daher reseziert werden mit dem Ziel der R0-Resektion in allen Ebenen. Im Gegensatz zu Komorbidität ist das Alter eines Patienten kein Ausschlusskriterium für eine Operation. Mehrere Institutionen haben Kriterien zur Beurteilung der Resektabilität anhand der Bildgebung festgelegt. Bei – auch intraoperativem – Nachweis von Fernmetastasen (z. B. Organmetastasen, Peritonealkarzinose) sollte eine Resektion mangels Prognoseverbesserung unterbleiben.

Um die perioperative Morbidität zu senken, sollte eine präoperative Galleableitung bei Cholestase mittels Stents nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt oder die Operation nicht zeitnah erfolgen kann. Für die pathologische Aufarbeitung bzw. Beurteilung des Operationspräparats wurden in der Leitlinie klare Festlegungen getroffen. So sollte das Resektat mittels Tuschemarkierung aller Resektionsränder aufgearbeitet werden, um den R-Status an allen Absetzungsrändern eindeutig beurteilen zu können.

Adjuvante Therapie: Nach einer R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms wird in der Regel in den Tumorstadien UICC-Stadien I–III und bei einem guten Allgemeinzustand (Performance-Status ECOG 0–2) eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5-FU ohne Altersbeschränkung für sechs Monate durchgeführt. Hierdurch wird die Fünf-Jahres-Überlebensrate (5-J-ÜLR) der Patienten nach kurativ intendierter Resektion von 9 % auf etwa 20 % angehoben. Die komplette Durchführung der adjuvanten Chemotherapie hat wahrscheinlich größere prognostische Bedeutung als ein früher postoperativer Beginn. Eine neue Studie zeigt in einer frühen Auswertung eine signifikante Verbesserung des Überlebens durch ein modifiziertes FOLFIRINOX-Schema im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie bei allerdings auch deutlich höherer Toxizität. Eine Studie zu einer weiteren adjuvanten Kombinationstherapie (Gemitabin plus nab-Paclitaxel) konnte keine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts, krankheitsfreies Überleben nach 18 Monaten, im Vergleich zu Gemcitabin zeigen.

Bei R1-Resektionen sollte analog zur adjuvanten Situation eine additive Chemotherapie durchgeführt werden. Außerhalb von Studien gibt es aktuell keine Indikation für eine adjuvante Radiochemotherapie.

Neoadjuvante Therapie: Bei anderen Tumorentitäten wie z. B. dem Magenkarzinom konnte durch multimodale Therapieansätze mit neoadjuvanter oder perioperativer Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des Überlebens der Patienten erzielt werden. Analoge Ansätze werden aktuell beim Pankreaskarzinom in Studien verfolgt. Erste Ergebnisse aus Phase III Studien sind vielversprechend.

Palliative Therapie: Beim metastasierten und beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom besteht die Indikation für eine palliative Chemotherapie, die sofort nach Sicherung der Diagnose begonnen werden sollte. Bei Patienten

in schlechtem Allgemeinzustand (ECOG > 2) ist allerdings der Nutzen einer Chemotherapie fraglich. Zur Therapie stehen unterschiedliche Chemotherapeutika und -kombinationen zur Verfügung, die in unterschiedlichen Therapielinien eingesetzt werden (Gemcitabin, Gemcitabin plus nab-Paclitaxel, FOLFIRINOX, 5-FU plus nanoliposomales Irinotecan). Damit ist seit kurzem auch beim Pankreaskarzinom eine differenzierte Therapie entsprechend Tumorsituation, Voraussetzungen beim Patienten, aber auch Wünsche des Patienten in gewissem Umfang möglich. Neue erfolgversprechende Therapiekonzepte basieren vor allem auf tumorspezifischen Eigenschaften, wie z. B. Mutationen im BRCA1- oder -2 Gen, Mikrosatelliteninstabilität oder Genfusionen. Allerdings finden sich diese Merkmale nur bei kleinen Subgruppen von Tumoren (<5 %), sodass der Screeningaufwand hoch, der therapeutische Einsatz eher selten ist.

Offene Fragen

- Die Identifikation und Etablierung von effektiven Früherkennungs- und Screeningverfahren. Ob hierbei „liquid biopsies“, d. h. blutbasierte Analytik (z. B. Tumor-DNA, miRNA, Zytokine, Metabolite), eine Rolle spielen werden, ist Gegenstand intensiver Forschung.
- Weiterentwicklung der molekularen Diagnostik und Etablierung von prädiktiven Biomarkern für neoadjuvante, adjuvante und palliative Therapiekonzepte basierend auf molekularer Analytik von Tumorgewebe oder zirkulierender Tumor-DNA. Damit könnten unnötig aggressive Therapien vermieden, für geeignete Patienten aber optimale Therapiekonzepte entwickelt werden.

Literatur

- [1] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-010OL. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. Zugriff: 15.06.2019

7.4.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

An einem Pankreaskarzinom (Bauchspeicheldrüsenkrebs) erkrankten im Jahr 2014 insgesamt 17.127 Personen. Dies entspricht einem Anteil von 14,5 % aller malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane. Insgesamt sind 13,9 Männer und 10,4 Frauen pro 100.000 Einwohner jährlich betroffen. Die Analyse der Daten zwischen 1995 und 2014 zeigt, dass die Inzidenz pro 100.000 Einwohner steigt (Abb. 7.14).

Abb. 7.14: Inzidenz des Pankreaskarzinoms pro 100.000 Einwohner (ICD C25; eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Abb. 7.15: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Pankreaskarzinoms (ICD C25) 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Die Altersverteilung zeigt bei beiden Geschlechtern die höchste Inzidenz zwischen 75 und 79 Jahren. Während die Inzidenz bei den Männern ab dem 75 Lebensjahr deutlich abflacht, bleibt diese bei den Frauen verhältnismäßig konstant (Abb. 7.15). Die Jahresprävalenz im Jahr 2014 lag bei 8.287 Fällen [1].

