

Neues zur Diagnostik und chirurgischen Therapie des Pankreaskarzinoms



Professor Dr. Michael H. Schoenberg



Dr. Frank Treitschke

Das Pankreaskarzinom ist bereits das fünfthäufigste Karzinom im Gastrointestinaltrakt. Das Verständnis für die Biologie dieses Malignoms und die damit verbundene Identifizierung von Präkanzerosen bzw. semimaligen Tumorformen ist in den letzten Jahren sprunghaft gewachsen. Trotz adäquater chirurgischer Therapie ist die Prognose unbefriedigend. Die Fünfjahresüberlebensrate schwankt zwischen fünf und 24 Prozent. Multimodale Therapiekonzepte verbessern die Prognose der Patienten. Ziel des Internationalen Symposiums „Pankreaskarzinom 2006“ vom 1. bis 3. Juni in München war es, im Sinne einer Zwischenbilanz die neusten Entwicklungen und ihre klinischen Konsequenzen darzustellen.

Epidemiologie – Ätiologie

Epidemiologische Daten zeigen, dass sich in Deutschland die Inzidenz des Pankreaskarzinoms auf etwa 12 000 Neuerkrankungen pro Jahr beläuft, wobei überwiegend Personen zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr von der Erkrankung betroffen sind. Dies bedeutet, dass 3,5 Prozent aller Krebsneuerkrankungen Pankreaskarzinome sind, wobei Männer häufiger erkranken als Frauen. Inzwischen ist das Pankreasmalignom für jeden fünften Krebstoten verantwortlich. Von 1970 bis 2000 ist in Deutschland die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen und im geringeren Maße bei Männern angestiegen. Die Mortalität hat sich trotz vielfältiger therapeutischer Bemühungen nicht wesentlich verändert. Im Einzugsgebiet des Tumorregisters München mit knapp vier Millionen Einwohnern erkrankten in den Jahren 1998 bis 2004 2628 Personen an einem Malignom der Bauchspeicheldrüse, wobei die Fünfjahresüberlebensrate 8,3 Prozent betrug. Prognostisch relevant waren Alter, Tumorstadium und Grading. Um die Versorgungsqualität zu verbessern und transparent zu gestalten sowie die klinische Forschung zu unterstützen, müssen solche Teilmengendaten in einem „Krebsregister“ zusammengeführt werden.

Genetische Risikofaktoren und Erkrankungen sind heute nach wie vor Gegenstand der aktuellen Forschung zur Pathogenese des Pankreaskarzinoms. Ein Pankreaskarzinom kann sich aus einer chronischen Pankreatitis jedweder

Ätiologie entwickeln. Dabei ist nicht die Genese, sondern die Dauer der chronischen Pankreatitis entscheidend. In der Regel sind 30 bis 40 Jahre chronische Entzündung erforderlich, bis ein Pankreaskarzinom auftritt. Rauchen scheint das Auftreten des Pankreaskarzinoms zu beschleunigen und das Risiko zu verdoppeln. Gene, die eine chronische Pankreatitis verursachen, spielen bei der molekularen Pathogenese des Pankreaskarzinoms keine Rolle. Ein Pankreaskarzinom-Screening wird nur bei der klassischen „hereditären Pankreatitis“ ab dem 40. Lebensjahr empfohlen. Das Screening sollte jährlich durchgeführt werden, wobei das beste Screening-Verfahren nach wie vor umstritten ist. Heute wird eine Kombination aus endoskopischem Ultraschall, MRT oder Spiral-CT empfohlen. Wird ein Tumor im Rahmen des Screening entdeckt, sollte die totale Pankreatektomie erfolgen.

