

Kapitel 1

Einleitung und Fragestellung

1.1 Medizinischer Hintergrund

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland wird jedes Jahr bei ca. 10.000 Patienten ein Pankreaskarzinom diagnostiziert [1]. Das entspricht einer Inzidenz von 7,6 pro 100.000 bei Männern bzw. 5,3 pro 100.000 bei Frauen. Die Zahlen sind vergleichbar mit den Inzidenzen Westeuropas und Nordamerikas mit ca. 20.000 bzw. 32.000 jährlichen Neuerkrankungen und einer Inzidenz von 8,2 bzw. 7,3 bei Männern und 6,3 bzw. 4,9 bei Frauen [1, 2]. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren relativ stabil geblieben [2], doch durch das zunehmende Alter der Bevölkerung wird die Anzahl der Neuerkrankungen in den nächsten Jahren weltweit zunehmen.

Aufgrund der schlechten Prognose liegt die Mortalität nahe an der Inzidenz. Diese hohe Mortalität führt dazu, dass das Pankreaskarzinom zwar nur ca. 3% aller Krebserkrankungen ausmacht, bei Männern aber nach Lungen- (26%),

Colon und Rektum- (13%), Prostata- (11%) und Magenkarzinom (7%) mit 6% die fünfthäufigste krebsbedingte Todesursache ist. Bei Frauen ist das Pankreaskarzinom mit ebenfalls 6% die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache nach Brust- (18%), Colon und Rektum- (16%) und Lungenkarzinom (9%) [1].

Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung, die im höheren Alter auftritt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 74 und bei Männern bei 67 Jahren und ist somit höher als bei anderen Krebsarten [3]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, die altersadjustierten Inzidenzraten sind etwa 50% höher [4].

Neben dem Alter stellt Rauchen den wichtigsten Risikofaktor dar. Das Odds Ratio liegt je nach Studie zwischen 1,6 und 5,4, was einem attributiven Risiko von ca. 25 bis 29% entspricht [5]. Arbeitsbedingte Exposition gegenüber Karzinogenen, insbesondere gegenüber aromatischen Aminen, spielt mit einem attributiven Risiko von nur 5% eine vernachlässigbare Rolle [3].

Ein Einfluss der Ernährung auf die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist nicht nachgewiesen, doch scheinen hohe Kalorienzufuhr, insbesondere hoher Fettanteil in der Nahrung und Übergewicht das Risiko zu erhöhen [6]. Vermehrter Verzehr von Obst und Gemüse und Bewegung verringert das Risiko [4, 3, 6]. Alkohol ist der Hauptrisikofaktor für eine chronische Pankreatitis, die oft einem Pankreaskarzinom vorangeht, eine kausale Verbindung ist jedoch fraglich [3].

Alle Arten chronischer Pankreatitis stellen einen Risikofaktor dar, das relati-

ve Risiko liegt in der Größenordnung von 3 [7, 3]. Langbestehender Diabetes mellitus ist ein weiterer Risikofaktor. In einer Metaanalyse wurde ein zweifach höheres Risiko für Patienten mit länger als einem Jahr bestehendem Diabetes mellitus gezeigt [8]. Das Risiko bei neu aufgetretenem Diabetes mellitus ist schwer zu bestimmen, da er auch eine erste Manifestation des Karzinoms sein kann. In einer weiteren Metaanalyse mit aktualisierten Daten [9] konnte gezeigt werden, dass Patienten mit neu aufgetretenem (≤ 4 Jahre) Diabetes mellitus ein 50% höheres Risiko haben, als Patienten mit länger bestehendem (≥ 5 Jahre) Diabetes mellitus.

