

Pankreaskarzinom

Bedeutung der prädiagnostischen Bildgebung

Das Pankreaskarzinom ist bei Erstdiagnose häufig lokal fortgeschritten oder bereits metastasiert. Damit liegt die 5-Jahres-Überlebensrate selbst nach primärer Resektion und adjuvanter Chemotherapie mit modernen Regimen lediglich bei 17,4 Prozent [1]. Das Gesamtüberleben beträgt – abhängig vom Tumorstadium – 0,5 bis 2 Jahre [2]. Umso wichtiger ist die frühe Diagnosestellung. Die Zusammenschau klinischer, laborchemischer und bildgebender Kriterien muss diagnostische Untersuchungen initiieren, die im Verlauf die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erlauben [3, 4, 5]. Dies ist – anders als zunächst erwartet – nicht immer der Fall.



Pankreas

© Adobe Stock – Rasi

Zu den klinischen Kriterien gehören:

- » Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen.
- » Neu aufgetretener schmerzloser Ikterus bei Gallengangobstruktion (zumeist Pankreaskopftumore) mit acholischen Stühlen, dunklem Urin und/oder bei exokriner Pankreasinsuffizienz bereits Fettstühlen, und gegebenenfalls Pruritus.
- » (Erstmalige) Pankreatitis mit unklarer Ätiologie.
- » Neu aufgetretener Diabetes mellitus mit weiteren der genannten Symptome.
- » B-Symptome.

Neben den Kriterien zur frühen Diagnosestellung sollten folgende Risikokriterien miterfasst werden: Familiäre Häufung von Brustkrebs, Ovarialkarzinome, Kolonkarzinome, Melanome, hereditäre

Pankreatitis, Erstdiagnose eines Diabetes mellitus, Alter über 60 Jahre, Übergewicht, externe Noxen wie Alkohol und Nikotin [3] sowie chemische Noxen [6].

Nicht-beeinflussbare Risikofaktoren sind Alter, Geschlecht (männlich), Diabetes und genetische Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Punktmutationen in BRCA2 und CDKN2A. Modifizierbare Risikofaktoren sind Rauchen, Alkohol, Übergewicht, gegebenenfalls das Mikrobiom [7, 8], Pankreatitis und Infektionen [9, 10].

Die Laboruntersuchungen beinhalten Blutbild und Leberwerte einschließlich Bilirubin sowie Blutglukose und Lipase, die die klinische Symptomatik bestätigen. Sie sind jedoch nicht diagnostisch. CA 19-9 wird in der Primärdiagnostik nur bedingt empfohlen [3].

Der Bildgebung kommt vor der histologischen Probengewinnung eine entscheidende Rolle zu. Folgende radiologische Kriterien wurden als Hinweis für das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms beschrieben [11]:

- » Fokale/Distale Atrophie des Pankreasparenchyms,
- » Fokale Hypoattenuierung (insbesondere in der spärarteriellen Phase),
- » Abbruch/Erweiterung des Pankreasgangs.

Zu den frühen computertomografischen Zeichen eines duktaalen Adenokarzinoms zählt die fokale Parenchymatrophie. Sie stellt sich meist vor einem Pankreasgangabbruch oder einer Pankreasgangserweiterung dar und findet sich häufiger im Bereich von Pankreaskorpus und -schwanz. Bei einem Pankreaskopfkarcinom ist die fokale Pa-