Aufgrund des Pankreaskarzinoms wurden im Jahr 2017 insgesamt 52.424 Fälle stationär behandelt [2].

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Insgesamt starben im Jahr 2016 18.052 Personen an einem Pankreaskarzinom (Tab. 7.4).

Sowohl die Mortalität als auch die Inzidenz ist seit 1999 kontinuierlich gestiegen (Abb. 7.16). Des Weiteren nehmen die Sterbefälle aufgrund eines Pankreaskarzinoms einen Anteil von 24,33 % an allen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane ein. Die meisten Männer sterben im Alter zwischen 75 und 79 Jahren, wohingegen die meisten Frauen im Alter von über 84 Jahren an dieser Diagnose versterben.

Die Überlebensrate für das Pankreaskarzinom ist insgesamt sehr schlecht [1]. Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt bei den Frauen 39 % und bei den Männern 35 %. Nach fünf Jahren fällt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 12 % bei den Frauen und 9 % bei den Männern.

Insgesamt konnten 2.687 Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund eines Pankreaskarzinoms im Jahr 2016 identifiziert werden. Diese Fälle verursachten 322.585 Arbeitsunfä-

Tab. 7.4: Bösartige Neubildung des Pankreas (ICD C25).

ICD-Code	C25
Behandlungsfälle Krankenhaus	52.424
Krankenhausverweildauer	9,8 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	511.972
Sterbefälle 2016	18.052
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner 2014*	10,4 (w) 13,9 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland 2014**	17.668
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	2.687
Arbeitsunfähigkeitstage	322.585
Fälle stationärer Rehabilitation	2.688
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 2015	791
durchschnittliches Berentungsalter 2015	54,98 Jahre (m) 54,22 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Inzidenz vom Robert Koch Institut 2014; ** Fünf-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut 2014

Abb. 7.16: Vergleich zwischen absoluten, inzidenten Fällen und Mortalität des Pankreaskarzinoms (ICD C25) zwischen den Jahren 1999 und 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

higkeitstage [3]. Frauen haben dabei zwar weniger Arbeitsunfähigkeitsfälle (1.120 zu 1.567 bei Männern), dafür sind sie im Durchschnitt mit insgesamt 124,96 Tagen je Fall acht Tage länger arbeitsunfähig als Männer.

Neben der hohen Anzahl an Arbeitsunfähigkeitsfällen konnten im Jahr 2015 791 Rentenzugänge aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit ermittelt werden [4].

Krankheitskosten

Tittelbach-Helmrich et al. [5] ermitteln die stationären Kosten für die Patientengruppe, die eine Pankreaskopfresektion erhält. Die Autoren vergleichen die Kosten bei 36 Patienten mit Komplikationen und ohne Komplikationen nach einer Pankreaskopfresektion. Im Durchschnitt entstehen Kosten in Höhe von 10.015 € für die Gruppe ohne Komplikationen und 15.339 € für die Gruppe mit Komplikationen. Der Großteil der Kosten (64 %) wird durch die Operation selbst verursacht und beträgt 6.432 € für Patienten ohne und 7.608 € für Patienten mit Komplikationen. Die Kosten für die Intensivstation steigen durch die aufgetretenen Komplikationen von vorher 22 % auf 34 % an. Aufgrund der unterschiedlichen Verläufe variieren die Kosten für Patienten mit Komplikationen zwischen 10.441 € und 33.217 €.

Neben Tittelbach-Helmrich et al. analysieren Müller-Nordhorn et al. [6] die Krankheitskosten von Patienten mit Pankreaskarzinomen. Insgesamt werden 57 Patienten zwischen Dezember 2000 und Februar 2001, die an der Charité in Berlin aufgrund eines Pankreaskarzinoms erstmalig vorstellig waren, eingeschlossen. Insgesamt über-

leben die Patienten im Durchschnitt 10,9 Monate. Dabei entstehen pro Monat Kosten in Höhe von 4.075 € pro Patient aus Perspektive der Gesellschaft, wobei die direkten Kosten mit 90 % verglichen mit den indirekten Kosten (10 %) den größten Anteil einnehmen. Die direkten Kosten lagen bei 3.653 € pro Monat. Dabei waren 86 % auf die Behandlung im Krankenhaus und Rehabilitation zurückzuführen.

Die aufgezeigten Studien bestätigen die hohen Kosten aufgrund des Pankreaskarzinoms, besonders im stationären Bereich. Insbesondere die Ergebnisse von Tittelbach-Helmrich et al. [5] zeigen speziell für die durchgeführten Operationen einen hohen Ressourcenverbrauch. Neben dem stationären Bereich verursachen auch andere Leistungsbereiche hohe Kosten, die allerdings nur einen Erhebungszeitraum berücksichtigen, der bereits 15 Jahre zurück liegt.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 04.03.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [3] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [4] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [5] Tittelbach-Helmrich D, Abegg L, Wellner U, et al. Insurance costs in pancreatic surgery: does the pecuniary aspect indicate formation of centers? *Chirurg*. 2011;82:154-9.
- [6] Muller-Nordhorn J, Bruggenjürgen B, Bohmig M, et al. Direct and indirect costs in a prospective cohort of patients with pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:405-15.