Hereditäre Faktoren spielen in weniger als 10% der Fälle eine Rolle. Mehr als zwölf genetische Störungen sind bekannt, am häufigsten tritt eine Mutation im BRCA2 Gen auf. Das Pankreaskarzinom ist zudem Bestandteil sehr seltener vererbter Syndrome wie dem Hippel-Landau-Syndrom oder dem Syndrom der Familial Atypical Mole Multiple Melanoma (FAMMM) [10, 5]. Zudem gibt es ein familiäres Pankreaskarzinom, das mit seinen speziellen Problemen bei der Diagnostik (Screening) aber nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

1.1.2 Pathologie

Die meisten Pankreaskarzinome ($>90\%$) haben ihren Ursprung in den exokrinen Organanteilen und weisen einen duktafen Phänotyp auf. Andere Formen wie z.B. epitheliale Tumore, Lymphome oder Tumore neuroendokrinen Ursprungs sind weit seltener und bedürfen ebenso wie zystische Neoplasien einer speziellen Diagnostik und differenzierten Therapie [10].

Ca. 70% der Pankreaskarzinome liegen im Kopf, 20% im Körper und etwa

10% im Schwanz der Bauchspeicheldrüse. Es erfolgt eine frühzeitige Metastasierung, vorrangig in regionale Lymphknoten (22%) sowie hämatogen in Leber (66%), Lunge, Pleura, Skelettsystem, Nebennieren und Peritoneum. Häufig kommt es auch zu einer perineuralen Infiltration [10].

1.1.3 Symptome

Es existieren weder charakteristische Frühsymptome noch spezifische Beschwerden, mit Ausnahme einer durch Obstruktion verursachten Gelbsucht (Verschlussikterus) bei Tumorlokalisierung in der periampullären Region [10].

Im Anfangstadium präsentieren sich die Patienten mit unspezifischen Beschwerden wie Appetitlosigkeit, wechselnden, unspezifischen Oberbauchschmerzen und fortschreitendem Gewichtsverlust. Im weiteren Verlauf treten Schmerzen im Abdomen oder Rücken, Ikterus oder Fettstühle auf. Bei fortgeschrittenem Tumor mit Duodenalobstruktion treten oft Übelkeit und Erbrechen auf [11].

Ein kleiner Teil (ca. 3%) der Pankreaskarzinome manifestiert sich als akute Pankreatitis [7, 11]. Ein Neuaufreten von Diabetes mellitus ist bei 10% [7, 4] das erste Symptom.

1.1.4 Therapie

Trotz erheblicher Fortschritte im Verständnis der molekularen Pathogenese [5] und intensiver therapeutischer Forschung ist die chirurgische Resektion nach wie vor die einzige Therapie, die eine Chance auf Heilung eröffnet.

Allerdings haben nur 15 bis 20% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnostik ein resektables Karzinom. Als Kriterien für Irresektabilität gelten der Nachweis von Fernmetastasen in Leber und Peritoneum, die Infiltration arterieller Gefäße (Truncus Coeliacus, A. mesenterica superior, A. hepatica communis, aber nicht A. lienalis), sowie eine direkte Tumorausbreitung in die Mesenterialwurzel [7, 10]. Eine Pfortaderinfiltration stellt an chirurgischen Zentren mit größerer Erfahrung keine strikte Kontraindikation mehr dar [12, 13, 14]. Ebenso haben Patientenalter, Komorbidität und Tumorgöße inzwischen nur noch nachrangige Bedeutung [7].

Standardoperation für die Resektion des Pankreaskopfkarzinoms ist die Kausch-Whipple-Operation oder die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPPD), die beide bezüglich der Langzeitergebnisse vergleichbar sind [10]. Die Mortalität ist in den letzten Jahren deutlich gesunken und liegt in spezialisierten Zentren mit hoher Operationsfrequenz unter 4% [5].

Da es selbst bei vollständiger Entfernung des Tumors (R0-Resektion) bei einem hohem Anteil von Patienten zu einem Wiederauftreten der Tumorerkrankung (lokoregional oder Fernmetastasen) kommt, wäre eine effektive adjuvante Therapie wichtig. In den USA wurde bislang basierend auf den Ergebnissen kleiner Studien meist eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt. Ergebnisse einer neuen Studie sprechen für eine alleinige Chemotherapie [15].

