Pankreaskarzinom

Molekulare und chirurgische Pathologie

Pro Jahr erkranken in Deutschland 12.900 Menschen an einem Pankreaskarzinom, 6600 Frauen und 6300 Männer sind betroffen [1]. Die Prognose hat sich in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert; die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 7%, wobei Frauen eine leicht verbesserte Prognose von 8% aufweisen. Damit ist das Pankreaskarzinom in Deutschland der vierthäufigste zum Tode führende Tumor. Innerhalb der letzten Jahre ist eine leichte Inzidenzzunahme zu verzeichnen.

Bei Diagnosestellung sind lediglich 20% der Patienten in einem resektablen, d. h. potenziell kurablen Zustand, jeweils 40% der Patienten zeigen eine lokal fortgeschrittene Tumorerkrankung oder besitzen bereits zum Zeitpunkt der primären Diagnosestellung Metastasen. Diejenigen Patienten, deren Tumor resektabel ist, haben eine mittlere Überlebenszeit von 15 bis 19 Monaten, Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren von 6 bis 10 Monaten, metastasierte Leiden sind mit einer Prognose von bis zu 3 bis 6 Monaten vergesellschaftet [2].

Die Problematik der Frühdiagnose ist hinlänglich bekannt; Tumoren müssen größer als 0,5 cm sein, um der Bildgebung nicht zu entgehen. Die Frühdiagnose wird darüber hinaus durch die Tumorbio-logie selbst erschwert; die häufige Assoziation mit einer chronischen Pankreatitis und die deutlich „Desmoplasie“ des dukta- len Adenokarzinoms sind wesentliche, die Früherkennung behindernde Charakteristika.

Die „Ursprungszelle“ des Pankreaskarzinoms ist noch nicht klar definiert – aktuell werden zentroazinäre Zellen als Ur-

sprungszellen dukta- ler Adenokarzinome des Pankreas angenommen [3].

Der mehrstufige Prozess der malignen Transformation beruht auf dem Konzept des „injury and repair“: Aus dem normalen Pankreas wird durch Entzündungser- eignisse eine chronische Pankreatitis, Re- generation und Zelluntergang sind konkurrierende Prozesse, in deren Verlauf sich DNA-Schäden akkumulieren, wo- bei gestörte Apoptose- und Zellprolifera- tionsmechanismen zur Tumorentstehung führen [4].

Als Vorläuferläsionen sind die pankrea- tischen intraepithelialen Neoplasien (PanIN) gut beschrieben [5]. Die Frage, ob die chronische Pankreatitis ursächlich für das Pankreaskarzinom ist, wird in der Li- teratur kontrovers diskutiert. Generell ist von einer Risikoerhöhung bei chronischer Pankreatitis, unabhängig ihrer Ätiologie, um den Faktor 1,4 bis 8,2 auszugehen. Dabei ist in den vorliegenden Studien die chronische Pankreatitis unscharf de- finiert, die Follow-up-Zeiträume sind un- klar, und die Rolle der Confounding-Fak- toren (Rauchen und Alkohol) ist nicht im- mer klar beschrieben [6, 7].

Während der Tumorentstehung kommt es zur Akkumulation genetischer Alterati- onen, in Analogie zu den übrigen Organ- tumoren. Kürzlich sind 1007 mutierte Ge- ne beschrieben worden, die das Pankreas- karzinom vom normalen Pankreasgewe- be unterscheiden. Die häufigsten Genal- terationen betreffen das Tumorsuppres- sorgen *p16*, gefolgt von *K-ras*, *p53*, *DPC4/ SMAD4* oder seltene Veränderungen wie *BRCA2* und die der Mismatch-Repair-Ge- ne ([3, 4], ■ **Abb. 1**). Dabei werden Al-

terationen der Karzinomzellen (inklusi- ve putativer „stem cells“) von denen der Stromazellen, die für die desmoplastische Stromareaktion verantwortlich sind, un- terschieden.

