

Gastro-Konzipil 2012:

Rationelle Diagnostik und Therapie von Pankreastumoren

Zusammenfassung der Mitschrift der Vorträge von Prof. Zirngibl und Prof. Lüttges

- Die mit Abstand **häufigste maligne Erkrankung** des Pankreas ist das **invasiv-duktaie Adenokarzinom** (über 90% aller malignen Pankreasprozesse). Dies ist umso erstaunlicher, da duktaie Epithelien nur etwa 4% aller Zellen im Gesunden Pankreas ausmachen.
- Hauptdilemma bei der Diagnostik und Therapie von Pankreastumoren ist die Tatsache, dass die operative Therapie (meist Operation nach Whipple) den einzigen kurativen Therapieansatz von malignen Pankreastumoren darstellt, jedoch mit einer signifikanten Morbidität und Letalität verbunden ist (Letalität in einer Größenordnung von etwa 5%). Andererseits ist jedoch die präoperative histologische Sicherung der Malignität von Pankreasprozessen häufig schwierig bis gelegentlich unmöglich. Dementsprechend wird in der S3-Leitlinie empfohlen, bei Vorliegen einer potentiell resektablen karzinomverdächtigen Raumforderung primär eine Resektion durchzuführen. Dies führt jedoch wiederum zu einer „Übertherapie“ benigner Prozesse. So wurden in einer großen internationalen Studie bei 10,8% aller wegen Karzinomverdachts entnommener Pankreasresektate benigne Läsionen in der histopathologischen Aufarbeitung gefunden (in 450 von 4.179). Angesichts der oben dargestellten Komplikationsrate der chirurgischen Therapie sollte deshalb unseres Erachtens vorher unbedingt eine **adäquate Diagnostik im multidisziplinären Team** erfolgen.
- Vor Einleitung einer systemischen (palliativen oder neoadjuvanten) (Radio-) Chemotherapie ist aber eine histologische Diagnosesicherung obligat. Diese kann auch an einer leichter zugänglichen Metastase erfolgen.
- Wichtigste klinische Imitatoren/Imitatoren in der Bildgebung eines invasiv-duktaien Pankreaskarzinoms sind dabei einerseits die chronische Pankreatitis, andererseits die Autoimmunpankreatitis. Da eine chronische Pankreatitis einerseits insbesondere an Stanzbiopsien auch histologisch ein duktaies Pankreaskarzinom nahezu perfekt imitieren kann und andererseits einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms

darstellt, ist es für den Pathologen eine entsprechende **Mitteilung essenziell**, wenn bei einem Patienten **klinisch** eine **chronische Pankreatitis vermutet** wird bzw. anamnestisch Pankreatitisschübe **bekannt** sind.