7.5 Ösophaguskarzinom

7.5.1 Medizinische Übersicht

Rainer Porschen

Definition

Das Ösophaguskarzinom wird in die histologischen Untergruppen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom unterteilt. In der aktuellen UICC-Klassifikation wird als Ösophaguskarzinom auch ein Tumor bezeichnet, dessen Zentrum in einem Abstand von 5 cm vom ösophagogastralen Übergang liegt und das in den ösophagogastralen Übergang hineinreicht. Von der Lokalisation her unterscheidet man:

- das zervikal gelegene Ösophaguskarzinom
- das intrathorakal gelegene Ösophaguskarzinom im oberen, mittleren und unteren Drittel

- die Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG = adenocarcinoma of esophagogastric junction)

Die AEG-Tumoren werden entsprechend einem Vorschlag von Siewert in den Typ I (distaler Ösophagus: 1–5 cm oberhalb der Z-Linie), Typ 2 (eigentliche Kardiaregion: 1 cm oberhalb bis 2 cm unterhalb der Z-Linie) und den Typ 3 (subkardiale Lokalisation: 2 cm unterhalb) unterteilt.

Risikofaktoren

Das Ösophaguskarzinom ist weltweit die achthäufigste Tumorerkrankung (Inzidenz 2012: 398.000 SCC; 52.000 AC) [1]. Eine hohe Inzidenz besteht vom Nahen Osten bis nach Nordostchina, aber auch in den südlichen afrikanischen Ländern, in Brasilien und in Argentinien. In den westlichen Industriestaaten steigt die Inzidenz des Adenokarzinoms deutlich an, der Prozentsatz der AC an den Ösophaguskarzinomen liegt dort bei ungefähr 60 %. Die Adeno- und Plattenepithelkarzinome besitzen unterschiedliche Risikofaktoren, die in Tab. 7.5 aufgeführt sind [1]: Während Plattenepithelkarzinome besonders häufig mit Rauchen und Alkohol assoziiert sind, spielen beim Adenokarzinom Reflux und ein dadurch bedingter Schleimhautumbau in der unteren Speiseröhre (Barrett-Ösophagus) eine wesentliche Rolle.

Tab. 7.5: Risikofaktoren für das Plattenepithel- und das Adenokarzinom des Ösophagus.

Risikofaktor	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
Rauchen	+++	++
Alkohol	+++	–
Barrett-Ösophagus	–	++++
gastroösophagealer Reflux	–	+++
Übergewicht	–	++
schlechter sozioökonomischer Status	++	–
Z. n. Verätzung der Speiseröhre	++++	
synchrone/metachrone Kopf-Hals-Tumoren	++++	
Z. n. Mediastinalbestrahlung	+++	+++
Tylosis palmaris et plantaris	+++	–
Achalasie	++	+

Diagnostik und Staging

Frühe Stadien des Ösophaguskarzinoms sind meist symptomlos und werden meist zufällig oder im Rahmen von Überwachungsprogrammen entdeckt. In fortgeschrittenen Stadien ist das Leitsymptom eine Dysphagie, die daher stets zeitnah durch eine Ösophagogastrroduodenoskopie abgeklärt werden muss [1]. Die Staginguntersuchungen umfassen:

- abdominale und zervikale Sonographie
- orale Endosonographie
- Hals-/Thorax-/Abdomen-CT
- Bronchoskopie bei anatomischer Lagebeziehung zum Tracheobronchialsystem
- bei V. a. eine ösophagotracheale Fistel eine Röntgen-Kontrastmittel-Schluck-Untersuchung

Die Durchführung einer FDG-PET zur Primärdiagnostik oder zur Responsebeurteilung nach Chemotherapie oder Radiochemotherapie stellt kein Standardverfahren dar und bleibt somit individuellen Fragestellungen vorbehalten. Aufgrund der oft vorhandenen Komorbiditäten bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sind auch funktionelle Staginguntersuchungen (Echokardiographie, Lungenfunktion, Leberfunktion, Ernährungszustand) erforderlich, um mit Hilfe dieses Risikoassessments eine Entscheidung über die Therapie durchführen zu können.

Kurative Therapie

In Abhängigkeit von Tumortyp und Tumorstadium reichen die Behandlungsmöglichkeiten von endoskopischen Eingriffen bis zu komplexen multimodalen Therapiekonzepten.

Hochgradige intraepitheliale Neoplasien oder Frühkarzinome können endoskopisch therapiert werden. Die endoskopische Therapie setzt jedoch eine subtile endoskopische Inspektion mit einer hochauflösenden Videoendoskopie voraus. Diese umfasst zusätzlich die Chromoendoskopie – bei Barrett-Neoplasien mit Essigsäure, bei Plattenepithelneoplasien mit Lugol'scher Lösung. Neben der endoskopischen Resektion des Tumors wird die restliche nicht-neoplastische Barrett-Schleimhaut thermisch ablatiert.

Bei Plattenepithelkarzinomen beschränkt sich die endoskopische Therapie auf die oberflächlichen mukosalen Stadien wegen des frühzeitigeren Risikos einer Lymphknotenmetastasierung.

Das Ziel der chirurgischen Resektion beim Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom ist die vollständige Entfernung des Tumors und der regionären Lymphknoten. Sowohl die Ösophagektomie als auch die Rekonstruktion des Ösophagus können minimalinvasiv oder in Kombination mit offenen Verfahren ausgeführt werden. Therapiekonzepte können aufgrund der häufig vorliegenden Begleiterkrankungen limitiert sein.

Multimodale Therapieansätze

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie der Erfolg der Operation verbessert werden kann.