Etwa 20% aller Pankreaskarzinome sind im weitesten Sinne als erbliche Lei- den zu verstehen, 5–10% der Patienten zei- gen eine positive Familienanamnese, wie- derum 10% der Patienten leiden an heredi- tären Tumorsyndromen. Bei Patienten mit hereditärem nichtpolypösem Kolonkarzi- nom (HNPCC) ist von einer leichten Ri- sikoerhöhung auszugehen, Patienten mit *BRCA2*-Mutationen besitzen ein 3,5- bis 10-fach erhöhtes relatives Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Peutz- Jeghers-Patienten, ursächlich sind Muta- tionen des *STK11*-Gens, tragen eine 75- bis 132-fache Risikoerhöhung. Hier bekom- men betroffene Patienten mit einer Wahr- scheinlichkeit von 36% bis zum 70. Le- bensjahr ein Pankreaskarzinom [8, 9].

Die Prognosefaktoren des dukta- len Adenokarzinoms des Pankreas können, in Analogie zu den übrigen gastrointes- tinalen Tumoren, als *sichere, wahrschein- liche und fragliche* Prognosefaktoren ein- geteilt werden. Bei kurativ resezierten Patienten besitzen die Tumorgöße, der Lymphknotenstatus und das so genann- te „hospital volume“ einen sicheren pro- gnostischen Wert und sind essenzielle Ba- sis der Therapieentscheidung. Als wahr- scheinliche Prognosefaktoren, die keine therapeutische Entscheidung, lediglich eine feinere Prognoseabschätzung erlau- ben, gelten das Grading, die Gefäßinvasi- on, die Perineuralscheideninfiltration und die Infiltration des Tumors in Lymphge-

Zentroaziniäre Zelle/Karzinomzelle

p16	98%
K-ras/BRAF	95% (5%)
p53	70%
DPC4/SMAD4	55%
BRCA2	7-10%
Mismatch Repair Genes	4%
STK11 (Peutz-Jeghers)	5%
AKT2, AIB1, c-myc, c-MYB	amplifiziert

„Stromazelle“ mit Desmoplasie

Alterationen der Fibroblasten/
Stellate Cells
TGF- β , HGF/c-met
MMP – TIMP
Laminin, Fibronectin, Kollagen I, III

Abb. 1 ◀ Gen-/Proteinalterationen in Pankreaskarzinomzellen und im Stroma

Abb. 2 ◀ Resektionsränder – partielle Pankreatikoduodenektomie nach Whipple. (Mod. nach [12])

fäße [10]. Die neuen, molekularen Marker besitzen lediglich fraglichen prognostischen Wert, sie sind bisher nicht Basis der Therapieentscheidung.

Die Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten ist von unabhängiger prognostischer Bedeutung. Auch beim Pankreaskarzinom gilt, dass allein die Anzahl der entfernten Lymphknoten von prognostischer Bedeutung ist. Die TNM-Klassifikation (7. Auflage, 2010) schlägt vor, mindestens 10 Lymphknoten

zu untersuchen, um ein valides „pNo“ zu klassifizieren [11].

In letzter Zeit ist die prognostische Bedeutung der R-Klassifikation in der Literatur immer wieder hinterfragt worden. Die Literaturangaben zu R1-resezierten Patienten schwanken von 16–75% [12]. Neuere Studien konnten keinen prognostischen Unterschied zwischen R1- und Ro-resezierten Patienten nachweisen [13]. Diese Diskussion führt dazu, dass im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonfe-

renz gefragt wird, ob der „Whipple“, die partielle Pankreatikoduodenektomie, bei einem Pankreaskarzinom noch zeitgemäß ist oder generell als palliative Maßnahme eingeordnet werden muss.

Die genauere Betrachtung dieser Diskussion zeigt jedoch, dass die R-Klassifikation keineswegs prognostisch bedeutungslos ist. Die Durchsicht der pathohistologischen Arbeiten zu diesem Thema lässt erkennen, dass hier die R-Klassifikation unterschiedlich, z. T. falsch angewandt wurde. So wird in einigen Studien davon ausgegangen, dass nur dann eine Ro-Situation vorliegt, wenn die Tumorzellen mehr als 1 mm vom definitiven Resektionsrand entfernt sind [14]. Dieses Vorgehen ist jedoch nicht korrekt. Eine Ro-Situation ist dadurch definiert, dass am endgültigen Resektionsrand keine Tumorzellen nachweisbar sind. In diesem Zusammenhang sollte das CRM- („circumferential resection margin“-) Konzept diskutiert werden, welches bereits beim Rektum erfolgreich und klinisch valide angewandt werden kann [15]. Ro-resezierte Pankreaskarzinome könnten beispielsweise als CRM-positiv klassifiziert werden, wenn der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand weniger als 1 mm oder 1,5 mm betrifft. Die Frage, welcher Abstand zum

