



## Pankreas-Leber-Zentrum

# Pankreaskarzinom - Früherkennung

Die schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms (Carpelan-Holmström M, Gut 2005) wird verständlich, wenn wir beginnen die Naturgeschichte dieser Krankheit zu verstehen: man kann heute das gesamte Genom von Pankreaskarzinomen entschlüsseln. Die Zahl und das Muster von Mutationen im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe zeigen, dass ein Pankreaskarzinom sich ungefähr 15 Jahre vor dem Tod und 12-14 Jahre vor den ersten Symptomen und der Entdeckung entwickelt. Die Metastasierung beginnt etwa 5-7 Jahre vor der Diagnose (Yachida S et al., Nature 2010; Campbell PJ et al., Nature 2010).

Das zeigt eine große Chance auf, die Prognose deutlich zu verbessern, wenn eine frühe Diagnose während der symptomfreien Jahre vor der Metastasierung gelingt. Wir haben von den Pathologen gelernt, wie die Entstehung eines Pankreaskarzinoms im Mikroskop aussieht. Die Veränderungen heißen „PanIN“ (pancreatic intraepithelial neoplasia 1-2-3) und sind mit bereits definierten Mutationen vergesellschaftet (Thayer SP et al., Nature 2003).

Daneben haben gutartige Tumore des Pankreas mit einem gewissen Entartungsrisiko wie das muzinöse Zystadenom (MCA) oder die intraduktale papilläre muzinbildende Neoplasie (IPMN) eine besonders günstige Prognose, wenn sie prophylaktisch entfernt werden, da sie sonst in einem relevanten Prozentsatz zum Malignom werden.

Seit wenigen Jahren können wir durch die bessere Auflösung bildgebender Geräte diese Veränderungen sehr früh erkennen, die besten Verfahren dafür sind die Kernspintomographie und die Endosonographie. Diese Methoden kann man nicht bei jedem anwenden, dazu ist die Krankheit zu selten und die Untersuchung zu aufwändig. Wenn man sie aber zur Überwachung von Menschen, die ein deutlich erhöhtes Risiko tragen, verwendet, kann man Patienten mit Frühstadien von Pankreaskarzinomen finden. Sie sollten durch die Operation gerettet, eventuell durch Entfernung der gesamten Drüse auch vor zukünftigen Tumoren geschützt sein.

Jetzt muss man nur mehr die Risikogruppen definieren, in denen es sich lohnt zu suchen. Wenn man sich auf Patienten beschränkt, die ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung mehr als 10fach erhöhtes Risiko tragen, dann sollen folgende Gruppen regelmäßig (alle 6-12 Monate) untersucht werden:

- Patienten mit hereditärer Pankreatitis (juvenile familiäre chronische Pankreatitis mit PRSS1-Mutation)
- Menschen mit mindestens 3 Verwandten mit einem Pankreaskarzinom
- Menschen mit einer Mutation im Peutz-Jeghers-Gen
- Menschen mit den Mutationen p16, BRCA1 und BRCA2 und mit mindestens einem (erst- oder zweitgradigen) Verwandten mit Pankreaskarzinom

Darüber hinaus sollen gutartige Pankreastumore mit dem Potential zum Karzinom zu entarten konsequent chirurgisch entfernt werden:

- muzinöse Zystadenome
- intraduktale schleimbildende Tumore - IPMNs

Diese Tumore entdecken wir als Zysten. Da es aber auch harmlose Zysten gibt, werden alle Zysten über 1cm Durchmesser endosonographisch gezielt punktiert, um die potentiell gefährlichen durch Laboranalyse der Zystenflüssigkeit zu erkennen.

Wir haben heute bereits Menschen mit diesen Risikokonstellationen an unserer Abteilung im Überwachungsprogramm mit Endosonographie oder Kernspintomographie. Wir erhoffen uns eine Reduktion der Mortalität am Pankreaskarzinom in der Gesamtpopulation um 10%, in den Risikogruppen um mehr als 50%.