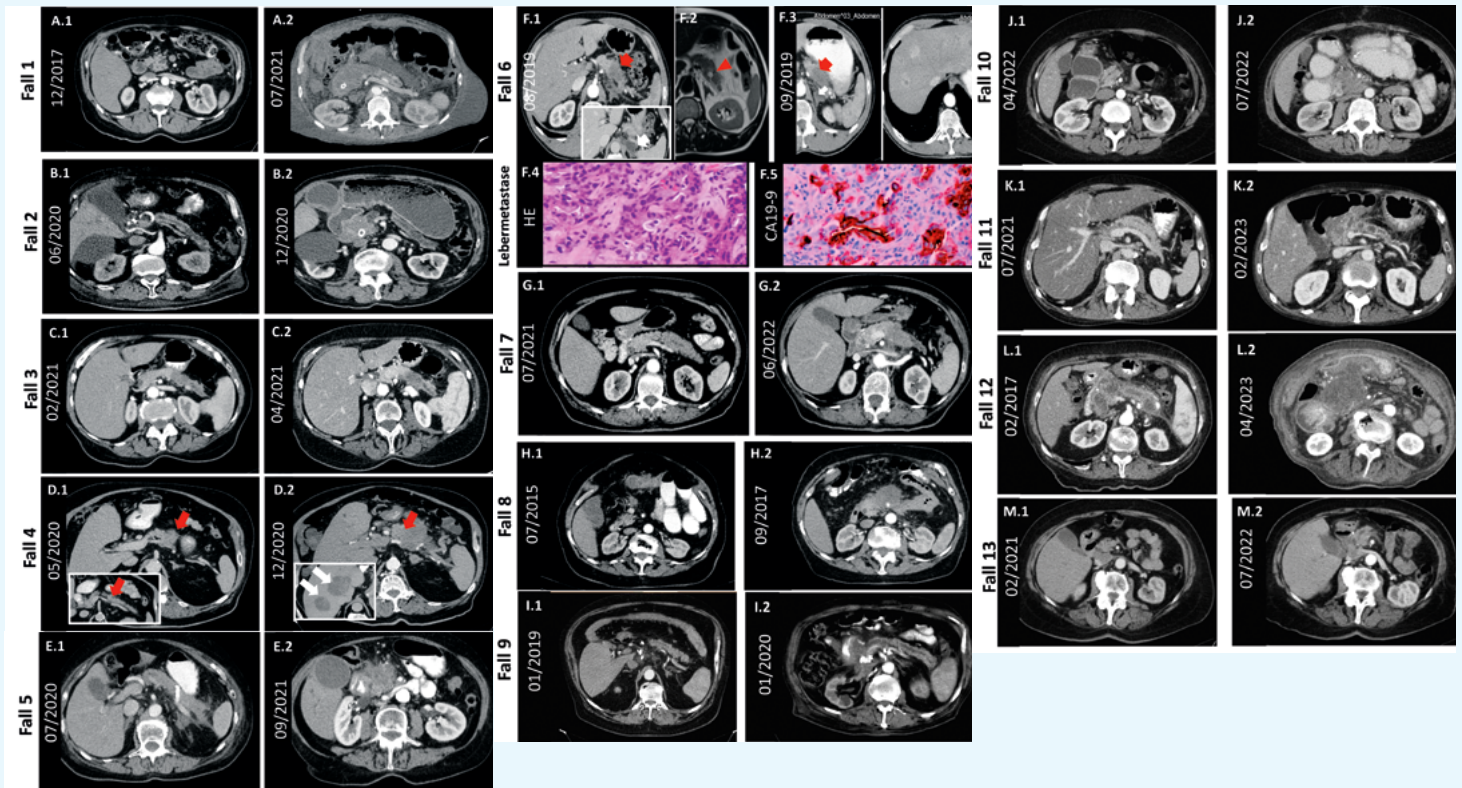


Abbildung 1 bis 3: CT-Bildgebung der 13 Fälle mit prädiagnostischer Schnittbildgebung (links) und bei Diagnose (rechts). Dargestellt ist die arterielle Phase. Bei Fall 6 ist die Histologie mit Immunhistologie (CA 19-9) mit abgebildet.

renchymatrophie seltener [12]. Hier kommt es zu einer distalen Parenchymatrophie mit zusätzlich erweitertem Pankreasgang. Auch auf Irregularitäten der Pankreaskontur wird geachtet [11].

Zu den CT-morphologischen Indikatoren für ein Pankreaskarzinom gehört ebenfalls die fokale Hypoattenuierung im Vergleich zum umgebenden Pankreasparenchym. Sie wird auf eine lokale Minderperfusion zurückgeführt [13].