Eine aktuelle Metanalyse [2] zeigt, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie das Gesamtüberleben um 22 % verbesserte. Dies entspricht einem absoluten Überlebenszuwachs von 8,7 % innerhalb von zwei Jahren. Die Effekte einer präoperativen Radiochemotherapie waren vergleichbar für das Plattenepithelkarzinom (HR 0,80) und das Adenokarzinom (HR 0,75). Eine neoadjuvante Chemotherapie reduzierte die Mortalität um 23 % (HR 0,87). Dabei war der Effekt nur signifikant für das Adenokarzinom. Zwei Studien verglichen eine präoperative Radiochemotherapie mit einer Chemotherapie. Hierbei ergab sich ein Trend zugunsten der neoadjuvanten Radiochemotherapie, der allerdings nicht signifikant war (HR 0,88; $p = 0,07$). In dieser Metaanalyse wurde die postoperative Mortalität durch die neoadjuvante Vorbehandlung nicht erhöht.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die perioperative Radiochemotherapie bei knapp einem Drittel der Patienten bereits zu einer vollständigen pathohistologischen Remission führt, wobei der Effekt für das Plattenepithelkarzinom stärker ausgeprägt ist als für das Adenokarzinom [2–5].

Aufgrund der Datenlage empfiehlt die deutsche Leitlinie ein differenziertes Vorgehen bei beiden Karzinomen [1]. Die Entscheidung, welches multimodale Therapiekonzept für den einzelnen Patienten gewählt wird, sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz fallen.

Bei Patienten mit einem resektablen Plattenepithelkarzinom des intrathorakalen Ösophagus der Kategorie cT3/cT4 wird die definitive Radiochemotherapie als Alternative zur chirurgischen Resektion angesehen [1]. Das Problem bei diesem Therapieansatz mit definitiver Radiochemotherapie liegt jedoch darin, dass momentan keine bildgebende Methode existiert, die ein Ansprechen auf eine Radiochemotherapie zuverlässig beurteilen bzw. voraussagen lässt. Die in den Studien zu beobachtende geringere lokale Tumorfreiheit bedeutet, dass bei Nicht-Ansprechen auf bzw. bei Auftreten eines Rezidivs nach Durchführung einer Radiochemotherapie auch diskutiert werden muss, ob eine Operation – sogenannte Salvage-Operation – durchgeführt werden kann.

Palliative Therapie

Im Vergleich zu einer Strahlentherapie bringt die Stentimplantation eine raschere Symptomverbesserung bei einer tumorbedingten Stenose und stellt somit die Methode der Wahl dar. Besonders beim Nachweis einer tracheoösophagealen Fistel ist die Implantation eines ummantelten Stents die Standardtherapie. Additive Verfahren, wie Chemotherapie oder Radiotherapie, müssen besonders bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom die meist vorhandenen Komorbiditäten berücksichtigen.

Die Datenlage zur Effektivität einer palliativen Chemotherapie ist gering. Ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität [1].

Für Adenokarzinome des Ösophagus können in Analogie die chemotherapeutischen Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ [6] herangezogen werden. Vor dem Einsatz einer Chemotherapie sollte der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine zusätzliche Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden. Standard ist ansonsten eine systemische platin-/fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie. Neben den platinbasierten Therapieschemata kommen neuerdings taxanbasierte Behandlungsprotokolle in Frage [1].

Offene Fragen

- Klärung des Stellenwerts spezieller PET-Verfahren zur Primärdiagnostik oder zur Erfolgsbeurteilung einer Chemotherapie oder Radiochemotherapie.
- Evaluierung klinischer oder molekularbiologischer Risikoparameter zur Identifizierung von Risikopatienten mit Barrett-Ösophagus.
- Identifizierung klinischer, bildgebender oder molekularbiologischer Marker, zur Stratifizierung der Patienten mit lokoregional begrenztem Ösophaguskarzinom, die alternativ zur Operation mit einer definitiven Radiochemotherapie behandelt werden können.

Literatur

- [1] Porschen R, Buck A, Fischbach W, et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Langversion 1.0 – September 2015, AWMF-Registernummer: 021/0230L). *Z Gastroenterol.* 2015;53:1291-350.
- [2] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The Lancet Oncology.* 2011;12(7):681-92.
- [3] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
- [4] Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD008107.
- [5] van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
- [6] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032–009-OL). *Z Gastroenterol.* 2011;461:531.

7.5.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das Ösophaguskarzinom (Speiseröhrenkrebs) nimmt mit einer Inzidenz von 11,5 Fällen pro 100.000 Einwohner einen Anteil von 5,9% an den malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane ein. Insbesondere Männer sind mit einer Inzidenz von 9,3 Fällen pro 100.000 Einwohner (Frauen: 2,2 Fälle pro 100.000) von dieser Krebsform betroffen (Abb. 7.17).

Wie der Abb. 7.18 entnommen werden kann, liegt die höchste Anzahl inzidenter Fälle im Alter zwischen 70 und 74 Jahren (Männer: 1.012 Fälle, Frauen: 255 Fälle). Die Prävalenz im Jahr 2014 lag bei 4.575 Fällen in Deutschland.

Bösartige Neubildungen des Ösophagus haben im Jahr 2017 zu 29.900 stationären Behandlungsfällen geführt [2].

Abb. 7.17: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms pro 100.000 Einwohner (ICD C15; eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Abb. 7.18: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Ösophaguskarzinoms (ICD C15) Jahr 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Im Jahr 2016 starben 5.679 Personen an einem Ösophaguskarzinom (4.434 Männer, 1.245 Frauen) (Tab. 7.6) [3]. Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt für das Ösophaguskarzinom 47 % bei beiden Geschlechtern. Nach fünf Jahren fällt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 17 % (m) und 20 % (w).

Im Jahr 2016 wurden 2.331 Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund eines Ösophaguskarzinoms gezählt [4]. Diese Fälle verursachten durchschnittlich 102 Arbeitsunfähigkeitstage. Neben den Arbeitsunfähigkeitstagen wurden im Jahr 2015 insgesamt 490 Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit bewilligt [5]. Dabei ist die Zahl zwischen 2010 und 2015 von 556 Fällen auf 490 gesunken.