Die genetischen Risikofaktoren, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, sind in der Tabelle 1 aufgelistet. Dennoch besteht das größte Erkrankungsrisiko bei den Betroffenen, deren Verwandte in erster Linie ein gesichertes Pankreaskarzinom aufweisen und die nicht die Kriterien anderer Tumorsyndrome erfüllen. Zusammenfassend ist das hereditäre Pankreaskarzinom selten (zwei bis drei Prozent aller Pankreasmalignome). Ein Gendefekt kann nur bei 15 bis 20 Prozent der Pankreaskarzinomfamilien identifiziert werden. Ein Screening der Betroffenen ist auf Grund fehlender zuverlässiger Tests zur Detektion präkanzeröser Läsionen fast unmöglich.

Beim Pankreaskarzinom dominiert der duktale Phänotyp mit ausgeprägter desmoplastischer Reaktion. In Pankreasresektaten finden sich strukturelle Hinweise für die Restmutation wie

Tabelle 1: Angeborene Syndrome mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms.

- ¹⁾ FAMMM-PC: Familiäres atypisches multiples Muttermal und Melanom-Pankreaskarzinom
- ²⁾ HBOC: Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer
- ³⁾ HNPCC: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
- ⁴⁾ FPC: Familiäres Pankreaskarzinom

Syndrom	Gen	Risiko
Hereditäre Pankreatitis	PRSS1	40 %
Peutz-Jeghers	LKB1	36 %
FAMMM-PC ¹⁾	CDKN2a	17 %
HBOC ²⁾	BRCA1/2	3 bis 6 %
Li-Fraumeni	TP53	< 5 %
Ataxia teleangiektasia	ATM	< 5 %
HNPCC ³⁾	MLH1, MSH2	< 5 %
FPC ⁴⁾	?	> 40 %

zum Beispiel das inaktivierte P16 und P53-Gen und zusätzlich das DPC4-Gen. Um die „hyperplastischen“ Veränderungen in Pankreazellen, die vom flach muzinösem bis zum papillär-muzinösem Typ reichen, besser vergleichen zu können, ist die Unterscheidung „Pankreatische Intraepitheliale Neoplasie“ (PanIN) und intraduktale papillär-mucinöse Neoplasie (IPMN) entwickelt worden. Die Unterschiede von PanIN und IPMN sind in Tabelle 2 dargestellt. Die unterschiedlichen Progressionsstufen von PanIN werden in drei Stadien unterteilt. Diese sind definiert als benigne Hyperplasie (PanIN 1), mittelgradige Dysplasie (PanIN 2) und als nicht invasiv wachsendes Karzinom (PanIN 3). PanIN 2 ist die früheste „echte“ präneoplastische Läsion.

Diagnostik und Therapie

In der Regel erfolgt heute im Rahmen der Erstkonsultation die Durchführung einer Oberbauchsonographie. Dabei werden häufig nur sehr große Pankreastumore direkt diagnostiziert, gelegentlich finden sich indirekte Tumorzeichen, wie zum Beispiel ein Aufstau der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Deshalb sollte bei ungeklärten Oberbauchbeschwerden und Rückenschmerzen im Bereich der Brustwirbelsäule (Boas-Druckpunkt) eine Computertomographie durchgeführt werden. Als „State-of-the-Art-Untersuchung“ gilt heute das Mehrzeilencomputertomogramm (Mehrzeilen-CT) mit einer rekonstruierten Schichtdicke, die weniger als einen Millimeter beträgt. Die Dedektionsrate von Pankreaskarzinomen in diesem Spiral-CT liegt bei 76 bis 92 Prozent. Bei Tumoren, die im Durchmesser kleiner als zwei Zentimeter sind, liegt die Dedektionsrate bei 63 bis 77 Prozent. Zur Beurteilung, ob bereits eine Infiltration der portal venösen Gefäße besteht, liegt das Mehrzeilen-CT in mehr als 95 Prozent der Fälle richtig. Die Schwäche der Computer-

tomographie ist die fehlende bildliche Darstellung von kleinen Lebermetastasen und der Peritonealkarzinose.

