

# Das duktale Adenokarzinom des Pankreas

Das Pankreaskarzinom wird in 80 bis 85 Prozent aller Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Auf die meisten Chemotherapeutika spricht es nur unzureichend an. Fünf Jahre nach der Diagnose sind nur noch etwa 4 Prozent der Patienten am Leben. Beim lokalisierten Pankreaskarzinom bestehen bessere Überlebenschancen, denn die chirurgische Entfernung bietet derzeit die einzige Aussicht auf Heilung.

## THE LANCET

Das Pankreaskarzinom steht in den USA an vierter Stelle als Ursache eines krebserkrankten Todes. Zu den Risikofaktoren für diese maligne Erkrankung gehören Rauchen, familiäre chronische Pankreatitis, fortschreitendes Alter, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Übergewicht, eine andere Blutgruppe als 0, berufliche Schadstoffexposition (z.B. Chlorkohlenwasserstoffe, Nickel), eine fettreiche Ernährung oder eine Ernährung mit viel Fleisch und wenig Gemüse und möglicherweise auch *Helicobacter pylori* und Parodontitis. Kaffeekonsum wird dagegen nicht als Risikofaktor erachtet. Trotz der komplexen multifaktoriellen Ursachen stehen Rauchen und die familiäre Häufung des Pankreaskarzinoms im Vordergrund. Etwa 20 Prozent der Pankreastumoren werden

durch Rauchen verursacht, und bei etwa 7 bis 10 Prozent der Betroffenen ist die Erkrankung zuvor bereits bei einem Familienmitglied ersten Grades aufgetreten.

### Pathophysiologie

Duktale Adenokarzinome des Pankreas entwickeln sich aus nicht invasiven Vorläuferläsionen, meist typischen intraepithelialen pankreatischen Neoplasien, die genetischen und epigenetischen Mutationen unterworfen sind. Zudem können sich Pankreaskarzinome aus intraduktalen papillär muzinösen Neoplasien oder muzinösen zystischen Neoplasien entwickeln. Genetische und epigenetische Veränderungen des Pankreaskarzinoms spielen möglicherweise eine Rolle bezüglich der Aggressivität des Tumors und des Krankheitsverlaufs.

### Screening bei familiärer Häufung

Die schlechte Prognose des invasiven Pankreaskarzinoms und die Erkenntnis, dass die meisten Patienten erst bei fortgeschrittener Erkrankung beim Arzt vorstellig werden, hat zu Bemühungen geführt, Personen mit einer erblichen Prädisposition auf heilbare Krankheitsstufen zu screenen. Die familiäre Häufung wird dabei als quantitativer Prädiktor für das Pankreaskrebsrisiko erachtet. Ein Screening birgt jedoch auch immer die Gefahr einer Überbehandlung, und randomisierte Studien, die beweisen, dass dieses Screening auch Leben retten kann, liegen bis anhin nicht vor.

In der Forschung arbeitet man an der Entwicklung von Screeningprotokollen für Patienten mit erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko. Die bisher entwickelten Bluttests sind jedoch noch nicht spezifisch genug. Beim Screening konzentriert man sich vor allem auf die Detektion präinvasiver Läsionen statt früher Krebsstadien, weil so die Entwicklung eines Karzinoms bereits im Vorfeld verhindert werden kann. Die Untersuchung wird häufig mit endoskopischem Ultraschall durchgeführt, da mit dieser Methode auch kleine präinvasive Läsionen von etwa 1 cm aufgespürt werden können.

### Klinische Erscheinungsformen

Im Frühstadium ist das Pankreaskarzinom meist unauffällig, und die Erkrankung wird erst bemerkt, wenn der Tumor ins umgebende Gewebe eindringt oder in entferntere Organe metastasiert. Bei den meisten Patienten mit Symptomen, die auf ein Pankreaskarzinom hinweisen, liegt bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vor.

Zu den typischen Symptomen eines Pankreaskarzinoms gehören Bauchschmerzen oder Schmerzen in der Mitte

## Merksätze

- ❖ Rauchen und familiäre Häufung sind die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms.
- ❖ Die chirurgische Entfernung eines lokalen Karzinoms mit negativem Resektionsrand ist mit den besten Überlebenschancen verbunden.
- ❖ Die adjuvante Chemotherapie verlängert die mediane Überlebenszeit.
- ❖ Die neoadjuvante Behandlung kann grenzwertig resezierbare Tumoren manchmal zu resezierbaren herabstufen.