Die „Fukuoka Konsensus Richtlinien“ aus dem Jahre 2017 befassen sich mit der Klassifikation der intraduktalen papillären muzinösen Neoplasie (IPMN) und muzinösen zystischen Neoplasie des Pankreas. Hochrisiko Stigmata für ein Malignom sind eine zystische Pankreasläsion mit muralem Knoten von ≥ 5 mm und einer Pankreasgangaufweitung auf ≥ 10 mm [14]. In einer prospektiven

Studie zeigte sich, dass eine Pankreasgangerweiterung auf $\geq 2,5$ mm sowie eine Pankreaszyste ≥ 5 mm beide starke unabhängige Indikatoren für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms sind [15]. Eine Zyste ≥ 3 cm, ein muraler Knoten < 5 mm, eine verdickte Zystenwand oder ein Hauptgang von 5 bis 9 mm sowie Kaliberschwankungen mit gegebenenfalls distaler Pankreasatrophie, Lymphadenopathie, erhöhtem CA 19-9 Serumspiegel sowie ein Zystenwachstum von ≥ 5 mm in zwei Jahren gelten als „Worrisome Features“.

Der Algorithmus für die frühe Detektion von Pankreaskarzinomen beinhaltet entsprechend der Vorgabe oben genannter klinischer Symptome, Laborwerte und Risikofaktoren jedoch zunächst die Abdomensonografie [16]. Im zeitnahen Verlauf erfolgt die Endosonografie, das

Kontrastmittel-CT und/oder MRT mit MRCP. Zur Diagnosesicherung (falls keine primäre Operation möglich) ist die Histologie – wenn möglich mit Zytologie – besser als die alleinige Zytologie. Auch die als Zytologie gewonnene Probe sollte möglichst in Formalin (in der Regel 4 Prozent) eingesandt werden, und nicht als Ausstrichpräparat aus der Endoskopie (Kommunikation Bence Sipos, Stuttgart). Dies erlaubt dem Pathologen – neben dem Beschreiben des histologischen Wachstumsmusters (zum Beispiel duktal) – die Färbung eines Panels immunohistochemischer Marker: CK7, CK19, MUC1, CEA und CA 19-9. Bei (Leber-)Metastasen wird zusätzlich CK20, CDX-2 zur Unterscheidung von Adenokarzinomen des Kolons, TTF-1 zur Abgrenzung von Lungenrundherden, PSA bei Prostata-, oder GATA3 sowie Hormonrezeptoren bei Mamma-Karzinomen durchgeführt [17].

Gerade weil die späte Diagnosestellung beim Pankreaskarzinom das Gesamtüberleben drastisch reduziert, kann eine Diagnose im Frühstadium bei dann möglicher chirurgischer Intervention das Überleben deutlich verbessern.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Gründe für die späte Diagnose an unserem lokalen Kollektiv aufzuarbeiten und zu benennen. Ein entsprechender Ethikantrag liegt vor (11/9/22).

Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse haben wir für unsere Patienten mit Erstdiagnose eines lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinoms innerhalb der vergangenen sechs Jahre (2017 bis 2023) überprüft, bei wie vielen der Patienten eine prädiagnostische Bildgebung vorhanden war. Dies ist möglich, da unsere Radiologie einen weiten Einzugsbereich hat. Für Patienten mit einem prädiagnostischen CT erfolgte die Re-Evaluation der primären Bildgebung durch einen erfahrenen unabhängigen Radiologen (M. F.) entsprechend der oben genannten radiologischen Kriterien: fokale Erweiterung/Abbruch des Pankreasgangs, Hypoattenuierung und fokale/distale Atrophie des Pankreasparenchyms. Die klinischen Kriterien bei Erstdiagnose wurden mit evaluiert.

Ergebnisse

Eine prädiagnostische Bildgebung mittels CT war bei 13/55 Patienten (23,6 Prozent) 19,8 Monate (1 bis 74 Monate) vor ED vorhanden (Abbildung 1 bis 3). Das mittlere Alter lag bei 80,6 (48 bis 91) Jahren. 28/55 (51 Prozent) berichteten vor Diagnosestellung über Oberbauch- und Rückenschmerzen. 10/55 (18 Prozent) Patienten zeigten bei Vorstellung einen neu aufgetretenen Ikterus. Ebenfalls (18 Prozent) hatten eine Pankreatitis, vier davon mit Ikterus/acholischem Stuhl. 8/55 (15 Prozent) hatten einen neu aufgetretenen Diabetes und 13/55 (23,6 Prozent) einen bekannten Diabetes mellitus. Damit hatten insgesamt 21/55 (38,2 Prozent) der Patienten vor Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms einen Diabetes mellitus. 18/55 (32,7 Prozent) berichteten über B-Symptome, davon 15/55 (27,3 Prozent) über Gewichtsverlust. Der Gewichtsverlust war deutlich und reichte von 5 kg in zwei Wochen bis 30 kg in einem Jahr. 10/55 (18,2 Prozent) hatten dokumentierte thrombotische Ereignisse: vier Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose, davon drei mit Lungenarterienembolie. 14/55 (25,5 Prozent) hatten in der Vergangenheit bereits einen Tumor. Zwei Patienten hatten im Vorfeld ein Kolonkarzinom. Gynäkologische Tumore waren in fünf Patientinnen erfasst, davon ein Ovarialkarzinom 23 Jahre zuvor (mit damals auch Me-