Krankheitskosten

Anhand der systematischen Literaturrecherche konnte für das Ösophaguskarzinom keine Krankheitskostenstudie identifiziert werden. Wie auch beim Leberkrebs stellt auch das Statistische Bundesamt im Rahmen der Krankheitskostenstatistik keine Ergebnisse für das Ösophaguskarzinom zur Verfügung. Folglich ist auch für diese maligne Erkrankungsform hoher Forschungsbedarf zu sehen.

Tab. 7.6: Bösartige Neubildung des Ösophagus (ICD C15).

ICD-Code	C15
Behandlungsfälle Krankenhaus	29.900
Krankenhausverweildauer	8,9 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	265.425
Sterbefälle	5.679
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner 2014*	2,2 (w) 9,3 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland 2014**	11.590
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	2.331
Arbeitsunfähigkeitstage	237.606
Fälle stationärer Rehabilitation	2.117
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 2015	490
durchschnittliches Berentungsalter 2015	54,51 Jahre (m) 54,96 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Inzidenz vom Robert Koch Institut 2014, ** Fünf-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut 2014

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 04.03.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [3] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [4] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [5] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.

7.6 Neuroendokrine Tumoren

7.6.1 Medizinische Übersicht

Thomas M. Gress

Definition

Neuroendokrine Tumoren (NET) können u. a. in Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Bronchien, Hypophyse, Thymus oder Schilddrüse aus Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems entstehen. Wie ihre Ursprungszellen produzieren viele NET spezifische Hormone und werden als funktionell bezeichnet, wenn die Hormonfreisetzung ein typisches klinisches Syndrom verursacht (Tab. 7.7). Nicht-funktionelle NET dagegen führen zu keiner hormonassoziierten Symptomatik. Nach der WHO-Klassifikation von 2010 [1] wird heute von neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NEN) gesprochen, die in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren G1 und G2 (NET G1 und NET G2) und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome G3 (NEC G3) eingeteilt werden (Tab. 7.8). Handelt es sich bei den NEC G3 stets um maligne, schnell wachsende Neoplasien, können NET G1 und G2 klinisch einen benignen Verlauf zeigen (z. B. > 90 % der Insulinome) oder zu einem metastasierten Tumorleiden mit langsamer Wachstumsdynamik führen. Als weitere, in der bisherigen WHO-Klassifikation noch nicht enthaltene Subgruppe, haben sich in den letzten Jahren die gut differenzierten Neuroendokrinen Tumoren mit Proliferationsraten > 20 % (NET G3) herausgestellt. Diese verhalten sich nicht wie NECs, sondern eher wie rasch wachsende NET, sollten auch als solche therapiert werden, und haben bereits in die neue WHO-Klassifikation für pankreatische NEN Eingang gefunden [2] (Tab. 7.9).

Tab. 7.7: Klassifikation und Leitsymptome der häufigsten funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren (in Anlehnung an [20]).

Syndrom	Leitsymptome	verantwortliches Hormon	andere Hormone im Tumor	Malignität (%)	Primärtumorlokalisation	andere PT-Lokalisation
Insulinom	Hypoglykämiesymptome	(Pro-)Insulin	Glukagon, PP	5–10	Pankreas	sehr selten
Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)	Ulkusleiden, Diarrhö, Refluxsymptomatik	Gastrin	Insulin, PP, Glukagon, ACTH, Somatostatin, Chromogranin A	50–80	Pankreas/Duodenum	sehr selten Magen, Gallengang, Ovar

Tab. 7.7: (fortgesetzt) Klassifikation und Leitsymptome der häufigsten funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren (in Anlehnung an [20]).

Syndrom	Leitsymptome	verantwortliches Hormon	andere Hormone im Tumor	Malignität (%)	Primärtumork Lokalisation	andere PT-Lokalisation
Karzinoid-Syndrom	Flushs, Diarrhö, seltener Bronchokonstriktion, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz bei KHE	Serotonin	Tachykinine, Prostaglandine, Chromogranin A	100	Ileum/Jejunum/Colon ascendens	Pankreas (selten) Appendix (selten) Bronchus (selten) Magen (selten) Ovar (sehr selten)
Verner-Morrison-Syndrom (VIPom, pankreatische Cholera)	ausgeprägte Diarrhö, Symptome durch Hypokaliämie	VIP	PP, Glukagon, Somatostatin, Chromogranin A	75	Pankreas	selten: NN, Mediastinum, Lunge, bei Kindern auch neurogene Tumoren
Glukagonom-Syndrom	Erythema necrolyticans migrans, Diabetes, Gewichtsverlust	Glukagon	PP, Insulin, Somatostatin, Chromogranin A	80	Pankreas	selten
GHRHom/Akromegalie	Akromegaliasymptome	GHRH	Somatostatin, Gastrin, Insulin Chromogranin A	100	Pankreas	Bronchus
CRHom/ACTHom/Cushing-Syndrom	Cushing-Syndrom	CRH, ACTH	Gastrin, PP, Chromogranin A	> 90	Pankreas, Thymus	Bronchus

Verwendete Abkürzungen: ACTH, adrenokortikotropes Hormon; CRH, corticotrophin-releasing hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; KHE, Karzinoidherzerkrankung; NN, Nebenniere; PP, pankreatisches Polypeptid; PT, Primärtumor; VIP, vasoaktives intestinales Polypeptid.

Tab. 7.8: WHO-Klassifikation neuroendokriner Neoplasien (NEN).