- Bei der autoimmunen Pankreatitis (AIP) wird eine diffuse Beteiligung des Pankreas von einer lokalisierten Form unterschieden. Die diffuse Beteiligung geht dabei mit einem vergrößerten Pankreas und häufig auch einem assoziierten Ikterus einher. Dementsprechend sind hier die wichtigsten Differentialdiagnosen die akute Pankreatitis (die aber eine andere Klinik aufweist) und das Gallengangskarzinom. Bei der lokalisierten Form ist die wichtigste Differentialdiagnose das Pankreaskarzinom. Ggf. kann eine Diskrimination zwischen beiden Erkrankungen durch eine **probatorische Steroidtherapie** (für 3 Wochen) versucht werden.
- Pathogenetisch/histologisch werden zwei verschiedene Formen der Autoimmunpankreatitis unterschieden. Der Typ 1 (lymphoplasmozytisch-sklerosierende Pankreatitis) zeigt häufig eine signifikante IgG4-Erhöhung, die in etwa 70 % der Fälle serologisch nachgewiesen werden kann. Histologisch ist dieser Typ neben lymphoplasmazellulären Infiltraten durch eine storiforme Fibrose gekennzeichnet. Der Typ 2 (idiopathisch-duktozentrische chronische Pankreatitis) zeigt serologisch keine Erhöhung von IgG4. Histologisch sind für diesen Typ sog. granulozytäre epitheliale Läsionen typisch. Dementsprechend wird der Typ 2 auch als IgG4-negative AIP bezeichnet. Hiervon sind meist jüngere Patienten betroffen.
- Während die AIP vom Typ 1 nicht selten auch mit extraintestinalen Manifestationen/Autoimmunkrankheiten, wie sklerosierender Cholangitis, sklerosierender Sialadenitis oder retroperitonealer Fibrose vergesellschaftet ist, finden sich beim Typ 2 mit Ausnahme der Colitis ulcerosa keine weiteren assoziierten Erkrankungen aus dem Autoimmunformenkreis.
- Zur Beurteilung der Resektabilität von Pankreaskarzinomen stehen folgende Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung: Sonografie, (Hydrospiral-) Computersonografie, Endosonografie, MRCP, (ERCP), Laparoskopie. Dabei ist laut Professor Zirngibl besonders die Endosonografie in Händen eines erfahrenen Besuchers bedeutsam. Eine zusätzliche präoperative Laparoskopie bringt nur in etwa 4% bis 13% der Fälle einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn.
- Hintergrund für die Überlegungen zur Durchführung einer präoperativen Staging-Laparoskopie ist die Beobachtung, dass etwa 30% aller aufgrund der Bildgebung als potentiell resektablen Pankreaskarzinome sich intraoperativ als inoperabel erweisen. Als Risikomarker für Inoperabilität gelten eine deutliche Erhöhung des CA19-9 (auf über 150 u/ml) sowie eine Tumorgroße von über

3 cm. Außerdem eine im CT beschriebene Plexusinfiltration.

- Eine passagere Stent-Einlage (zur Behandlung eines Verschlussikterus) geht mit vermehrten postoperativen Komplikationen (vor allem Infektionen) einher. Dementsprechend ist bei einer Pankreaskopfneoplasie mit einem Bilirubin von unter 15 mg/dl die zeitnahe Operation (innerhalb von einer Woche) einer präoperativen STENT-Einlage eindeutig vorzuziehen.
- Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist nach wie vor schlecht, und zwar aus folgenden Gründen: relativ frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung; häufig nicht vollständig mögliche chirurgische Resektion aus anatomischen Gründen, vor allem am dorsalen und medialen Resektionsrand; hohe Chemotherapieresistenz des Tumors; es existiert kein Frühkarzinom, d.h. kleine Tumoren (unter 2 cm) unterscheiden sich in klinischen und histopathologischen Charakteristika sowie bezüglich ihrer Prognose nicht von großen Tumoren.
- Wie bereits erwähnt, stellt die chirurgische Resektion die einzige potentiell kurative Therapie des Pankreaskarzinoms dar. So geht sie mit einem signifikant besseren Einjahresüberlebensrate einher (62% gegenüber 32% bei nur mit Radiochemotherapie behandelten potentiell resektablen Pankreaskarzinomen). Bei Pankreaskarzinomen im Stadium I (Tumor auf das Organ begrenzt, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei resezierten Patienten in einer Größenordnung von 20% bis 30% gegenüber praktisch 0% bei allen anderen Therapiemethoden.
- Das Ansprechen von Pankreaskarzinomen auf eine adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie ist insgesamt derzeit noch als unbefriedigend einzustufen. Es scheint jedoch eine Minderzahl der Patienten (etwa 10%) von einer neoadjuvanten Therapie zu profitieren. Allerdings fehlen bisher klinische und/oder histopathologische bzw. molekularpathologische Parameter, die diese Personengruppen näher charakterisieren könnten. Dementsprechend fand sich in den bisher vorliegenden Studien zu einer neoadjuvanten Therapie lediglich eine höhere Quote an R0-Resektionen, aber keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben.
- Als onkologische Resektionen kommen üblicherweise die (ggf. modifizierte) Operation nach Whipple für Pankreaskopfkarcinome und die Pankreaslinksresektion für Pankreaskorpus- und -schwanzkarzinome zum Einsatz. Die komplette Entfernung des Pankreas (nach Fortner) führt zu keiner signifikanten Verbesserung der Prognose bei hoher Letalität und Komplikationsrate und sollte Ausnahmefällen vorbehalten bleiben.