ningeom), ein Adenokarzinom des Uterus sowie drei Mamma-Karzinome. Tumore der ableitenden Harnwege/Prostata zeigten sechs Patienten. Drei Patienten hatten ein Prostata-Karzinom, einer davon ein malignes Melanom. Ein Patient hatte ein Harnblasenkarzinom über zehn Jahre vor ED und ein weiterer Patient hatte ein papilläres Nierenzellkarzinom ein Jahr vor ED. Ein weiterer Patient mit Z. n. Nierenkarzinom fünf Jahre vor Diagnose des Pankreaskarzinoms hatte nebenbefundlich einen NET G1 im Bulbus duodeni bei ED. In dem Gesamtkollektiv hatte eine weitere Patientin einen NET G1 des Duodenums (endoskopisch abgetragen).

Von den genannten Patienten waren zum Zeitpunkt der Analyse bereits 53/55 (96,4 Prozent) verstorben.

Die frühen radiologischen Kriterien für ein Pankreaskarzinom [11] finden sich in unseren Fällen in der pre-diagnostischen Bildgebung wie folgt wieder:

- » Fokale Hypoattenuierung: 30,8 Prozent (4/13)
- » Erweiterung/Abbruch des Pankreasgangs 53,8 Prozent (7/13)
- » Fokale/Distale Atrophie des Pankreasparenchyms 0 Prozent (0/13).

Bei fast allen Patienten mit einer prädiagnostischen Computertomografie zeigte sich mindestens eines der frühen radiologischen Kriterien für das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms. Zwei der Kriterien fanden sich nur bei einem Patienten.

Außerdem zeigten alle Patienten entsprechende klinische Zeichen, die in der Einzelbetrachtung unspezifisch sind, jedoch differenzialdiagnostisch relevant:

9/13 Patienten (69,2 Prozent) hatten Oberbauchschmerzen, davon sieben bei Pankreatitis. Rückenschmerzen wurden als Indikation nicht berichtet. Ein Patient hatte bereits im Vorfeld eine Pankreatitis. Ein weiterer Patient hatte einen Ikterus und ein Patient eine Cholezystitis. Bei drei Patienten war die Indikation zum initialen CT die Tumornachsorge. Gewichtsverlust wurde bei der ersten Vorstellung nicht dokumentiert.

Diskussion

Mit der retrospektiven Analyse der Fälle muss deutlicher gefragt werden, welche Faktoren zu der späten Diagnosestellung geführt haben.

Zunächst zur Bildgebung: Bei Tumorerkrankung in der Vorgeschichte werden in der Regel ein Lokalrezidiv oder Metastasen radiologisch aus-

geschlossen. Ein nebenbefundlich erweiterter Pankreasgang oder eine Gefäßobstruktion – wie in Fall 4 – wird gegebenenfalls beschrieben, jedoch nicht gewertet und das nächste Staging wird abgewartet.

Kommt eine Entzündung im Sinne einer Pankreatitis oder Cholezystitis in Frage, insbesondere dann, wenn die Lipase erhöht ist und Beschwerden berichtet werden, wird die Entzündung favorisiert, gerade wenn der Patient jünger ist (Fall 6). Die Hypoattenuierung wird im Rahmen der Entzündung gewertet, die Pankreasgangerweiterung wird zwar beschrieben, führt aber nicht zu einer zeitnahen weiterführenden Diagnostik.

Bei obstruktivem Ikterus steht in der Regel die Stentanlage im Vordergrund. Hier wird die Endosonografie vor Stenteinlage empfohlen. Sie ermöglicht die frühzeitige Diagnosestellung mit entsprechend früher chirurgischer Vorstellung. Eventuell kann auf eine Stentanlage verzichtet werden, zugunsten der primären Tumoresektion.