Die humangenetische Untersuchung und Beratung erfolgt im Rahmen unserer Allianz an der LFKK. Eine Ausweitung des Programms auf Patienten mit mäßig erhöhtem Risiko (ein oder zwei Verwandte mit Pankreaskarzinom, chronische Pankreatitis, Diabetes mellitus u.a.) wird derzeit diskutiert. Für die Zukunft erhoffen wir uns bessere serologische Tumormarker, die heute verfügbaren (CA 19-9) sind für eine Frühdiagnose ungeeignet.

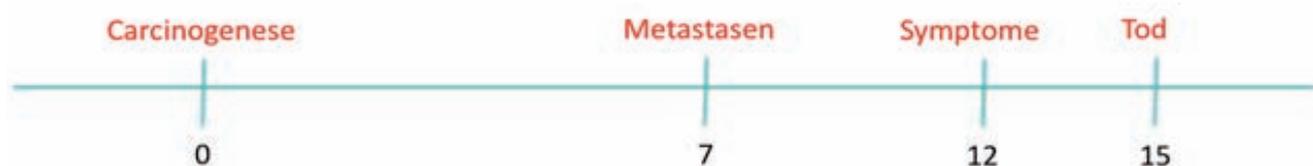


Abb. 1  
nach Campbell PJ et al., Nature 2010:  
The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer



## Akute Pankreatitis

### Ätiologie

Reichlicher Alkoholenuss ist in unserem Land die häufigste Ursache, gefolgt von Gallengangsteinen, Medikamente und der ERCP. Selten sind Hyperlipidämie, autoimmune Prozesse, genetische Ursachen (hereditäre P.), Traumen oder Sekretabflussstörungen wie bei Pankreas divisum oder Pankreas anulare kausal für die akute Entzündung.

### Pathogenese

Es kommt zur frühzeitigen Aktivierung der Pankreasenzyme im Azinus bzw. im Ausführungsgang, ein Prozess, der sonst erst durch die Enterokinase im Duodenum ausgelöst wird. Dadurch kommt es zur Parenchymzerstörung, zu Nekrosen im umliegenden Fettgewebe, die sich entlang anatomisch präformierter Wege im Retroperitoneum bis ins Becken, ins große Netz sowie zum Leberhilus und Milzhilus und darüber hinaus ausbreiten können. Aszites und Pleuraergüsse können entstehen. In die Entzündungsgebiete sequestrieren große Flüssigkeitsmengen, die den Kreislauf und die Nierenfunktion beanspruchen. Es können sich die Nekrosen und Flüssigkeitsansammlungen sekundär infizieren und zur Sepsis führen. Auch können sich Pseudozysten ausbilden, die sich allerdings in der Hälfte der Fälle wieder spontan zurückbilden.

### Symptomatik

Das Kardinalsymptom sind Schmerzen, vor allem im Mittelbauch gürtelförmig ausstrahlend, daneben Übelkeit, Fieber und Zeichen der Hypovolämie. Aszites und Pleuraerguß können dazukommen. Die Sepsis ist durch eine massive Verschlechterung des Allgemeinzustandes, hohes intermittierendes Fieber, Einschränkung der Nierenfunktion und Hypotonie gekennzeichnet. Pseudozysten können durch Kompression von Magen, Duodenum oder Gallengang oder durch Einblutung oder Infektion in den Wochen und Monaten nach dem akuten Krankheitsgeschehen symptomatisch werden.

### Diagnose

Der Beweis ist neben der Klinik die signifikante Erhöhung der Pankreasenzyme Amylase und Lipase. Typischerweise sind die Entzündungsparameter im Blut deutlich erhöht. In der CT kann man die seröse Pankreatitis von der nekrotisierenden Form unterscheiden. Bei Nachweis ausgeweiteter Gallenwege und signifikant erhöhtem Bilirubin vermutet man eine biliäre Ursache. Nekrosen und Flüssigkeitsansammlungen werden bei Infektionsverdacht US- oder CT-gezielt punktiert, und das Punktat wird kultiviert. Pseudozysten stellen sich in US und CT typisch dar.

### Differentialdiagnose

Schmerzen anderer Ursache, wie Ulkusleiden, Gallenkolik, Nierenkolik. Nach Einlangen der erhöhten Enzyme muss man lediglich eine Begleitpankreatitis bei Erkrankungen der Umgebung und eine Erhöhung der Enzyme durch Niereninsuffizienz abgrenzen.