Die Durchführung einer Kernspintomographie bietet den Vorteil, dass mit nur einer einzigen Untersuchung die Schnittbilddiagnostik des gesamten Organs, die Darstellung der Pankreas- und Gallengänge (NMRCF) und die Gefäßanatomie (NMR-Angiographie) gelingt („One-Stop-Shopping“). Die Kernspintomographie ist dem Mehrzeilen-CT in der Beurteilung der Resektabilität gleichwertig, in der Differenzialdiagnose von zystischen Pankreastumoren und in der Entdeckung sehr kleiner Tumoren der Computertomographie überlegen. Somit stehen mit dem Mehrzeilen-CT und der MRT zwei hochqualitative Untersuchungsmodalitäten zur Verfügung. Darüber hinaus ist die CT-gesteuerte Biopsie heute sicher und aussagekräftig,

eine negative Biopsie schließt jedoch einen malignen Prozess nicht aus.

Die Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomografie (FDG-PET)-Untersuchung kann die Dignität von Pankreastumoren mit einer relativ hohen Sensitivität (85 bis 92 Prozent) und Spezifität (78 bis 88 Prozent) vorhersagen. Die Aussagekraft dieser Untersuchung vermindert sich, wenn der Patient Diabetiker ist oder die Serum-Blutzuckerwerte über 130 mg/dl liegen. FDG-PET ist keineswegs zum Staging, zur Beurteilung der Lymphknoten und schon gar nicht zur Beurteilung der Resektabilität eines Pankreastumors geeignet. Die Vorteile der PET-Untersuchung liegen in der Diagnostik eines Pankreaskarzinom-Rezidivs. Eine neuere Variante der PET-Untersuchung, F18 DOPA PET, ermöglicht die frühe Detektion und Lokalisation von neuroendokrinen Tumoren im Pankreas.

Die Endosonographie (EUS) ist keine Screening-Methode in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms. Sie dient der Abklärung unklarer Befunde und hilft vor allem in der Differenzialdiagnostik unklarer Läsionen sowie der Beurteilung der Resektabilität. Dabei kann sie vergrößerte (tumorinfiltrierte) Lymphknoten und eine retroperitoneale Invasion darstellen. Die Resektabilität kann in 88 Prozent vorhergesagt werden. Eine weitere Möglichkeit der EUS ist die Kombination mit interventionellen Methoden wie Plexusblockade, Punktionen und Schaffen von Verbindungen (biliodigestiv/pankreatikogastral) zwischen Organen.

PanIN	IPMN
Mikroskopische Läsion	Makroskopische Läsion > 1 cm
Keine klinischen Symptome	Klinische Symptome Schmerzen (50 bis 100 %) Akute Pankreatitis (22 bis 45 %) Asymptomatisch (bis zu 30 %)
Keine spezifischen Befunde in der Schnittbilddiagnostik	Spezifische Befunde in der Schnittbilddiagnostik Intramurale Knoten Segmentale oder diffuse Pankreasgangerweiterung
	5 % aller behandelten Pankreasneoplasien

Tabelle 2: Unterschiede zwischen Pankreatischen Intraepithelialen Neoplasien PanIN und intraduktalen papillär-mucinösen Neoplasien IPMN.

Ihr Traumhaus braucht Sicherheit

Profitieren Sie von 34 Jahren Erfahrung und einer unabhängigen Beratung für Ihre Immobilienfinanzierung.

10 Jahre fest, 4,20% nom., 4,28 % eff. Zins

15 Jahre fest, 4,40 % nom., 4,49 % eff. Zins

20 Jahre fest, 4,60 % nom., 4,72 % eff. Zins

Konditionen sind tagesaktuell

Denken Sie auch an bereits laufende Finanzierungen!