Eine fundierte Anamnese mit bewusst überlegten Differenzialdiagnosen bleiben die wichtigsten Werkzeuge für eine fundierte Diagnostik. Hier spielen die Erfahrung des Arztes und die Fachrichtung (Allgemeinarzt, Internist, Gastroenterologe) des Untersuchers eine Rolle, genauso wie die Zeit, die er sich für eine Anamnese nehmen kann.

Hier sind Kollegen, die den Ultraschall beherrschen und über moderne Geräte verfügen im Vorteil. Der Ultraschall des Abdomens hilft nicht nur, in Ruhe die Strukturen des Oberbauchs zu betrachten, sondern ermöglicht zeitgleich eine detaillierte und fokussierte Anamnese: Haben Sie Gewicht verloren, wieviel, in welcher Zeit? Besteht eine B-Symptomatik? Gibt es Risikofaktoren wie Nikotin oder Alkohol? Gab es in der Familie eine Tumorerkrankung? Hatten Sie selbst eine Tumorerkrankung, wann? Wo wurden Sie behandelt, mit welcher Therapie? Hatten Sie bereits eine Operation, warum? Beim Ultraschall kann man die sichtbaren abdominellen Narben erfragen. Auch die Vormedikation kann weiterhelfen, zum Beispiel Antidiabetika oder Pankreasenzyme. Es hilft, wenn ein Mitarbeiter die Antworten dokumentiert, damit die Informationen nicht untergehen. Vorbefunde sollten zeitnah angefordert werden.

Während in Kliniken regelmäßige Röntgenbesprechungen stattfinden und die Befunde im Hinblick auf die Symptomatik reevaluiert werden können, wird der Befund im ambulanten Bereich in der Regel schriftlich weitergegeben. Die CD dient meist nur der Aufbewahrung der Bilder. Hier kann eventuell der geplante digitale Austausch helfen:

www.aerzteblatt.de/nachrichten/141337/Medizinische-Informationsobjekte-sollen-praxistauglich-werden



Normalerweise gilt: Sollten die Oberbauchschmerzen nach zwei Wochen konservativer Maßnahmen und gegebenenfalls Protonenpumpblockern nicht weggehen, sollte ein Facharzt aufgesucht werden. Hier sollte je nach Beschwerdeggrad und unter Kenntnis des Patienten eher proaktiv entschieden werden.

Möglicherweise lässt sich durch eine bessere Absprache von Radiologie, behandelndem niedergelassenen Kollegen und Gastroenterologen (Weitergabe einer persönlichen Telefonnummer an den primär behandelnden Kollegen) eine frühere Diagnosestellung und damit ein verbessertes Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom herbeiführen.

Gerade aufgrund der schlechten Prognose ist die symptomgetriggerte „Vorsorge“ bei der frühen Erkennung des Pankreaskarzinoms entscheidend.

Unser Beitrag wäre ein Baustein für ein Vorgehen, wie es bei der Pneumonie bereits etabliert ist: Bei in der ersten Bildgebung einer Pneumonie verdichtetem und dadurch nicht ausreichend beurteilbarem Lungengewebe wird – insbesondere bei vorhandenen Risikofaktoren wie Nikotinabusus – eine zweite Bildgebung nach sechs bis acht Wochen empfohlen.

Bei Patienten mit unklaren Pankreasbefunden sollte – unabhängig von der Indikationsstellung der primären Schnittbildgebung – und trotz fehlendem eindeutigen Tumornachweis – eine zeitnahe fachspezifische Vorstellung und gegebenenfalls zweite Bildgebung, zum Beispiel in Form einer Endosonografie nach zwei bis drei Wochen (das heißt nach Abklingen einer entzündlichen Komponente) erwogen werden.

Auch entsprechende Qualitätsnachweise, die im Bereich der Senologie Standard sind und sich seit mehreren Jahren auch im Bereich der Herzbildgebung, Prostatabildgebung und muskuloskelettalen Radiologie etabliert haben, fehlen fast im gesamten Bereich der gastrointestinalen Radiologie in Deutschland. Trotz der bekannten Risikofaktoren für ein Pankreaskarzinom findet die zeitige Kontrolle eines auffälligen Befundes in einer Bildgebung selten statt, insbesondere bei anderer Fragestellung.