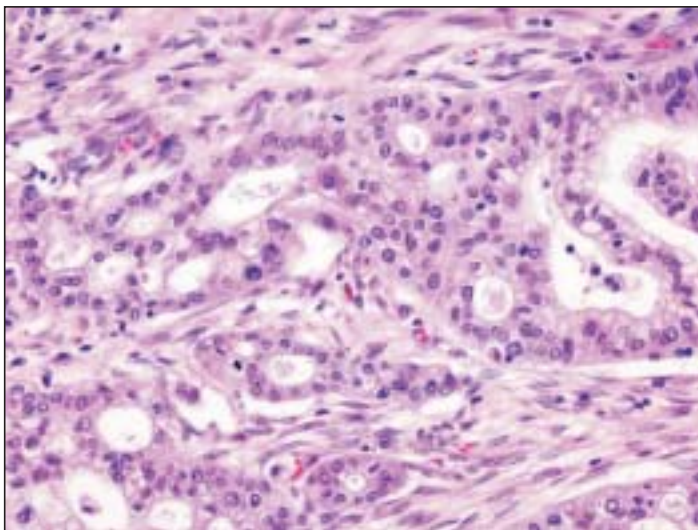


Abbildung: Duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse

(Quelle: Wikimedia Commons)

des Rückens, Verschlussikterus und Gewichtsverlust. Der Gewichtsverlust kann durch Anorexie, Verdauungsstörungen, duktales Obstruktion und Kachexie verursacht werden. Eine Obstruktion führt gelegentlich auch zu Pankreatitisattacken. Tiefe und oberflächliche Venenthrombosen sind in Verbindung mit dem Pankreaskarzinom ebenfalls nicht ungewöhnlich und könnten ein Anzeichen für diese Erkrankung sein. Mitunter tritt bei fortgeschrittener Erkrankung auch eine Obstruktion des Magenausgangs mit Übelkeit und Erbrechen auf.

Etwa 25 Prozent der Patienten mit Pankreaskarzinom leiden zum Zeitpunkt der Diagnose an Diabetes mellitus, und etwa 40 Prozent haben eine beeinträchtigte Glukosetoleranz. Die Ursache des diabetogenen Status ist nicht klar, aber der Diabetes ist manchmal nach der Tumorsektion geheilt.

### Diagnose und Klassifizierung

Das triphasische Computertomogramm (CT) ist das beste Verfahren zur Diagnose des Pankreaskarzinoms. Es ist auch am besten für das Staging geeignet, und optimale CT-Scans – mit dreidimensionaler Rekonstruktion – gewährleisten eine etwa 80-prozentige Genauigkeit zur Vorhersage der Resezierbarkeit. Der endoskopische Ultraschall ist ein ebenso genaues Verfahren zur Diagnose des Pankreaskarzinoms; zudem kann gleichzeitig eine Gewebeprobe für die histologische Untersuchung entnommen werden. Ein MRI kann zum Staging bei Patienten herangezogen werden, die intravenöse Kontrastmittel für das CT nicht vertragen.

Das klinische Stadium klassifiziert die Tumoren in eine resezierbare, eine grenzwertig resezierbare, eine lokal fortgeschrittene und eine metastasierte Erkrankung. Aus dem Befund ergibt sich die geeignetste Erstlinientherapie. Zum Nachweis pulmonaler Metastasen wird eine bildgebende Untersuchung des Brustraums empfohlen.

Obwohl man von einem Pankreaskarzinom ausgehen kann, wenn in der Bildgebung in umliegende Organe eingewandertes Pankreasgewebe sichtbar ist, wird eine Gewebediagnose empfohlen. Zum einen, um die Diagnose abzusichern, zum anderen, um gutartige Störungen auszuschließen, die mit

einer Vergrößerung des Pankreas und obstruktivem Ikterus einhergehen. Dazu gehört beispielsweise die Autoimmun-Pankreatitis. Die zytologische Diagnose kann meist endoskopisch mit einer Ultraschall- oder CT-gesteuerten Feinnadelaspiration durchgeführt werden. Die Sensitivität der endoskopischen ultraschallgeführten Feinnadelaspiration wird mit etwa 80 Prozent angegeben.