WHO 2000	WHO 2010 [1]
1. hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (WDET)	1. neuroendokriner Tumor G1 (NET G1, ki67 $\leq$ 2 %)
2. hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (WDEC)	neuroendokriner Tumor G2 (NET G2, ki67 3–20 %)*
3. gering differenziertes (kleinzelliges) neuroendokrines Karzinom (PDEC)	2. (klein- oder großzelliges) neuroendokrines Karzinom G3 (NEC G3, ki67 > 20 %)
4. gemischt exokrines-endokrines Karzinom (MEEC)	3. gemischtes Adeno-/Neuroendokrines Karzinom (MANEC)
5. tumorähnliche Läsion (TLL)	4. hyperplastische und präneoplastische Läsionen

Tab. 7.9: Neue WHO-Klassifikation für neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (pNEN).

WHO 2017 für Pankreas-NEN [2]	Ki67-basierte Grading
1. gut differenzierter NET	
NET G1	Ki67 < 3 %
NET G2	Ki67 3–20 %
NET G3	Ki67 > 20 %
2. neuroendokrines Karzinom (NEC)	
großzelliges NEC	Ki67 > 20 %
kleinzelliges NEC	Ki67 > 20 %
3. Mischtumoren (mixed neuroendocrine – non neuroendocrine neoplasms)	
4. Vorläuferläsionen: hyperplastische und präneoplastische Läsionen	

Pathogenese

Die meisten GEP-NEN treten sporadisch auf, ein kleiner Teil kommt im Rahmen angeborener familiärer Syndrome wie der multiplen endokrinen Neoplasien Typ 1 (MEN-1), dem von-Hippel-Lindau-Syndrom, der Neurofibromatose Typ 1 oder der tuberösen Hirnsklerose vor.

Diagnostik

Labordiagnostik: Bei Verdacht auf ein bestimmtes Hormonsyndrom erfolgt zunächst die Sicherung des Syndroms durch eine spezifische Labordiagnostik. Der am besten

Abb. 7.19: Proliferationsmarker ki67 in histologischen Schnitten von pankreatischen NENs.

* bei Ki67 > 20 % NET G3. (a) Nur in einzelnen Zellen findet sich eine Positivität für Ki67 bei einem gut differenzierten NET G1 (Ki67 < 1 %). (b) Die Mehrzahl der Zellen zeigt eine Positivität für Ki67 bei neuroendokrinem Karzinom NEC G3 (Ki67 80 %).

etablierte Tumormarker ist Chromogranin A, welches mit Tumorlast und Prognose korreliert. Bei den schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen wird die neuronenspezifische Enolase als Marker verwendet.

Pathologie: Die Diagnose eines NET und dessen Differenzierungsgrad müssen histologisch gesichert werden. Der Nachweis der Marker Chromogranin A und/oder Synaptophysin sichert den neuroendokrinen Ursprung. Anhand des Proliferationsmarkers Ki67 erfolgt das Grading entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation (Tab. 7.7, Tab. 7.8, Abb. 7.19). Ergänzend erfolgt der Nachweis des Somatostatinrezeptors Typ 2 oder bestimmter Sekretionsprodukte (z. B. Gastrin, Glukagon).

Bildgebende Diagnostik

Endosonographie: Die Endosonographie des Pankreas ist zum Nachweis kleiner Primärtumoren oder zur Verlaufskontrolle kleiner Tumoren im Rahmen der MEN-I-Erkrankung gut geeignet und sensitiver als die Schnittbilddiagnostik. Ergänzend ist eine endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie zur Diagnosesicherung möglich. Bei NETs in Magen, Duodenum und Rektum erlaubt die Endosonographie vor einer geplanten endoskopischen Resektion die Erkennung der Infiltration tieferer Wandschichten sowie von Lymphknotenmetastasen.

Endoskopie: Die Endoskopie spielt bei Diagnostik und Therapie vor GEP-NENs in Magen, Duodenum und Rektum eine wichtige Rolle. Bei gegebener Indikation zur endoskopischen Resektion sollten rektale NET mittels endoskopischer Submukosa-Dissektion (ESD) oder modifizierter endoskopischer Mukosaresektion (EMR) reseziert werden. Gastrale NET (> 5 mm) sollten mittels ESD oder EMR reseziert werden; klei-

ne NET des Magens (gastrale NET) (< 5 mm) können mit der Biopsiezange entfernt werden. Kleine NET des Zwölffingerdarms (duodenale NET, < 10 mm) sollen mittels EMR abgetragen werden, im Duodenum ist von einer ESD aufgrund eines hohen Perforationsrisikos abzuraten.

Schnittbildgebung: Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT): Die Kontrastmittel-CT ist als triphasische Untersuchung zum Staging und zur Verlaufsbeurteilung geeignet. Die MRT ist bezüglich der Sensitivität mindestens gleichwertig zur CT und nicht mit einer Strahlenbelastung assoziiert. Insbesondere vor geplanter Lebermetastasenchirurgie erlaubt die MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel und speziellen Diffusionssequenzen die Erkennung auch kleiner Leberläsionen.

Somatostatin-Rezeptorbildgebung: NETs exprimieren an ihrer Zelloberfläche Somatostatinrezeptoren, eine Eigenschaft die seit den 1990er-Jahren zur „Ganzkörperbildgebung“ mit ¹¹¹Indium-markierten Somatostatinanaloga genutzt werden. Die Sensitivität dieser Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SSRS) für NET wird mit 80–90 % angegeben. Die Positronenemissionstomographie (PET)-Diagnostik mit z. B. ⁶⁸Gallium-DOTATOC in Kombination mit der CT erlaubt gegenüber der herkömmlichen SSRS eine höhere Sensitivität und bessere Ortsauflösung bei kürzerer Untersuchungsdauer.

Therapie

Die Therapie neuroendokriner Neoplasien ist stets multimodal und sollte in einem ausgewiesenen Zentrum (z. B. Exzellenzzentren der European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) mit einem erfahrenen, interdisziplinären NET-Team erfolgen. Details zur Therapie finden sich in den ENETS-Leitlinien [3–8] und in der neuen Deutschen S2K-Leitlinie der DGVS [9].