Schlussfolgerung

Diese Arbeit soll ein Schritt dazu sein, die Aufmerksamkeit der beteiligten Kollegen in Richtung

Zusammenfassung

Die frühe Diagnose des Pankreaskarzinoms ist Schlüssel für ein längeres Überleben. Entsprechend wurde retrospektiv evaluiert, ob bei Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms (2017 bis 2023), ein Vor-CT vorhanden war. Das prädiagnostische CT wurde reevaluiert bezüglich fokaler/distaler Atrophie des Pankreasparenchyms, fokaler Hypoattenuierung sowie Abbruch/Erweiterung des Pankreasgangs. Typische klinische Kriterien wurden miterfasst.

Eine prädiagnostische Bildgebung mittels CT war bei 13/55 Patienten (23,6 Prozent) 1 bis 1,5 Jahre vor ED vorhanden. Das mittlere Alter lag bei 80,6 (48 bis 91) Jahren. Davon waren 27/55 Männer und 28/55 Frauen. 28/55 (51 Prozent) berichteten vor Diagnosestellung über Oberbauch- und Rückenschmerzen. 10/55 (18 Prozent) Patienten zeigten bei Vorstellung einen neu aufgetretenen Ikterus. Ebenfalls (18 Prozent) hatten eine Pankreatitis, 4 davon mit Ikterus/acholischem Stuhl. 8/55 (15 Prozent) hatten einen neu aufgetretenen Diabetes und 13/55 (23,6 Prozent) einen bekannten Diabetes mellitus. 18/55 (32,7 Prozent) berichteten über B-Symptome, davon 15/55 (27,3 Prozent) über Gewichtsverlust. Der Gewichtsverlust war deutlich und reichte von 5 kg in zwei Wochen bis 30 kg in einem Jahr. 10/55 (18,2 Prozent) hatten dokumentierte thrombotische Ereignisse: vier Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose, davon drei mit Lungenarterienembolie. 14/55 (25,5 Prozent) hatten in der Vergangenheit bereits einen Tumor. Bei fast allen Patienten mit einer prädiagnostischen Computertomografie zeigte sich mindestens eines der frühen radiologischen Kriterien für das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms. Zwei der Kriterien fanden sich nur bei einem Patienten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der „schmerzlose Ikterus“ nicht „das“ typische klinische Symptom für die Diagnose eines Pankreaskarzinoms ist. Die Beschwerden sind zunächst unspezifisch und das Patientenkollektiv inhomogen. Nebenbefunde in der Bildgebung sollten, wie die Pankreatitis unklarer Ätiologie, eine zeitnahe Vorstellung beim Gastroenterologen nach sich ziehen.

zeitnaher ergänzender Diagnostik zu lenken. Die geplanten Therapiezentren sind sicher wichtig, die Diagnostik findet jedoch in der Regel im Vorfeld statt.

Obwohl die späte Diagnosestellung beim Pankreaskarzinom das Gesamtüberleben drastisch reduziert, konnte eine Diagnose im Frühstadium – mit dann rechtzeitiger chirurgischer Intervention und verbessertem Überleben – bisher nicht umgesetzt werden.

In unserem Patientenkollektiv lag in 23,6 Prozent der Fälle eine primäre Bildgebung vor. In einigen dieser Fälle hätte eine frühere Diagnose wahrscheinlich einen anderen Verlauf bedingt, unabhängig der später eingesetzten modernen Therapieformen.

Das Literaturverzeichnis kann im Internet unter www.bayerisches-aerzteblatt.de (Aktuelles Heft) abgerufen werden.

Autoren

Cand. med. Paul Zedler¹,
Dr. Martin Faßhauer²,
PD Dr. Silke Cameron, M.A.^{1,3}

¹ Abteilung für Gastroenterologie und Allg. Innere Medizin, Klinikum Hann. Münden

² Radiologische Gemeinschaftspraxis, Klinikum Hann. Münden

³ Klinik für Gastroenterologie und Gastrointestinal Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen

Korrespondierende Autorin:
PD Dr. Silke Cameron, M.A., E-Mail:
silke.cameron@med.uni-goettingen.de