### Chirurgie

Expertengremien empfehlen, eine Pankreatikoduodenektomie nur in Institutionen vorzunehmen, die mindestens 15 bis 20 dieser Operationen pro Jahr durchführen. Zu postoperativen Komplikationen gehören anastomotische Pankreasleckagen und eine verzögerte gastrische Entleerung. Eine Resektion der Pfortader oder der mesenterischen Vene wird empfohlen, wenn sie eine R0-Resektion ermöglicht und ausgeführt werden kann, ohne die operative Morbidität zu erhöhen. Die laparoskopische Resektion ist gut geeignet zur selektiven Entfernung des Pankreasschwanzes. Die präoperative Gallendrainage ist bei Cholangitis, relevanter Leberdysfunktion und bei symptomatischen Patienten obligatorisch.

### Pathologische Untersuchungen nach der Operation

Die pathologische Untersuchung des resezierten Pankreastumors liefert wichtige prognostische Informationen. Der Pathologe muss sicherstellen, dass der Chirurg einen negativen Resektionsrand (R0) erzielt hat. Standardisierte Protokolle zur Etablierung des pathologischen Status der Resektionsränder gibt es bis anhin nicht. Zur pathologischen Untersuchung gehört auch die Klassifizierung histologischer Varianten des duktales Pankreaskarzinoms wie Kolloidkarzinome, medulläre Tumoren, adenosquamöse Tumoren, hepatoide Karzinome, Siegelringzellkarzinome, undifferenzierte Karzinome und undifferenzierte Karzinome mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen. Bei Patienten mit operativ entferntem duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfs beträgt das 5-Jahres-Überleben etwa 20 bis 25 Prozent. Zu den Hinweisen auf eine ungünstige Prognose gehören positive Resektionsränder, schlechte Tumordifferenzierung, grosser Tumor und positive Lymphknoten.

### Adjuvante und neoadjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie wird für Patienten empfohlen, bei denen die Resektion mit kurativer Absicht durchgeführt wird. Meist wird nach etwa ein bis zwei Monaten mit der adjuvanten Therapie begonnen, wenn sich der Patient von der Operation erholt hat. Der Nutzen der adjuvanten Therapie wurde in randomisierten kontrollierten sowie in retrospektiven Studien nachgewiesen. Der Nutzen einer zusätzlichen Bestrahlungstherapie ist dagegen nicht bewiesen und wird kontrovers diskutiert. In den meisten europäischen Zentren erhalten die Patienten daher eine adjuvante Therapie ohne zusätzliche Radiotherapie.

Patienten mit einer R0-Resektion profitieren am meisten von der adjuvanten Therapie. Patienten mit einer R1-Resektion überleben median oft weniger lang im Vergleich zu denen mit R0 (8–18 Monate vs. 20–25 Monate). Nach der Resektion kommt es bei über 70 Prozent der Patienten zu einem systemischen und bei über 20 Prozent zu einem lokalen Rezidiv.

Weltweit beginnen Kliniker meist erst nach einer Chemotherapie mit der Radiotherapie zur Verhinderung der Metastasierung. Somit erhalten nur Patienten eine Bestrahlung, die nach der systemischen Behandlung vier bis sechs Monate krankheitsfrei überlebt haben. Diese Verzögerung ist bei einer R0-Resektion akzeptabel, bei einer R1-Resektion dagegen nicht, da hier die Verzögerung das Risiko der lokalen Metastasierung erhöht.

Zum Nutzen einer neoadjuvanten Therapie liegen keine randomisierten Studien vor. Das Ergebnis einer Metaanalyse weist jedoch darauf hin, dass der Anteil der resezierbaren Tumoren mit und ohne neoadjuvante Behandlung vergleichbar ist. Mit einer neoadjuvanten Therapie wird ein partielles Ansprechen erzielt, das manchmal einen grenzwertig resezierbaren Tumor zu einem resezierbaren herabstufen kann. Die neoadjuvante Therapie wird daher für diese Fälle empfohlen. Andererseits sind die Ansprechraten bei den derzeit verfügbaren neoadjuvanten Regimen nicht hoch, und die Verzögerung der Resektion kann eine weitere Krankheitsprogression ermöglichen.