- Infolge Resektion großer intraduktaler papillärer muzinöser Neoplasien (IPMNs) ist die Frequenz der totalen Duodenopankreatektomiepräparate jedoch wieder zunehmend. Diese geht jedoch weiterhin mit erheblichen metabolischen Störungen (z. B. Diabetes mellitus und einer exokrinen Pankreasinsuffizienz) einher.
- Derzeit wird bei der chirurgischen Therapie des Pankreaskarzinoms eine erweiterte Lymphknotendissektion empfohlen (mindestens 15 Lymphknoten), da diese gegenüber der Standardlymphknotendissektion keine Zunahme postoperativer Komplikationen zeigt, sowie einen Trend zu einer besseren Langzeitprognose. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass durch eine erweiterte Lymphknotendissektion das Tumorstaging gegenüber der Standardlymphknotendissektion deutlich exakter ist. Eine radikale Lymphknotendissektion zeigt demgegenüber keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Überlebens bzw. der Exaktheit des Stagings, geht jedoch mit einer deutlich erhöhten postoperativen Komplikationsrate einher.
- Zur **R-Klassifikation** des Pankreaskarzinoms: In den letzten Jahren wurde vorgeschlagen, bei einem minimalen Sicherheitsabstand des Pankreaskarzinoms zum Resektionsrand des peripankreatischen Fettgewebes von unter 1 mm den Tumor als R1 zu klassifizieren. Dies ist jedoch laut UICC nicht zulässig. Demnach besteht eine R1-Resektion nur, wenn nach der Therapie residueller Tumor in situ verbleibt (also sich z. B. Tumor unmittelbar am chirurgischen Resektionsrand histologisch detektieren lässt). Dementsprechend soll laut der neuen, derzeit im Druck befindlichen deutschen S3-Leitlinie zum Pankreaskarzinom nun (ähnlich wie beim Rektumkarzinom) der zirkumferentielle Sicherheitsabstand zum Fettgewebsresektionsrand im pathologischen Befund angegeben werden.
- Interessanterweise gibt es Daten, die darauf hindeuten, dass eine nicht-vollständige Resektion eines Pankreaskarzinoms (R1-Resektion) einer Bypasschirurgie hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen ist.
- Eine modifizierte, pyloruserhaltende Operation nach Whipple bringt gegenüber der klassischen Operation nach Whipple (mit Resektion des Pylorus) keine relevanten Unterschiede bezüglich der Operationsletalität, Komplikationsrate und Langzeitüberleben.
- Eine Anastomose nach Art einer Pankreatikogastrostomie ergab gegenüber der Pankreatikojejunostomie keinen Vorteil (gleiche Komplikationsrate, Fistelhäufigkeit, OP-Letalität).