MLP Finanzdienstleistungen AG

Geschäftsstellen:

Augsburg, Tel. 0821/90656-12, Hr. Sanders

Aschaffenburg, Tel. 06021/58386-24, Hr. Reuhl

Regensburg, Tel. 0941/46316-21, Hr. Tischer

Rosenheim, Tel. 08031/80679-15, Hr. Aschauer

Würzburg, Tel. 0931/79603-14, Fr. Englert



Der Stellenwert der Laparoskopie zum Staging der pankreatischen Tumoren wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Die diagnostische Laparoskopie liefert bei 90 Prozent der Patienten mit einem Pankreas- oder periampullären Karzinom keine zusätzlichen Informationen zur Resektabilität. Eine routinemäßige diagnostische Laparoskopie ist bei den Patienten, die zur Laparotomie vorgesehen sind, nicht sinnvoll. Eine holländische Studie zeigte, dass das laparoskopische Staging eine histologisch gesicherte nicht resektable Erkrankung bei 13 Prozent der Patienten verifizierte. Andererseits wurde in dieser Studie festgestellt, dass die Ergebnisse bezüglich der Resektabilität in 35 Prozent der Fälle falsch positiv waren. Die Indikation zur diagnostischen Laparoskopie ist heute bei Patienten gegeben, bei denen im Rahmen der Diagnostik der Verdacht auf eine Peritonealkarzinose und/oder Lebermetastasen besteht. Sie sollte ebenfalls dann durchgeführt werden, wenn Patienten für ein neoadjuvantes Therapieprotokoll bei zunächst nicht primär resektablem Pankreastumor vorgesehen sind.

In der Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren können bereits heute auch molekulare, biochemische und zelluläre Vorgänge bildlich dargestellt werden. Diese Techniken werden „molecular imaging“ bezeichnet. Zelltypen (zum Beispiel Tumorzellen) oder Zellfunktionen (zum Beispiel Apoptosis) werden verschiedentlich visualisiert, zum Beispiel optisch (Fluoreszenz), mit Magnetresonanz, radioaktiv (Positronenemission) und mit Ultraschall. Sie lassen sich idealerweise mit den herkömmlichen bildgebenden Verfahren kombinieren und erlauben nicht nur eine verfeinerte Diagnostik, sondern auch eine Kontrolle der Therapie.

„Pancreatic resection have had minimal impact of survival rates in patients with carcinoma and are wasteful of resources.“ Dieses Zitat von Birgir Gudjonsson aus dem Jahre 1995 basiert auf seinen Studien zur Therapie des Pankreaskarzinoms und er kommt zum Schluss, dass die operative Therapie des Pankreaskarzinoms „sinnlos und teuer“ ist. Demgegenüber beträgt nach einer Studie von Rosemary D. Cress et al. (2006) das mediane Überleben nach Resektion des Pankreaskarzinoms 13,3 Monate, während die mediane Überlebenszeit ohne Operation nur 3,5 Monate beträgt.

Betrachten wir die Fünfjahresüberlebenszeiten der letzten zwei Jahrzehnte, so fällt auf, dass diese kontinuierlich steigen und, wie die letzte Arbeit von John L. Cameron et al. (*Ann. Surg.* 2006) zeigen konnte, 41 Prozent erreichen. Im selben Zeitraum werden diese Operationen im-

mer sicherer durchgeführt, das heißt, die perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten in so genannten High-Volume-Zentren verringern sich kontinuierlich. Chirurgischer Standard zur Behandlung des Pankreaskarzinoms ist heute die pyloruserhaltende (magenerhaltende) partielle Duodenopankreatektomie (Whipple'sche Operation). Vier prospektiv randomisierte Studien aus den Jahren 1999 bis 2005 konnten zeigen, dass die klassische Whipple'sche Operation (mit zweidrittel Magenresektion) und die pyloruserhaltende Whipple'sche Operation bezüglich der Radikalität keine Unterschiede aufweisen. Im Hinblick auf die Morbidität, Mortalität sowie die postoperative Lebensqualität war die magenerhaltende Operation etwas vorteilhafter.

Kontrovers wird heute immer noch die Frage diskutiert, ob die Primärtumorresektion auch bei Vorliegen einer Metastase durchgeführt werden soll. Bei 29 Patienten mit singulären Lebermetastasen konnte eine mediane Überlebenszeit von 13,8 Monaten beobachtet werden. Bei Patienten im guten Allgemeinzustand sollte der resektable Primärtumor und die im Rahmen dieser Laparotomie diagnostizierte singuläre Lebermetastase gleichzeitig reseziert werden. Bezüglich der operativen Behandlung von Pankreaskarzinomrezidiven sollte die chirurgische Therapieoption nicht von vornherein verworfen werden. In ausgesuchten Fällen kann die Rezidivresektion sicher durchgeführt und damit das Überleben tendenziell verbessert werden. Gleichwohl sind diesbezüglich in der Zukunft weitere Studien notwendig.