### **Therapie**

Primär konservativ mit Flüssigkeits- und Elektrolytersatz (oft gewaltiger Bedarf), Antibiotika, Magensäuresekretionshemmung und oraler Nahrungs- und Flüssigkeits-Karenz. Bei Verdacht auf biliäre Ursache wird eine rasche endoskopische Papillotomie empfohlen, um den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Im weiteren Krankheitsverlauf erwägt man bei Verschlechterung des Allgemein-Zustandes oder Nachweis infizierter Nekrosen die Operation mit Nekrosektomie und großzügiger Drainage. Pseudozysten beobachtet man für mehrere Wochen um einer spontanen Rückbildung eine Chance zu geben. Persistierende Pseudozysten können endoskopisch durch den Pankreasgang, durch die Magen- oder Duodenalwand oder perkutan CT-gezielt drainiert werden.

### **Diät**

Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz wird meist bis zur Schmerzfreiheit eingehalten, obwohl der Beweis für eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs nicht erbracht ist. Nachgewiesenermaßen günstiger wäre eine jejunale Sondenernährung, welche die Keimtranslokation aus dem Darm durch optimale Ernährung der Darmepithelzellen minimiert, aber schwierig realisierbar ist. Meist wird, nachdem die Schmerzen aufgehört haben, mit einem Kostaufbau bis zur Schonkost innerhalb von ca. 5 Tagen, angepasst der Schwere des Verlaufs, begonnen. Alkoholkarenz wird bei entsprechender Anamnese zur Vermeidung eines Rückfalls empfohlen.

### **Prognose**

Milde, seröse Verlaufsformen haben eine ausgezeichnete Prognose mit 0% Letalität. Schwere, nekrotisierende Formen verlaufen in ca. 20% tödlich. Eine akute Pankreatitis kann auch einmal das erste Symptom eines Pankreaskarzinoms sein, mit entsprechend eingeschränkter längerfristiger Prognose.



## Chronische Pankreatitis

### Ätiologie

Die häufigste Ursache in unserem Land ist chronischer hoher Alkoholkonsum und Zigarettenrauchen. Seltener sind angeborene Ganganomalien wie Pankreas divisum oder Pankreas anulare für die chronische Pankreatitis (CP) verantwortlich. Genetische Ursachen spielen bei der hereditären Pankreatitis, deren Mutation (PRSS1) aufgeklärt ist, und bei Patienten, die heterozygot für das Zystische Fibrose-Gen (CFTR) und das SPINK1-Gen sind, eine Rolle. Autoimmunität als weiterer, aber seltener Auslöser wird seit kurzem anerkannt. Die Sphinkter Oddi Dyskinesie (SOD) als Ursache ist umstritten, scheint uns aber relevant.

### Pathogenese

Die Erkrankung kann in akuten Schüben oder schleichend progredient verlaufen und zu Kalzifikationen des Parenchyms, Atrophie des Drüsenkörpers, Stenosen des Gangsystems mit Gangaufstau, CaCO<sub>3</sub>-Steinbildung und Ausbildung von Pseudozysten führen. Der typische Schmerz kann einerseits durch das aufgestaute Gangsystem erklärt werden, andererseits spielen auch entzündliche Infiltrate und Narbenbildung entlang der Nervenfasern eine Rolle. Die progrediente Entzündung führt in vielen Fällen zur allmählichen Zerstörung der Drüse mit Verlust der exokrinen und endokrinen Funktion.

### Symptomatik

Kardinalsymptom ist der gürtelförmige Schmerz im Mittelbauch mit Ausstrahlung bis in den Rücken. Der entzündlich narbige Krankheitsprozess kann auf den Gallengang oder das Duodenum übergreifen und zur Einengung mit Ikterus oder dem Bild einer Magenausgangstenose führen. Der fortschreitende Funktionsverlust führt zur Gewichtsabnahme mit Malabsorptionsstühlen (voluminös, stinkend, mit Blähungen einhergehend) und zum Auftreten eines sogenannten pankreopriven Diabetes mellitus.