Resektionsrand tatsächlich von prognostischer Bedeutung ist, kann nach aktueller Studienlage noch nicht abschließend definiert werden. In einer großen retrospektiven Analyse an 365 Patienten mit Pankreaskarzinomen konnten Chang und Mitarbeiter evaluieren, dass ein Tumorabstand zum Resektionsrand von 1,5 mm und mehr einen entscheidenden Einfluss auf die Langzeitprognose besitzt [16].

Um hier einheitliche Daten in der Literatur zu schaffen, ist eine standardisierte, protokollgerechte Aufarbeitung der partiellen Pankreatikoduodenektomien nach Whipple unabdingbar [17]. Besonders wichtig ist der „zirkumferenzielle Resektionsrand“, der sich aus der vorderen, medialen und posterioren Resektionsfläche zusammensetzt (■ **Abb. 2**). Von entscheidender Bedeutung bei Pankreaskopfkarcinomen ist die hintere Fläche des Processus uncinatus, der Resektionsrand des Processus uncinatus, die Gefäßachse sowie potenzielle Lymphknoten an der A. mesenterica superior [12]. Es empfiehlt sich, hier eine Markierung der verschiedenen Resektionsränder (vorderer, medialer und posteriorer Resektionsrand bzw. Gefäßachse) vorzunehmen. Die standardisierte Aufarbeitung sollte auch das Ausmessen der Entfernung der Tumorzellen zum Resektionsrand umfassen. Im Befund sollte dann der definitive Abstand zum Resektionsrand angegeben werden.

Wünschenswert ist die Erstellung eines Aufarbeitungsprotokolls. Die Übersendung des Whipple-Präparates sollte nativ erfolgen, eine Fotodokumentation bzw. eine Schnellschnittuntersuchung ist zentrumsabhängig. Die makroskopische Beurteilung erfolgt ebenfalls standardisiert, hier ist darauf zu achten, dass ampulläre Karzinome bzw. distale Gallengangskarzinome bereits makroskopisch von duktalem Adenokarzinomen des Pankreaskopfes unterschieden werden. Das gesamte tumorverdächtige Areal des Resektates sollte nach vertikalem Zuschneiden eingebettet werden, die makroskopisch suspekten Areale erfordern ein gesondertes Einbetten. Histologisch erfolgen dann das Ausmessen des Tumors sowie die Angabe des Abstands des Tumors zu den zirkumferenziellen Resektionsrändern. Die standardisierte Aufarbeitung ist notwendig, um insbesondere auch für prospekti-

Pathologe 2010 · [Suppl 2] 31:225–228 DOI 10.1007/s00292-010-1298-x
© Springer-Verlag 2010

A. Tannapfel

Pankreaskarzinom. Molekulare und chirurgische Pathologie

Zusammenfassung

Die Inzidenz des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas ist leicht zunehmend. Die Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinomen ist nach wie vor schlecht. Die Früherkennung gestaltet sich schwierig, nicht nur aufgrund der desmoplastischen Stromareaktion des Tumors und der meist vorhandenen chronischen Pankreatitis. Als Ursprungszelle des Pankreaskarzinoms wird die zentroazinäre Zelle angenommen. 20% der Pankreaskarzinome besitzen einen „erblichen Hintergrund“, ein Teil kann im Rahmen eines hereditären Tumorsyndroms auftreten.

Nur 20% aller Pankreaskarzinome sind zum Zeitpunkt der Primärdiagnostik überhaupt resektabel, d. h. kurativ therapierbar.

Bei diesen Patienten kommt es darauf an, dass die R-Klassifikation korrekt angewandt wird, wobei der zirkumferenzielle Resektionsrand besondere Beachtung finden muss. Prognostisch bedeutsam bei kurativ resezierten Patienten ist die Tumorgöße und die Anzahl der entfernten bzw. befallenen Lymphknoten. In diesem Zusammenhang sollten standardisierte Aufarbeitungsprotokolle unbedingt Verwendung finden.