Bei lokal irresektablem oder metastasiertem Karzinom kann eine palliative Chemotherapie, meist mit Gemcitabine, durchgeführt werden. Studien zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität bei ca. 25% der Patienten, mit geringer

Verlängerung der Überlebenszeit [16]. Eine kombinierte Radiochemotherapie zur lokalen Tumorkontrolle ist eine weitere Therapieoption bei lokal fortgeschrittenem irresektablem Tumor ohne Fernmetastasen.

Eine an den Symptomen orientierte supportive Behandlung („best supportive care“) ist Grundpfeiler der Therapie in jedem Stadium.

1.1.5 Prognose

Das Pankreaskarzinom hat die schlechteste Prognose aller soliden Tumore [16] und mit weniger als 5% die niedrigste 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Krebserkrankungen [8].

Nur bei 15-20% der Patienten liegt ein resektables Tumorstadium vor. Aber auch die meisten der kurativ resezierten Patienten erleiden ein Lokalrezidiv oder versterben im Lauf der ersten beiden Jahre nach der Operation an den Folgen einer Fernmetastasierung. Nur ca. 20% der resezierten Patienten überleben fünf Jahre [5, 4], die mediane Überlebenszeit liegt in den meisten Studien zwischen 18 und 20 Monaten [10, 8].

Bei mindestens 75% der Patienten liegt ein lokal fortgeschrittener Tumor oder Fernmetastasen vor und die mediane Überlebenszeit ist mit drei bis fünf Monaten deutlich kürzer, der Therapieansatz ist rein palliativ [10].

1.1.6 Diagnose

Patienten mit Verdacht auf Pankreaskarzinom stellen an die Diagnostik zwei Herausforderungen. Zuerst muss eine Läsion entdeckt (detektiert) und als

Neoplasma identifiziert, d.h. gegenüber den Differentialdiagnosen, insbesondere der chronischen Pankreatitis abgegrenzt werden. Auch die Differentialdiagnose gegenüber den neuro-endokrinen Tumoren ist von großer Wichtigkeit, da diese eine andere Therapie erfordern und eine weitaus bessere Prognose haben. Anschließend muss die lokale Resektabilität beurteilt und festgestellt werden, ob Fernmetastasen vorliegen.

Es gibt keine verlässlichen klinischen Zeichen oder Laborparameter zur Diagnose. Insbesondere die Standard-Laborparameter zeigen keine spezifischen Veränderungen. Die Serumkonzentration verschiedener Tumormarker wie z.B. CA19-9 ist oft erhöht, aber kein Tumormarker verfügt über ausreichende Sensitivität oder Spezifität [8]. Daher erfolgt die Diagnostik des Pankreaskarzinoms mittels bildgebender Verfahren, wobei durch die retroperitoneale Lage des Pankreas die Erkennung erschwert wird.

Es steht eine Vielzahl von Modalitäten mit jeweils spezifischen Vor- und Nachteilen für die Untersuchung der Pankreasregion zur Verfügung. Dazu gehören konventioneller transabdomineller Ultraschall (US), endoskopischer Ultraschall (EUS), Computertomographie (CT), Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) mit Einbeziehung von MR-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) und MR-Angiographie (MRA), endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) sowie Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-markierter Desoxy-Glucose (FDG-PET).

Der Ultraschall (US) ist üblicherweise die erste Untersuchung bei Patienten mit Ikterus [17]. Zu seinen Vorteilen zählen die ubiquitäre Verfügbarkeit, die fehlende Strahlenbelastung und die niedrigen Kosten. Nachteilig wirken

sich die Untersucherabhängigkeit und die häufig eingeschränkte Beurteilbarkeit, insbesondere des Pankreasschwanzes, aus [7]. Außerdem kann die Beurteilung des Pankreas durch darüberliegende gasgefüllte Darmschlingen erschwert bzw. verhindert werden. Die diagnostische Leistung ist abhängig von der Größe des Tumors. 50-80% der Karzinome werden detektiert, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium. Die Sensitivität für die Detektion von Lebermetastasen ist hoch und liegt bei Metastasen größer als 1 cm um 90% [7].