Chirurgie: Die Chirurgie ist die Therapie der Wahl im lokalisierten Stadium. Auch im metastasierten Stadium können Patienten mit gut differenzierten pNET G1/G2 von einer kurativ intendierten Metastasenresektion oder von einer palliativen zytoreduktiven Chirurgie profitieren.

Radiofrequenzablation (RFA): Die RFA erlaubt in Ergänzung zu einer Metastasen-chirurgie oder auch alleinig transkutan ultraschall- oder CT-gesteuert die Therapie von GEP-NEN-Lebermetastasen. Bei begrenzter Zahl und Größe der Lebermetastasen kann mit geringer Morbidität eine gute lokale Tumorkontrolle und Symptomlinderung erreicht werden.

Transarterielle Chemoembolisation: Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein etabliertes palliatives Verfahren zur Behandlung nicht resektabler, gut vaskularisierter GEP-NEN Lebermetastasen. Meist wird in mehreren Sitzungen ein Chemotherapeutikum selektiv in Äste der Arteria hepatica appliziert und das Gefäß anschließend embolisiert. Bei über der Hälfte der behandelten Patienten findet sich

ein morphologisches Ansprechen und bei funktionell aktiven Tumoren eine schnelle Symptomkontrolle.

Selektive Interne Radiotherapie (SIRT): Bei dieser bei GEP-NEN noch wenig etablierten, lokoregionären Therapieform werden bei diffuser Lebermetastasierung mit Yttrium90-beladene Mikrosphären in die Arteria hepatica appliziert, wodurch eine Mikroembolisation und interne Bestrahlung der Lebermetastasen erreicht wird. Ansprechraten zwischen 50 und 60 % werden berichtet, jedoch kann es zu einer erheblichen Lebertoxizität kommen.

Systemische Behandlungsoptionen

Somatostatinanaloga (SSA): Somatostatinanaloga wurden ursprünglich zur Kontrolle hormoneller Symptome bei funktionell aktiven Tumoren zugelassen. Zwei prospektive randomisierte und placebokontrollierte Studien haben die antiproliferative Wirksamkeit der SSA für gut differenzierte enteropankreatische NET G1/G2 mit niedriger Proliferationsrate ($Ki67 < 10\%$) mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens demonstriert [10,11]. Somit ist bei guter Verträglichkeit ein Einsatz der Präparate als Erstlinientherapie bei diesen gut differenzierten, langsam wachsenden enteropankreatischen NET G1/G2 gerechtfertigt. SSA führen meist zu einer Tumorstabilisierung und seltener zu einer morphologischen Remission.

Chemotherapie: Bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC G3) sollte eine platinbasierte Chemotherapie zeitnah durchgeführt werden. Insgesamt bleibt die Prognose in dieser Subgruppe trotz primär hoher Ansprechraten ungünstig. Es gibt kein etabliertes Zweitlinienschema, eine Reserveoption ist die Kombination von Temozolomid und Capecitabine. Auch gut differenzierte neuroendokrine Tumoren des Pankreas (pNET G1/G2) sind chemosensitiv, und werden mit einer Kombination der alkylierenden Substanz Streptozotocin (STZ) mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder Doxorubicin mit Ansprechraten von 30–40 % behandelt [12]. Weitere alkylierende Substanzen wie Dacarbazin und sein orales Derivat Temozolomid wirken ebenfalls bei pNET. Für Dacarbazin als Monotherapie werden Ansprechraten von 25–35 % berichtet [8]. Für die Kombination Temozolomid und Capecitabine als Erstlinientherapie bei pNETG1/G2 wurde in mehreren Fallserien von hohen Ansprechraten von 50–70 % berichtet [13,14].

Molekular-zielgerichtete Therapien: Die Wirksamkeit des Multikinase-Inhibitors Sunitinib [15] und des mTOR-Inhibitors Everolimus [16] wurde bei progredienten, gut differenzierten neuroendokrinen Pankreastumoren in randomisierten, placebokontrollierten Studien gezeigt. Beide Substanzen führten zu einer Verdopplung des progressionsfreien Überlebens und wurden für diese Indikation zugelassen. In der RADIANT-4-Studie zeigte Everolimus auch Effektivität für progrediente, nicht-funk-

tionelle, fortgeschrittene GI-NETs als auch für Lungen-NETs [17,18], sodass auch für diese Entitäten eine Zulassung nach Progress erfolgte.

Peptidrezeptorradiotherapie (PRRT, Radioligandentherapie): Die Expression von Somatostatinrezeptoren auf der Zelloberfläche der meisten NET erlaubt nicht nur eine Bildgebung mit markierten Somatostatinanaloga, sondern auch eine interne Strahlentherapie mit an Somatostatinanaloga gekoppelten Radionukliden wie ^{90}Y trium und ^{177}Lu tetium, der sog. Peptidrezeptorradiotherapie (PRRT). Für die PRRT sind Ansprechraten von 30–35 % beschrieben. Eine kürzlich vorgestellte Phase-III-Studie konnte im Vergleich zur Therapie mit SSA eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsrate durch die PRRT zeigen [19].

Offene Fragen

- Intensivierung prospektiver randomisierter Studien zum Vergleich verschiedener Therapieformen.
- Etablierung eines optimierten Einsatzes in der zeitlichen Abfolge verschiedener Therapieverfahren.
- Entwicklung prädiktiver und prognostischer Biomarker zur Identifizierung von Subgruppen, die von spezifischen Therapieverfahren profitieren („personalisierte Medizin“).
- Erarbeitung eines evidenzbasierten Therapiekonzepts für neuroendokrine Tumoren mit erhöhter Proliferationsrate (NET G3).
- Prospektive (möglichst randomisierte) Studien zur Etablierung einer evidenzbasierten Zweitlinientherapie bei neuroendokrinen Karzinomen (NEC G3)

Literatur

- [1] Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumors of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC; 2010. p. 13-4.
- [2] Cancer IAFRo. WHO classification of tumours of endocrine organs. 2017.
- [3] Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119-24.
- [4] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.
- [5] Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin, E et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186-94.
- [6] Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125-38.