### Diagnose

Die Diagnose sollte durch morphologische Untersuchungen und Funktionsuntersuchungen bewiesen werden. In schweren Fällen sind die morphologischen Veränderungen (Gangausweitung, Fibrose und Verkalkung der Drüse) schon in der Sonographie, in subtileren Formen erst im CT, MR oder in der Endosonographie zu erkennen. Die Gangmorphologie (Konturunregelmäßigkeiten, Stenosen, Dilatation, Konkrementen, Pseudozysten) kann annäherungsweise in der Sekretin-MRP, präzise in der ERP dargestellt werden. Mittelschwere und schwere Funktionseinschränkungen lassen sich an einer Verminderung der Elastase im Stuhl erkennen, etwas sensitiver ist der Pankreolaurytest, am empfindlichsten, aber auch am kompliziertesten die Funktionsprüfung mittels Lagerlöfsonde (duodenale Aspirationssonde zur Messung des Enzym- und Bicarbonatausstoßes nach Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin-Cholezystokinin).



### **Differentialdiagnose**

Am wichtigsten ist die Abgrenzung zum Pankreaskarzinom, das meistens den Einsatz mehrerer bildgebender Verfahren gemeinsam mit dem Tumormarker CA19-9 notwendig macht. Daneben gilt es, Ulkuserkrankung und Dyspepsie, Colon irritabile und vertebrogene Beschwerden zu differenzieren.

### **Therapie**

Die medikamentöse Therapie benutzt schwache und starke Analgetika sowie eine ausreichende Enzymsubstitution zu jeder Mahlzeit. Ein pankreopriver Diabetes mellitus bedarf einer frühzeitigen Insulinsubstitution.

Endoskopisch-interventionell ist es möglich, die Schmerzen durch Gangaufstau zu beseitigen, wenn es gelingt, eine Stenose zu dilatieren und mittels eines Kunststoffstents offen zu halten, Konkremente zu entfernen, oder Zysten zu drainieren (letzteres auch perkutan CT-gezielt oder chirurgisch möglich).

Multiple oder rezidivierende Stenosen sowie Gallengangstenosen oder Duodenal-Stenosen bedürfen meist einer chirurgischen Sanierung, entweder durch Bypass (Pankreatiko-Jejunostomie, Gastroenteroanastomose, biliodigestive Anastomose) oder durch Resektion (Pankreaskopfresektion, Pankreaslinksresektion). Starke Schmerzen können durch chirurgische, perkutane oder endosonographisch-transgastrische Blockade des Plexus coeliacus gemildert werden.

Alkoholentwöhnung und Nikotinkarenz könnten dem Krankheitsprozess kausal entgegenwirken, kommen allerdings meist zu spät und werden selten durchgehalten. .

### **Diät**

Eine ausgewogene Mischkost mit ausreichender Enzymsubstitution ist wichtig, um das Körpergewicht halten zu können und Mangelzustände zu vermeiden. Eine Fettrestriktion ist wegen der Gefahr einer nicht ausreichenden Kalorienversorgung nicht anzuraten, es drohen Sarkopenie (Muskelschwund) und Osteopenie (Knochenschwund). Der pankreoprive Diabetes mellitus soll nicht durch Diätrestriktionen (ausgenommen freien Zucker) sondern durch ausreichende Insulinsubstitution behandelt werden. Eine kompetente diätologische Betreuung dieser Patienten lohnt.

### **Prognose**

Leichte, nicht progrediente Formen haben eine gute Prognose, keine Einschränkung der Lebenserwartung und meist auch nicht der Lebensqualität. Progrediente Verläufe haben wegen der Schmerzen und der Probleme, das Körpergewicht zu halten, eine stark eingeschränkte Lebensqualität; allerdings sistieren die Schmerzen manchmal nach Jahren trotz fortschreitender Erkrankung. Die Lebensqualität wird durch die anspruchsvolle Therapie des Diabetes (oftmaliges Messen und Spritzen von Insulin) noch zusätzlich beeinträchtigt. Die chronische Pankreatitis stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms dar.