Der endoskopische Ultraschall (EUS) hat eine höhere Auflösung und kann mit einer Feinnadelpunktion zur Zellgewinnung kombiniert werden. Er weist eine sehr hohe Sensitivität von über 90% für den Nachweis fokaler Pankreasläsionen auf und soll bei kleinen Tumoren (< 1 cm) anderen Verfahren überlegen sein [7, 4]. Allerdings ist auch der EUS in erheblichem Maße von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und bei tumorbedingter Duodenalstenose nur mit Einschränkung durchführbar. Zudem ist eine Beurteilung von Fernmetastasen in Leber und Peritoneum durch die fehlende räumliche Nähe methodenbedingt nur mit Einschränkung möglich. EUS galt lange als das präziseste Verfahren für das lokale Tumorstaging und die daraus abgeleitete Beurteilung der lokalen Resektabilität [7, 8], sein diagnostischer Wert wird aber zunehmend in Frage gestellt [18, 19].

Die Computertomographie (CT) in Spiraltechnik mit Kontrastmittel stellt gegenwärtig den Standard in der Schnittbildgebung dar. Die Sensitivität für die Tumordetektion beträgt ca. 90%, variiert jedoch in Abhängigkeit von der Tumorgöße. Auch für die Einschätzung der lokalen Irresektabilität besteht eine sehr hohe Treffsicherheit [8]. Im direkten Vergleich ist CT EUS bei Tu-

mordetektion und -staging unterlegen, bei der Beurteilung der Resektabilität sind beide vergleichbar [20].

Als Alternative zur CT steht die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zur Verfügung, die unter anderem den Vorteil einer fehlenden Strahlenbelastung hat. Zudem bietet die MRT die Möglichkeit in einer Sitzung die relevanten Gefäße (MR-Angiographie) und das Gallen- und Pankreasgangsystem (MR-Cholangio-Pankreatikographie) darzustellen. Vergleichende Studien zwischen CT und MRT an kleinen Kollektiven zeigen für keines der beiden Verfahren eindeutige Überlegenheit hinsichtlich der Tumordetektion und der Einschätzung der Resektabilität [8, 21]. Obwohl die Kosten fast doppelt so hoch sind wie beim CT und MRT noch nicht flächendeckend verfügbar ist, gewinnt letzteres zunehmend an Popularität [8].

Mittels endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) wird der Pankreasgang dargestellt und damit eine Visualisierung der dukталen Morphologie ermöglicht. Die ERCP liefert aber nur Informationen über das Gangsystem von Bauchspeicheldrüse und Gallenwegen, eine Beurteilung von Fernmetastasen in Leber und Peritoneum ist methodenbedingt nicht möglich. Zu den Vorteilen der Untersuchung gehören die Möglichkeit der Zytologieentnahme und die therapeutische Option der Stenteinlage bei maligner Gallengangstenose. Die ERCP ist allerdings ein invasives Verfahren, das selbst in geübten Händen bei ca. 5-10% der Untersuchungen mit Komplikationen (Pankreatitis, Blutung nach Sphinkterotomie) behaftet ist [7]. Sie galt vor der Verbreitung von CT und MR als Goldstandard der Pankreasdiagnostik, kommt aber immer seltener zum Einsatz [4].

Im Unterschied zu diesen morphologisch ausgerichteten bildgebenden Verfahren liefert die Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-markierter Desoxy-Glucose (FDG-PET) funktionelle Informationen, indem sie den erhöhten Glucosestoffwechsel von Malignomen visualisiert [22]. Die Nachteile der Methode bestehen in der fehlenden topographischen Präzision, den derzeit hohen Kosten sowie der Strahlenbelastung. Zudem trägt sie nicht zur Beurteilung der lokalen Resektabilität bei und ist nur in wenigen Zentren verfügbar. Die Sensitivität beträgt ca. 90%, einige Studien zeigen eine hohe Detektionsrate von 97% für Lebermetastasen > 1 cm [23]. Als Ganzkörpermethode kann FDG-PET Fernmetastasen auch an anderen Lokalisationen visualisieren.