Schlüsselwörter

Adenokarzinom Pankreas · Molekulare Alterationen · Vererbte Tumorsyndrome · Pathologie · R-Klassifikation

Pancreatic cancer. Molecular and surgical pathology

Abstract

The incidence of ductal adenocarcinoma of the pancreas shows a slight upward trend, while the prognosis for patients with pancreatic cancer remains poor. Little progress has been made in early diagnosis due to accompanying chronic pancreatitis and the histopathologically well known “desmoplastic stroma reaction”. The cancer originates in the ductal epithelium, while the cell of origin is the “centroacinar” cell. Up to 20% of patients with pancreatic cancer have a family history of the disease. In about 10%, a hereditary tumor syndrome could be identified.

At initial diagnosis, only 20% of patients with pancreatic cancer present with local-

ized, potentially curable tumors. To ensure accurate staging of resected pancreatic cancer, care has to be taken in applying the correct R (residual tumor) classification, whereby the circumferential resection margins require particular attention. Tumor size as well as the number of resected (and examined) lymph nodes is of prognostic significance. Standardized protocols for uniform histopathological work-up are strongly recommended.

Keywords

Pancreatic adenocarcinoma · Molecular alterations · Hereditary tumor syndromes · Pathology · R-classification

ve Therapiestudien hier Prognosefaktoren valide identifizieren zu können.

Fazit für die Praxis

Die Prognose von Pankreaskarzinomen ist unverändert unbefriedigend schlecht, nur 20% aller Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose operabel. Ein Teil der Pankreaskarzinome ist hereditär.

Eine standardisierte histopathologische Aufarbeitung unter korrekter Anwendung der R-Klassifikation ist essenziell, wobei insbesondere der Tumorabstand zum zirkumferenziellen Resektionsrand prognostisch bedeutsam ist.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Tannapfel

Institut für Pathologie,
Ruhr-Universität-Bochum,
Deutsches Mesotheliomregister
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
andrea.tannapfel@rub.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Robert-Koch-Institut – Krebsregisterdaten 2010. http://www.rki.de/cln_178/nn_205770/sid_09AABD10ECC4BDD34786E9DF696FE7C1/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs_node.html?_nnn=true
2. AWMF-Leitlinie: Exokrines Pankreaskarzinom. <http://www.leitlinien.net/>
3. Shi C, Daniels JA, Hruban RH (2008) Molecular characterization of pancreatic neoplasms. *Adv Anat Pathol* 15:185–195
4. Jones S, Zhang X, Parsons DW et al (2008) Core signalling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 321:1801–1806
5. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J et al (2001) Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 25:579–586
6. Blackford A, Parmigiani G, Kensler TW et al (2009) Genetic mutations associated with cigarette smoking in pancreatic cancer. *Cancer Res* 69:3681–3688
7. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM et al (2010) Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24:349–358
8. Hidalgo M (2010) Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 362:1605–1617
9. Chu D, Kohlmann W, Adler DG (2010) Identification and screening of individuals at increased risk for pancreatic cancer with emphasis on known environmental and genetic factors and hereditary syndromes. *JOP* 11:203–212
10. Alexakis N, Halloran C, Raraty M et al (2004) Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg* 91:1410–1427
11. Wittekind C, Meyer HJ (2010) TNM Klassifikation maligner Tumore. Wiley-VCH, Weinheim
12. Verbeke CS (2008) Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet? *Histopathology* 52:787–796
13. Raut CP, Tseng JF, Sun CC et al (2007) Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 246:52–60
14. Campbell F, Smith RA, Whelan P et al (2009) Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology* 55:277–283
15. Fietkau R, Heinemann V, Oettle H et al (2010) New data on pancreatic cancer. *Onkologie* 33 (Suppl 4): 31–35
16. Chang DK, Johns AL, Merrett ND et al (2009) Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27:2855–2862
17. Menon KV, Gomez D, Smith AM et al (2009) Impact of margin status on survival following pancreaticoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEPP). *HPB (Oxford)* 11:18–24