- Bei einer Infiltration des Tumors in die Pfortader oder V. mesenterica sup. ist eine Resektion des infiltrierten Gefäßes sinnvoll. Dabei hat eine Infiltration bis in die Media keine prognostische Relevanz (erst eine Tumordinfiltration bis in die Intima geht mit einer signifikant schlechteren Prognose einher). Diese Gefäßresektion erhöht das OP-Risiko nicht. Im Gegensatz dazu ist eine Resektion tumorinfiltrierter arterieller Gefäße im Rahmen einer Operation nach Whipple normalerweise nicht indiziert.
- Pankreaskorpus- und -schwanzkarzinome werden gewöhnlich einer Pankreaslinksresektion behandelt. Diese Operationsmethode ist mit einer relativ hohen Komplikationsrate (insbesondere Pankreasfisteln, ischämische Gastropathie und umschriebene asymptomatische Lebernekrosen) assoziiert bei gleichzeitig praktisch fehlender OP-Letalität. Korpuskarzinome werden oft als inoperabel eingestuft, da sie in den Truncus coeliacus oder die A. hepatica communis infiltriert sind. Deshalb wurde eine modifizierte Pankreaslinksresektion mit en bloc-Mitresektion des Truncus und der A. hepatica comm. entwickelt. Dazu muss vorher eine Induktion der kollateralen Durchblutung über die pankreatikoduodenale Arkade mittels präoperativer Embolisation der A. hepatica communis durchgeführt werden. Diese modifizierte OP führt zu einem signifikant bessern Überleben gegenüber der reinen Bypasschirurgie.
- Das Patientenalter sollte keine absolute Kontraindikation für eine chirurgische Tumorresektion darstellen. Zahlreiche Studien zeigen, dass auch alte Patienten von einer entsprechenden operativen Tumorentfernung profitieren.
- Auch die OP-Frequenz von Pankreastumoren in einer Klinik hat einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis. Laut Daten aus den USA schneiden dabei Kliniken mit hoher OP-Frequenz (ab etwa 2 Pankreasresektionen pro Monat) besser ab als Kliniken mit niedriger OP-Frequenz.
- Schließlich noch zwei statistische Schmäckerl zum Pankreaskarzinom: Laut großen epidemiologischen Studien überleben verheiratete Pankreaskarzinompatienten (unabhängig vom Tumorstadium) signifikant länger als nicht verheiratete Patienten. Aber die 5-Jahres-Überlebensrate des Pankreaskarzinoms ist insgesamt nur gering (5% bis etwa 15%). Außerdem zeigen epidemiologische Studien einen dosisabhängigen protektiven Effekt von Kaffeekonsum auf die Entstehung von Pankreaskarzinomen.
- Es wurde auch kurz auf Prozesse im Bereich der Papille eingegangen. Dabei unterscheidet man primäre Papillenprozesse von sekundären. Primäre Papillenprozesse umfassen Adenome (sporadisch oder APC-assoziiert), Karzinome, neuroendokrine Tumore (inklusive MEN-1-assoziierten Gastrinome), Gangliozytome sowie postentzündliche Papillensklerosen, „Adenomyome“, entzündliche Pseudotumoren und Gewebsheterotopien. Sekundäre

Papillenprozesse umfassen distale Gallengangskarzinome, bis zur Papille vorgewachsene duktale Pankreaskarzinome, intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien, (die seltenen) Metastasen sowie die sog. Rinnenpankreatitis.

- In diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass die Bürstenzytologie zur Abklärung von Gallengangsstenosen eine hohe Spezifität (98% bis 100%) bei geringer bis mäßiger Sensitivität (18% bis 60%) zur Erkennung zugrundeliegender Karzinome aufweist. Hauptursache für die niedrige Sensitivität ist dabei häufig eine Ulzeration des Tumors, bei der zytologisch nur Entzündungszellen erfasst werden.
- Zystische Läsionen des Pankreas sind relativ häufig und in der Mehrzahl gutartig. Meist handelt es sich dabei um Pseudozysten. Es können sich aber dahinter auch maligne Prozesse (unter anderem zystisch-nekrotische Pankreaskarzinome) verbergen.
- Laut internationalem Konsensus sind folgende Kriterien mit einem niedrigen Risiko für Malignität assoziiert: asymptomatische zystische Prozesse, Größe unter 3 cm, Pankreasgangdurchmesser von unter 6 mm, keine soliden Anteile.

Herr Professor Zirngibl weist ausdrücklich darauf hin, dass er im Zweifel aber lieber reseziere würde, insbesondere bei symptomatischen Zysten, bei zystischen Läsionen von über 3 cm, bei Läsionen mit einem soliden Anteil oder bei ansonsten unklarer Dignität (z. B. Beteiligung des Pankreashauptganges, Zunahme des Gangdurchmesser >2mm/Jahr). Dabei stehen auch organerhaltende Resektionen wie die Segmentresektion, die Milz-erhaltende Linksresektion und die Pylorus-erhaltende modifizierte Operation nach Whipple zur Verfügung.

- Bei der intraduktalen papillären muzinösen Neoplasie scheint eine von den Seitenästen des Pankreas ausgehende Läsion einen deutlich weniger aggressiven Verlauf aufzuweisen als eine IPMN des Hauptganges (Prävalenz einer Krebserkrankung 25% vs. 75%).