Eine konventionelle Angiographie ist sowohl einer Spiral-CT mit adäquater Kontrastmittelgabe als auch der MR-Angiographie unterlegen und heute nicht mehr indiziert [7].

1.2 Herleitung der Fragestellung

Bei der Vielzahl der in den letzten Jahren entwickelten bzw. verfeinerten diagnostischen Verfahren stellt sich die Frage, welche Modalität am besten zur Diagnose des Pankreaskarzinoms und für die Beurteilung der Resektabilität geeignet ist.

Es liegen einige Studien vor, in denen Modalitäten direkt verglichen werden [24, 25, 26, 27, 28, 20, 21], aber aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns, teilweise sehr kleiner Fallzahlen, verschiedener Einschlusskriterien für die Patienten und abweichender Kriterien für die Bestimmung der Resektabilität

sind die Resultate schlecht zu vergleichen und zusammenzufassen. Das führt zu uneinheitlichen Ergebnissen und Empfehlungen [29, 30, 31, 32, 33, 34].

Für alle Modalitäten bleibt die Differentialdiagnose zwischen chronischer Pankreatitis und einem Pankreaskarzinom bzw. die Beurteilung der Resektabilität schwierig. Bei letzterem bereitet vor allem die Feststellung der Irresektabilität Schwierigkeiten. Da jedes Verfahren seine spezifischen Stärken und Schwächen hat, stellt sich die Frage, ob durch Kombination verschiedener Modalitäten die Diagnosestellung und die Beurteilung der Resektabilität verbessert werden kann.

Einige Autoren schlagen Kombinationen für Beurteilung der Dignität und/oder der Resektabilität vor [29, 30, 31, 32, 33, 34]. Allerdings führt die Verwendung eines weiteren diagnostischen Tests nicht automatisch zu besseren Ergebnissen, da es nicht möglich ist, sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität durch Kombination zweier Tests zu verbessern. Je nachdem, ob man bei diskordanten Resultaten dem positiven oder dem negativen Ergebnis vertraut, erhöht sich die Sensitivität auf Kosten der Spezifität bzw. die Spezifität auf Kosten der Sensitivität. Das führt dazu, dass bei Durchführung zu vieler Tests die diagnostische Leistung rapide abnimmt. Zusätzlich begrenzen ökonomische Aspekte die Zahl der durchführbaren diagnostischen Verfahren.

Verschiedene Entscheidungsanalysen untersuchten die diagnostische Leistungsfähigkeit bildgebender Verfahren für die Beurteilung der Resektabilität [35, 36, 37, 38], aber bislang wurde noch keine formale Entscheidungsanalyse bezüglich der Beurteilung der Dignität und der Resektabilität durchgeführt.

Auch existierten bislang keine Studien, welche die verschiedenen diagnostischen Methoden direkt miteinander vergleichen, indem alle Patienten mit allen Modalitäten untersucht werden. Aus diesem Grund wurde zwischen 08/1999 und 11/2001 an der Charité unter der Leitung von Prof. Rosewicz, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie (CVK), eine prospektive multimodale diagnostische Studie durchgeführt, bei der die wichtigsten Modalitäten in einem klinisch relevanten Setting direkt miteinander verglichen wurden.

Auf Basis dieser Daten soll zunächst die diagnostische Einzelleistung der sechs wichtigsten bildgebenden Verfahren bei der Diagnose und der Beurteilung der Resektabilität bei Patienten mit Verdacht auf Pankreaskarzinom verglichen werden. Anschließend wird untersucht, ob durch Kombination zweier Verfahren die diagnostische Treffsicherheit erhöht werden kann und falls ja, welche zwei Verfahren, aus der Menge der möglicher Verfahren kombiniert, die besten Ergebnisse liefern. Abschließend soll ein Entscheidungsbaum konstruiert werden, um unter Berücksichtigung verschiedener Kombinationsregeln und der entstehenden Kosten die beste Strategie bei der Diagnose des Pankreaskarzinoms zu ermitteln.