Kontrovers wird weiterhin die Frage diskutiert, ob nach Resektion des Pankreaskarzinoms eine zusätzliche ausgedehnte Lymphknotendissektion vorgenommen werden soll. Vier prospektiv randomisierte, kontrollierte Studien aus drei Kontinenten (Europa, Amerika, Asien) zeigten, dass kein Unterschied im Überleben nach „Standard-“ bzw. „erweiteter“ Lymphknotendissektion besteht.

Die primäre chirurgische Behandlung, das heißt vollständige Resektion des Primärtumors, ist der erste und wichtigste Schritt in Richtung kurative Behandlung des Pankreaskarzinoms. Die vollständige Resektabilität ist immer dann möglich, wenn keine erkennbaren Fernmetastasen vorliegen und der Tumor lokal komplett entfernt werden kann. Das Überleben des Patienten nach der Resektion wird vom Tumorstadium, vom Tumorgrading, vom Lymphknotenstatus und vom Status der Resektionsränder bestimmt. Tumorpositive Resektionsränder verkürzen die Lebenserwartung.

Die möglichen Probleme einer Pankreasresektion sind die Magenentleerungsstörung nach magenerhaltender Whipple'scher Operation, die schwierige Pankreatojejunostomie und das so genannte „weiche Pankreas“. Es gibt für jedes Problem eine Vielzahl von Studien, die verschiedene Techniken untersuchten; und zum Teil zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Zur Vermeidung von Komplikationen ist die persönliche Erfahrung des Operateurs entscheidend.

Neu werden die Grenzen der Resektabilität definiert. Lehrmeinung war bislang, dass bei Infiltration des Tumors in die Mesenterialgefäße eine Resektion, obwohl technisch machbar, onkologisch nicht sinnvoll war. In Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie kann insbesondere bei jungen Patienten eine Resektion der portal-venösen wie auch der arteriellen Mesenterialgefäße die Prognose verbessern.

Einen Ausblick in die Zukunft der Pankreaschirurgie stellt die laparoskopische Resektion des Pankreaskorpus und -schwanzes dar, die nicht nur nach onkologischen Kriterien möglich, sondern auch in ausgesuchten Fällen sinnvoll ist. Die perioperativen Komplikationen sind erstaunlich gering. Dennoch sollte diese Methode nur in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Somit stellt sich die Frage, auch im Hinblick auf neu definierte Grenzen der Resektion, wann eine komplette (R0) bzw. inkomplette Pankreastumorresektion (R1) durchgeführt wurde: Die Durchführung einer R0-Resektion ist prinzipiell möglich. Häufig jedoch sind so genannte R0 Resektionen nicht wirklich „radikal“. Voraussetzungen sind standardisiertes chirurgisches Vorgehen von einem erfahrenen Chirurgen und Durchführung einer standardisierten, sehr gründlichen histopathologischen Untersuchung von einem erfahrenen Pathologen, um glaubhafte klinische und prognostische Instrumente an der Hand zu haben.

Das wissenschaftliche Programm des Symposiums „Pankreaskarzinom 2006“ kann unter www.pancreas2006.de eingesehen werden. Ein ausführliches Manuskript zum Symposium kann bei den Autoren angefordert werden. E-Mail: M.Schoenberg@swmbrk.de, Tel. 089 1303-2451, Fax 089 1303-2549.

Anschrift der Verfasser:
Professor Dr. Michael H. Schoenberg,
Dr. Frank Treitschke,
Chirurgische Abteilung, Rotkreuz-
krankenhaus München, Nymphenburger
Straße 163, 80634 München