- [7] Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85.
- [8] Ramage JK, Herder WW de, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):139-43.
- [9] Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, et al. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2018;56:583-681.
- [10] Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-63.
- [11] Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224-33.
- [12] Krug S, Boch M, Daniel H, et al. Streptozocin-based chemotherapy in patients with advanced neuroendocrine neoplasms – predictive and prognostic markers for treatment stratification. *PLoS One*. 2015;10(2):e0143822.
- [13] Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011;117(2):268-75.
- [14] Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:759-67.
- [15] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-13.
- [16] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514-23.
- [17] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
- [18] Yao, J. C., Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-77.
- [19] Singh S, Carnaghi C, Buzzoni R, et al. Everolimus in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2018;106(83):211-20.
- [20] Rinke A, Gress, TM. Neuroendokrine Tumoren – Epidemiologie und Endokrinologie. *Viszeralmedizin*. 2010;26:226-32.

7.6.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die differenzierteste Übersicht zu den epidemiologischen Daten bietet die Veröffentlichung von Maasberg et al. [1]. Die Autoren werteten Daten aus dem Neuroendokrinen Register (NET-Register) seit 1999 aus. Im Januar 2017 waren 2.686 Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien aus 39 Einrichtungen aus ganz Deutschland im deutschen NET-Register erfasst. Die häufigste Primärtumorklokalisation sind mit 25,2 % neuroendokrine Tumoren des Dünndarms, gefolgt von Pankreas (23,4 %) und Metastasen neuroendokriner Tumoren mit unbekannter Primärlokalisation (CUP, cancer of unknown primary) mit 8,4 % (Abb. 7.20). Bei den eingeschlossenen Patienten sind ähnlich viele Männer (51 %) wie Frauen (49 %) betroffen.

Zudem analysieren die Autoren die Therapieverfahren, die als Erstlinientherapie durchgeführt werden. 76 % aller Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms unterzogen sich einem chirurgischen Eingriff und bei pankreatischen Tumoren lag der Anteil der Operationen bei 53 % [1]. Eine systemische Therapie erhielten 20 % der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms und 39 % mit pankreatischen Tumoren. Eine Chemotherapie erhielten 9 % beziehungsweise 35 %.

Neben den Daten des NET-Registers veröffentlichten Scherübl et al. Daten zur Inzidenz der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET) [2]. Im Rahmen dieser Analyse werden Daten aus dem epidemiologischen Krebsregister der DDR zwischen 1976 und 1988 mit denen der neuen Bundesländer aus den Jahren 1998 bis 2006 verglichen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine steigende Inzi-

Abb. 7.20: Verteilungen der Primärtumorklokalisation bei den Patienten im NET-Register (eigene Darstellung in Anlehnung an Maasberg et al. [1]).

denz der GEP-NET von 0,45 in 1976 auf 2,53 pro 100.000 Einwohner in 2006. Dies war auf eine steigende Inzidenz bei Männern zurückzuführen. Eine Differenzierung der Inzidenz nach Primärtumoren zeigt, dass die Zahlen für die NET zwar über alle Bereiche angestiegen sind, aber der größte relative Anstieg der Inzidenz bei den Tumoren des Dünndarms, Kolons und Rektums zu beobachten ist.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Da den endokrinen Tumoren keine klaren ICD-Kodierungen zugeordnet werden können, können die offiziellen Statistiken zu den Todesursachen, Arbeitsunfähigkeit und zu den Rentenzugängen aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit nicht genutzt werden. Lediglich die Studie von Maasberg et al. [1] liefert Informationen zu den Überlebenszeiten der neuroendokrinen Tumoren. Insgesamt zeigen sich sehr hohe tumorspezifische Überlebensraten von bis zu 88 % nach fünf Jahren und 75 % nach zehn Jahren. Einen Einfluss auf die Überlebensrate haben unter anderem die Lokalisation des Primärtumors und das TNM-Stadium als prognostisch relevante Parameter.

Krankheitskosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte keine geeignete Krankheitskostenanalyse zu den endokrinen Tumoren identifiziert werden. Auch die Krankheitskostenanalyse des statistischen Bundesamts liefert keine weiteren Hinweise auf die gesundheitsökonomische Bedeutung dieser Erkrankung. Auch wenn die Erkrankung zu den seltenen malignen Erkrankungen zählt, kann die gesundheitsökonomische Bedeutung dennoch hoch sein. Insbesondere sind bei den neuroendokrinen Karzinomen die Kosten für die Therapie durchaus hoch, sodass dies Auswirkungen auf die Kosten maligner Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts insgesamt haben könnte, aus denen sie sich nicht herausrechnen lassen. Auf Grund der langen Überlebenszeit der Patienten bei einem großen Teil dieser Tumoren ergeben sich aber auch hohe Kosten für langjährige medikamentöse Therapie und Überwachung der Tumorerkrankung. Folglich liegt hier ein hoher Forschungsbedarf an Studien, die die Zusatzkosten einer Behandlung der neuroendokrinen Tumoren bei bereits existierenden Primärerkrankungen analysieren, vor.

Literatur

- [1] Maasberg S, Pape UF, Fottner C, et al. Neuroendokrine Neoplasien im deutschen NET-Register. *Z Gastroenterol.* 2018;56:1237-46.
- [2] Scherübl H. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):9012-9.