### Management des grenzwertig resezierbaren Karzinoms

Bei als grenzwertig beurteilten Tumoren werden häufig Resektionen vorgenommen, wenn der Chirurg vermutet, dass eine R0-Resektion erreicht werden kann. Ein optimales präoperatives Staging kann Personen identifizieren, die eher eine initiale Chemotherapie als eine Operation erhalten sollten. In einer nicht kontrollierten Studie wurde bei Patienten mit einem grenzwertig resezierbaren Tumor, der mit neoadjuvanter Therapie auf einen resezierbaren zurückgestuft werden konnte, ein signifikant besseres Überleben beobachtet als bei denen ohne Resektion.

### Management der fortgeschrittenen Erkrankung

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom überleben signifikant länger (median 9–15 Monate) als Patienten mit metastatischer Erkrankung (median 3–6 Monate). Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist die Chemotherapie die Hauptsäule der Behandlung, vorausgesetzt, ihr körperlicher Zustand lässt dies zu. Gemcitabin ist der Standard bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Gemcitabin induziert bei manchen Patienten ein partielles Ansprechen und kann die Symptome fortgeschrittener Tumoren erleichtern. Es wurden zwar bereits Marker zur Prädiktion des Ansprechens auf Gemcitabin identifiziert, sie sind aber bis anhin nicht aussagekräftig genug, um die Entscheidung zu beeinflussen. Leider sprechen die meisten Patienten auf Gemcitabin als Einzelsubstanz nicht an.

Eine Chemoradiotherapie stuft etwa 30 Prozent der Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung auf einen resezierbaren Tumor herab, und diese Patienten erreichen durchschnittlich ähnliche Überlebenszeiten wie Patienten mit initial resezierbaren Tumoren. Bei Patienten, die zu schwach für eine Bestrahlung sind, wird manchmal lediglich eine Chemotherapie durchgeführt. Das National Comprehensive Cancer Network empfiehlt eine Chemoradiation mit Fluoruracil und 50 bis 60 Gy Radiotherapie, gefolgt von einer systemischen Chemotherapie, meist vier Monate lang mit Gemcitabin.

Zur Behandlung der metastasierten Erkrankung werden derzeit verschiedene Gemcitabinkombinationen in Studien der

Phase 2 oder 3 untersucht. Zu den Kombinationspartnern gehören Capecitabin, Erlotinib, platinbasierte Substanzen, Fluoropyrimidine und Paclitaxel.

### Unterstützende Behandlung

Das Schmerzmanagement ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung. Schmerzen wegen Infiltration des Solarplexus können mit endoskopischem Ultraschall oder einer CT-geführten Ablation des Plexus wirksam behandelt werden. Eine Bestrahlung kann die Schmerzen bei fortgeschrittener Erkrankung lindern. Die meisten Patienten mit Karzinomen des Pankreaskopfs entwickeln einen obstruktiven Ikterus und profitieren von einem Biliärstent. Bei etwa 20 Prozent der Patienten kommt es zu einer Obstruktion des Magenausgangs. Sie profitieren daher von Duodenalstents oder einer PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) zur Dekompression. Da bei Patienten mit Pankreaskarzinom auch häufig venöse Thromboembolien auftreten, wird eine entsprechende Prophylaxe empfohlen. Die Ergebnisse aus randomisierten Studien weisen darauf hin, dass niedermolekulare Heparine hier eine bessere Prophylaxe gewährleisten als Warfarin. Häufig ist wegen einer Pankreasgangblockade oder bei zu wenig Pankreasdrüsenewebe auch eine Enzymtherapie erforderlich. ❖

### Petra Stölting

Vincent Audrey et al.: Pancreatic cancer, *Lancet* 2011; 378: 607–620.

Interessenkonflikte: 2 der 5 Autoren haben eine Patentreferenzvereinbarung mit Myriad Genetics. Alle anderen Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte.