

## 2 Das Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom ist durch eine schwierige Diagnostizierbarkeit und Therapierbarkeit sowie durch eine schlechte Prognostizierbarkeit gekennzeichnet. Eine sichere Früherkennung des Pankreaskarzinoms ist derzeit nicht möglich, da es keine spezifischen Screeningmaßnahmen gibt (13). Die Primärprophylaxe sollte dominant auf Tabakabstinenz und der weitgehenden Einschränkung berufsbedingter Expositionsfaktoren abzielen (siehe Kapitel 2.3).

Die Häufigkeit von Pankreastumoren hat in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen und gegenwärtig ist es in den westlichen Industrieländern die vier bis fünf-häufigste krebsbedingte Todesursache (14). Charakteristisch für das Pankreaskarzinom sind aggressives Wachstum mit frühzeitiger Metastasierung, eine schlechte Prognose aufgrund der zumeist spät erfolgenden Diagnose und limitierte Therapiemöglichkeiten. Im inoperablen Stadium liegt die mittlere Überlebenszeit für Patienten ohne spezifische Therapie bei etwa 4 Monaten. Die chirurgische Therapie stellt bislang die einzig kurative Behandlungsmaßnahme dar.

### 2.1 Definition

Das Pankreaskarzinom ist ein vom Gangepithel oder den azinären Zellen des Pankreas ausgehender Tumor. Im exokrinen Anteil der Bauchspeicheldrüse entstehen ca. 95 % aller Pankreastumoren. Tabelle 1 zeigt die anatomische Lokalisation und die zugehörige Häufigkeit des Auftretens des Pankreaskarzinoms.

Tabelle 1: Lokalisation und Häufigkeit des Auftretens des Pankreaskarzinoms (18)

| <b>Lokalisation</b> | <b>Anatomische Orientierung</b>  | <b>Häufigkeit<br/>in %</b> |
|---------------------|--|----------------------------|
| Pankreaskopf        | rechts vom linken Rand der V. mesenterica superior                         | 60                         |
| Pankreaskörper      | zwischen linkem Rand der V. mesenterica superior und linkem Rand der Aorta | 30                         |
| Pankreasschwanz     | zwischen linkem Rand der Aorta und Milzhilus                               |                            |
| Gesamtes Pankreas   |  | 10                         |

## 2.2 Epidemiologie

Mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 29.000 Erkrankungen pro Jahr stellt das Pankreaskarzinom die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache in den USA dar (19). Es gibt zahlreiche demographische sowie geographische Unterschiede in der Häufigkeit und Ausprägung des Pankreaskarzinoms. Es tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen [1,3:1], innerhalb der schwarzen Bevölkerung öfter als bei der weißen Bevölkerung [1,5:1] sowie bei Stadtbewohnern eher als bei der ländlichen Bevölkerung auf (20,21). Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit zunehmenden Alter deutlich zu, das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 65 - 70 Jahren, der Häufigkeitsgipfel befindet sich in 6. - 8. Lebensdekade (22). Die höchsten Neuerkrankungsraten wurden in den Niederlanden, Dänemark, Deutschland und Irland festgestellt (21). In Deutschland liegt die Inzidenz des Pankreaskarzinoms derzeit bei 5 - 10/100.000 Einwohnern pro Jahr. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen bei Männern wird auf 4.900, bei Frauen auf 5.500 geschätzt. Etwa 3 % aller Tumorerkrankungen und ca. 5 % aller Krebstodesfälle sind auf Karzinome des Pankreas zurückzuführen (23).

## 2.3 Ätiologie

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist weitgehend ungeklärt. Bestimmte Risikofaktoren disponieren überdurchschnittlich häufig zur Erkrankung. Der am besten evaluierte und bereits in zahlreichen epidemiologischen Studien bestätigte Risikofaktor ist das Zigarettenrauchen (24,25,26). Die Gefahr an einem Pankreaskarzinom zu erkranken steht in hoher Korrelation zur Anzahl der so genannten „packyears“ (25,27) und ist für Raucher um das zwei- bis dreifache erhöht (28,29). 10-15 Jahre nach Beendigung des Zigarettenkonsums entspricht das Risiko wieder dem der Nichtraucher (22). Gegenwärtigen Schätzungen zufolge liegt der Anteil der durch das Zigarettenrauchen bedingten Pankreaskarzinomerkrankungen bei ca. 30 % (22,24,30,44). Im Rahmen beruflicher Exposition besteht ein signifikant erhöhtes Risiko gegenüber Noxen wie  $\beta$ -Naphthylamin, Benzidin oder Benzolderivaten. Ebenfalls wurde nach intensiver und langandauernder DDT- (Dichlordiphenyltrichloräthan) und Ethylenexposition ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen (34,35,36). Weiterhin werden auch diätetische Faktoren bei der Tumorgenese des Pankreaskarzinoms in Betracht gezogen. In diesem Kontext werden ursächlich ein hoher Cholesterin- und Kohlenhydrat-Konsum und ein niedriger Frucht- und Gemüseverzehr diskutiert

(37). Berichte über Zusammenhänge zwischen Kaffee- und übermäßigem Alkoholkonsum einerseits und der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms andererseits sind widersprüchlich und konnten bisher in zahlreichen Studien nicht statistisch signifikant bewiesen werden (22,38,39). Möglicherweise stellt regelmäßiger, erhöhter Alkoholkonsum einen indirekten Risikofaktor dar, weil dadurch eine chronische Pankreatitis induziert werden kann, die ihrerseits eine Präkanzerose darstellt (42,43). Patienten mit Diabetes mellitus weisen ein erhöhtes Risiko der Pankreaskarzinomentwicklung auf. Dabei wird sowohl ein eigenständiger prädisponierender Faktor als auch eine gesteigerte Karzinominzidenz bei langjährigem Diabetes mellitus diskutiert (40,41).

## **2.4 Symptomatik**

Die Lokalisation des Tumors in der Bauchspeicheldrüse bestimmt die klinische Symptomatik. Bei Karzinomen im Bereich des Pankreaskopfes kommt es meistens zu einer Störung des Galleabflusses mit einem schmerzlosen Ikterus, Acholie, dunklem Urin und Pruritus. Karzinome im Korpus- oder Schwanzbereich des Pankreas führen zu uncharakteristischen Beschwerden wie schlechter Allgemeinzustand, Schmerzen im Oberbauch, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und unspezifischen Rückenschmerzen (13). Kennzeichnend für das Pankreaskarzinom ist, dass es frühzeitig subklinisch metastasiert. Ein Aszites infolge hepatischer Metastasierung oder einer Peritonealkarzinose bedeutet Irresektabilität. Das Risiko für die Bildung von Thrombosen oder Thrombophlebitiden ist bei Patienten mit Pankreaskarzinom erhöht (50). 95 % der Pankreastumoren gehen vom exokrinen Teil des Pankreas aus, hierbei handelt es sich histologisch in über 90 % der Fälle um duktales Adenokarzinome. Die häufige Infiltration von Korpus- und Schwanzkarzinomen in den Retroperitonealraum und in die Nervenscheiden des Plexus coeliacus können zu einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik führen. Die im Pankreaskopf lokalisierten Tumore können zur Ausbildung einer Cholestase mit begleitendem Ikterus führen. Die dadurch klinisch meist früh auffällig werdenden Pankreaskopfkarzinome sind daher prognostisch günstiger.

## **2.5 Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom**

Die Fünfjahresüberlebensrate aller Pankreaskarzinompatienten liegt bei < 3 %. Das mediane Überleben der inoperablen Patienten beträgt 4 - 6 Monate, nach Resektion 10 - 18 Monate. Damit weist das Pankreaskarzinom unter allen gastrointestinalen

Karzinomen die schlechteste Prognose auf. Bei kurativer Resektion (R0) kann eine Fünfjahresüberlebensrate von 15 - 20 % erreicht werden (50).

Tabelle 2: Stadienabhängige Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom (50)

| <b>Stadium UICC</b>                      | <b>Mediane Überlebenszeit<br/>(Monate)</b> | <b>2-Jahresüberlebenszeit (%)</b> |
|--|--|-----------------------------------|
| <b>I</b><br>(lokal begrenzt)             | 12-18                                      | 20-35                             |
| <b>II/III</b><br>(lokal fortgeschritten) | 4-6  | 10                                |
| <b>IV</b><br>(metastasiert)              | 3  | 0                                 |

## 2.6 Diagnostik des Pankreaskarzinoms

Zu dem Mangel an krankheitsspezifischen Frühsymptomen kommt das Fehlen einer effektiven und gleichzeitig wenig invasiven Screening-Diagnostik. Auch bei nachweisbaren Tumoren stößt die Diagnostik häufig schnell an Grenzen hinsichtlich Art-diagnose oder lokaler Resektabilität. Aufgrund der schlechten Prognose bei Patienten mit Pankreaskarzinom muss es eines der wichtigsten Ziele sein, die diagnostischen Möglichkeiten zu verbessern. Bereits 85 % der Betroffenen befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem weit fortgeschrittenen Tumorstadium. Zum diagnostischen Standard zählen neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung die primär orientierende Sonographie, die Computertomographie (CT), die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikoskopie (ERCP). Die Endosonographie (EUS) mit der Möglichkeit der Feinnadelbiopsie hat in den letzten Jahren zusätzlich an Bedeutung gewonnen (55).

## 2.7 Schmerztherapie von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Neben der palliativen systemischen Chemotherapie sind zwei Therapiesäulen für Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom von außerordentlicher Bedeutung: 1. die adäquate Schmerzbehandlung und 2. eine frühzeitig begonnene unterstützende Ernährungstherapie. Diese Maßnahmen wirken nicht nur thera-

pieunterstützend, sondern verbessern auch entscheidend die Lebensqualität der Patienten. Vor der Schmerztherapie ist eine gründliche Diagnostik bzw. Anamnese der Schmerzzustände der Patienten notwendig. Hierbei hat sich die Einteilung nach Portenoy (189) bewährt: Es wird unterschieden nach *tumorbedingten* Schmerzen (u. a. durch Infiltration von Geweben), *tumorassozierten* Schmerzen (u. a. verursacht durch Thrombosen) und *therapiebedingten* Schmerzen (u. a. Operation, Radio- und/oder Chemotherapie). Weitere Informationen sind Schmerzort, Schmerzqualität, zeitliche Dynamik, relevante äußere Einflussfaktoren (z. B. Tageszeit, Körperposition) und Wirksamkeit bisher verwendeter Schmerzmittel.

Die quälenden Schmerzen bei Patienten mit Pankreaskarzinom sind schwierig zu behandeln und sollten nach sorgfältiger Schmerzanamnese entsprechend einem Stufenschema der World Health Organization differenziert therapiert werden.

## **2.8 Ernährungszustand und -therapie bei Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom**

Der Verlust an Körpergewicht ist ein häufiges Symptom bei der Erstdiagnose von Karzinompatienten. Die stärkste Abnahme an Körpergewicht finden sich bei Patienten mit Pankreas- und Magenkarzinom: 85 % der Betroffenen haben bei Diagnosestellung Gewicht verloren, ca. 30 % weisen starke Gewichtsverluste auf.

Längsschnittstudien konnten zeigen, dass ein schlechter Ernährungszustand bei Tumorpatienten mit einer eingeschränkten Prognose, subjektiv bewertet verminderter Lebensqualität, begrenzter Leistungsfähigkeit und signifikant verkürzter Überlebenszeit verbunden ist. Des Weiteren sind **Tumorthérapien** mit Anorexie und Gewichtsverlust assoziiert. Aus diesen Gründen ist erklärbar, warum die häufigste Todesursache bei Karzinompatienten neben einer Sepsis die Kachexie ist (72). Bleiben die Erfolge bei einer vollwertigen individuellen Normalkost und einer hochkalorischen enteralen Ernährungstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom aus, besteht die Möglichkeit einer zusätzlichen bzw. totalen parenteralen Ernährung (PE). Weitere Indikationen für eine PE sind:

- Gewichtsverlust > 10 % nach Diagnose oder > 5 % in zwei Wochen
- Hinweise auf potentiell Ernährungdefizit, z. B. über Ermittlung des ECM/BCM-Index
- Blockierung der Nahrungsaufnahme durch Erbrechen, Übelkeit, Anorexie (73)

Eine frühzeitig begonnene unterstützende Ernährungstherapie führt zu einer Verbesserung der Therapieeffektivität, der subjektiven Lebensqualität und der Lebenserwartung (72).

## **2.9 Chemotherapie bei Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom**

2003 kamen Granick et al. (74) zu dem ernüchternden Ergebnis, dass derzeit 40 % der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom überhaupt keine Behandlung erhalten. 1995 wurde von Lionetto et al. nach Auswertung von 27 randomisierten Palliativstudien (insgesamt 21 Chemotherapien und 6 Radiochemotherapien) festgestellt, dass für die palliative Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms keine Standardtherapie existiert. Viele Studienkonzepte wurden vor allem wegen eines mangelhaften Studiendesigns, inakzeptabler Nebenwirkungen oder ihrer Wirkungslosigkeit abgelehnt (75). Lange Zeit galt die Therapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) als einzige Alternative bei der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms, die objektiven Ansprechraten lagen allerdings nur zwischen 0 und 10 % (3). In verschiedenen randomisierten Studien konnte mit 5-FU-haltigen Polychemotherapien kein Überlebensvorteil gegenüber der 5-FU-Monotherapie erzielt werden (77,78,79). Des Weiteren konnte sich die 5-FU-Monotherapie als anerkannter Standard nicht durchsetzen, da die Ergebnisse randomisierter Studien im Hinblick auf die Wirksamkeit enttäuschten. (80,81). Erst Ende der neunziger Jahre, mit der Einführung von Gemcitabin, ließ sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 5,7 Monaten gegenüber 4,4 Monaten einer alleinigen 5-FU Therapie zeigen (4). Mittlerweile stellt Gemcitabin die allgemein anerkannte Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom dar. Die Erfolge mit Gemcitabin dürfen aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass weiterhin die dringende Notwendigkeit für eine deutliche Verbesserung der Überlebenszeit im Vordergrund steht. Dabei sollte die Verbesserung der Prognose, das akzeptable Nebenwirkungsprofil und der Ge-

winn an Lebensqualität, die mit der Gemcitabin-Therapie erreicht wurde, nicht durch eine Kombination mit einer anderen zytotoxisch wirkenden Substanz gemindert werden. Als vielversprechend schien unter anderem die Kombination von Gemcitabin mit 5-FU moduliert mit Folinsäure. In einer Phase-II-Studie wurden Patienten mit 1.000 mg/m<sup>2</sup> iv. Gemcitabin, 200 mg/m<sup>2</sup> iv. Folinsäure (jeweils als 30minütige Infusion) und 750 mg/m<sup>2</sup> iv. 5-FU als 24-Stundeninfusion behandelt (5). In vorläufigen Ergebnissen zeigten 2 von 38 eine partielle Remission, 34 weitere Patienten (89 %) zeigten eine Stabilisierung der Erkrankung. Die mediane Zeitdauer bis zum Tumorprogress betrug 7,1 Monate. In dieser Studie lebten 12 von 38 Patienten (32 %) ein Jahr nach Behandlungsbeginn. Um diese Ergebnisse zu bestätigen, wurde von 08/00 bis 11/03 eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie an der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie durchgeführt (6). Dabei wurde von Oettle et al. der derzeitige therapeutische Standard, eine Monotherapie mit Gemcitabin, mit einer Kombinationstherapie von Gemcitabin, 5-FU als 24-Stunden-Infusion und Folinsäure verglichen. Als Ergebnis dieser Studie konnte festgestellt werden, dass die Kombinationstherapie GFF gegenüber der Standardtherapie mit Gemcitabin, in Bezug auf die Überlebenszeit keinen signifikanten Unterschied, bei der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem inoperablem Pankreaskarzinom aufzeigt (192).

### **2.9.1 Chemotherapeutisch bedingte Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom**

Bei einem Großteil der Patienten wird die Diagnose Pankreaskarzinom erst im inoperablen Stadium gestellt. Als Standard für Patienten mit fortgeschrittenem exokrinem Pankreaskarzinom gilt derzeit die palliative systemische Chemotherapie. (88). Die während einer Chemotherapie verabreichten Hauptbestandteile sind zytotoxische Substanzen, die die Zellteilung aktiver Zellen durch unterschiedliche Wirkmechanismen verzögern oder verhindern. Dabei können die Zytostatika nur an proliferierende, d. h. sich in einer Phase des Zellzyklus, jedoch nicht in der sogenannten G<sub>0</sub>-Phase befindenden Zellen wirksam werden. Die hauptsächlich auf dieser Wirkungsweise beruhenden Nebenwirkungen betreffen vor allem die Erythro-, Leuko- und Thrombopoese, die Epithelien der Schleimhäute und Gonaden sowie die Haut und Hautanhangsgebilde. Außerdem können Nebenwirkungen, wie toxisch bedingte Organschädigungen und eine Häufung von Infektionen als Folge der immunsuppressiven

Wirkungen von zytotoxischen Substanzen auftreten. Die therapiebedingten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen dosisabhängig und die Schwere individuell unterschiedlich. Des Weiteren gelten Zytostatika als potentiell karzinogen (89). Tabelle 3 zeigt einige in unterschiedlicher Häufigkeit und Stärke auftretenden Nebenwirkungen der Zytostatika 5-FU und Gemcitabin.

Tabelle 3: Hauptsächliche in unterschiedlicher Häufigkeit und Stärke auftretenden Nebenwirkungen von Gemcitabin und 5-Fluorouracil (85)

| Zytostatikum          | Nebenwirkungen   |
|-----------------------|--|
| <b>Gemcitabin</b>     | Schwächezustände, Appetitlosigkeit, Haarausfall, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Obstipation, Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, schwache Proteinurie und Hämaurie, Hautrötungen, gelegentlich Dyspnoe, Fieber, Kopf-, Muskel- und Rückenschmerzen      |
| <b>5-Fluorouracil</b> | Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Geschwürbildung und Blutung im Magen-Darm-Bereich, sonstige Hämorrhagien, Alopezie, Dermatitis, Photosensibilität, Hyperpigmentierung, Urtikaria, Immunsuppression, Hyperurikämie, Leberschäden, Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie |

Neben der insgesamt schlechten Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom macht dieses Szenario deutlich, wie eminent wichtig die Verminderung der therapiebedingten Nebenwirkungen ist, um die Lebensqualität dieser Patienten zu erhalten bzw. zu verbessern. Deshalb sind engmaschige Therapiekontrollen, aber auch eine intensive psychosoziale Betreuung der Patienten essentiell. Gleichzeitig sollte in diesem Kontext auch immer die Frage diskutiert werden, ob der Nutzen der Therapie im Verhältnis zur Beeinträchtigung durch die Therapie steht.