
Vorwort zur 2. Auflage

Unser Buch «Pankreaserkrankungen» ist nach seinem Erscheinen 1996 auf grosses Echo gestossen. Acht Jahre nach der Erstaufgabe hat es aber an Aktualität verloren. Wir haben das in dieser Zeit gewonnene immense neue Wissen in einer überarbeiteten Auflage zusammengefasst. Gedankt sei neben den Lesern auch den vielen Rezensenten für ihr Lob und ihre Kritik, die in der interdisziplinären Überarbeitung miteingeflossen sind. Die vorliegende, vollständig überarbeitete 2. Auflage stellt eine Synopsis aus evidenzbasierter Literatur und der eigenen langjährigen Expertise auf dem Gebiet der Pankreaserkrankungen dar. Aufgenommen wurde das aktuelle Wissen zur Diagnose und Therapie bei der akuten Pankreatitis. Neben neuen Nekrosemarkern wurde vor allem der Bildgebung mittels Kernspintomographie und den verschiedenen randomisierten kontrollierten Studien zur Therapie grosse Aufmerksamkeit geschenkt. Bei der chronischen Pankreatitis wurden Ätiologie und Klassifikation überarbeitet und Klinik, Pankreasfunktion und Bildgebung wesentlich mehr Tribut gezollt. Was die evidenzbasierte Therapie anbelangt, wurden neue klinische Studien aufgenommen. Bei den Pankreastumoren wurden vor allem die Bildgebung mit der revolutionären Technik des Spiral-CT und die ultraschnelle Kernspintomographie in der «All-in-one»-Technik herausgestellt. Letztere ermöglicht die gleichzeitige Darstellung von Morphologie, Gefäss- und Gangverhältnissen. Der in Zukunft immer wichtiger werdenden Molekularbiologie und den den Erkrankungen zugrundeliegenden Genpolymorphismen wurde besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Am Ende folgt ein umfassendes Literaturverzeichnis, geordnet nach «Evidence-based-medicine»-Kriterien, um dem Leser die Möglichkeit zu geben, selbst in den Originalarbeiten nachzulesen. Bewusst wurde darauf verzichtet, die Literatur in den Text einzubauen, um den Lesefluss nicht zu behindern.

Die vorliegende 2., vollständig überarbeitete Auflage soll fachübergreifend klinisch relevant informieren und dem Wohle unserer Patienten mit Pankreaserkrankungen dienen.

Eine erste englische Ausgabe wird 2004 aufgelegt.

Heidelberg/Magdeburg, im Dezember 2003

*Markus W. Bächler
Waldemar Uhl
Peter Malfertheiner*

Vorwort zur 1. Auflage

Das vorliegende Buch richtet sich an Ärzte in Klinik und Praxis, an Studenten der klinischen Semester sowie an Fachärzte und Spezialisten mit Interesse am Pankreas.

Die Zielsetzung des Buches heisst: Sinnvolle fundamentale Darstellung der drei wesentlichen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse mit didaktischen, grafischen und Stilelementen im Text, die die Aufnahme der Inhalte so einfach und nachdrücklich wie möglich machen.

Lehr- und Handbücher setzen sich in der Regel aus vielen Einzelbeiträgen verschiedener Spezialisten zusammen, mit dem Nachteil mangelnder Homogenität. Das vorliegende Buch wurde deshalb von den drei Autoren interdisziplinär – Innere Medizin/Chirurgie – verfasst, um dem tätigen Arzt eine ganzheitliche Sicht zu vermitteln.

Die Autoren beschäftigen sich seit mehr als 10 Jahren gemeinsam mit dem klinischen Thema «Pankreas». Daher war es ein besonderes Anliegen, im Text und in den Abbildungen zwischen diesen beiden grossen Fächern der Medizin einen patientenorientierten und vor allen Dingen für den lernenden Arzt konsensfähigen Inhalt über die Lehre der Pankreaserkrankungen, deren Diagnostik und Therapie zu finden.

Klinische Themen sind für den tätigen Arzt weitaus wichtiger als grundlagenwissenschaftliche, weshalb im vorliegenden Buch klinischen Inhalten der Vorzug gegeben wurde; trotzdem kommt die Pathophysiologie nicht zu kurz. Mit dem Auge das bewusst kurzgehaltene Geschriebene in Form von Tabellen und schematischen Abbildungen zu vertiefen, war ein wesentliches Ziel. Der Leser findet in den Abschnitten «Diagnostik» und «Therapie» immer klare Aussagen, deren Wertigkeit in vielen Jahren klinischer Arbeit erprobt wurde und die ihre Bewährungsphase durchlaufen haben.

Unseren Patienten gerecht zu werden in ihrem Anspruch auf eine fachübergreifende krankheitszentrierte Medizin, war die wesentliche Triebkraft zur Konzeption des vorliegenden Buches.

Bern/Magdeburg, im April 1996

*Markus W. Büchler
Waldemar Uhl
Peter Malfertheiner*

Tumore des Pankreas

126	Charakteristische Fälle 1-3
132	Der besondere Fall
134	Definition und Klassifikation
136	Pankreaskarzinom
156	Periampulläres Karzinom
160	Endokrine Pankreastumore

Fall 1

72 Jahre, männlich, verheiratet, 2 Kinder, Lehrer

Anamnese

Der Patient bemerkte 4 Wochen zuvor eine zunehmende Braunfärbung des Urins. 2 Wochen später stellte seine Ehefrau einen Sklerenikterus fest. Der Patient suchte seinen Hausarzt schliesslich wegen quälenden Juckreizes auf.

Untersuchungsbefund

Deutlicher Ikterus am gesamten Integument und Hautkratzspuren. Abdomen weich, deutlich tastbar ist ein prallelastischer Tumor im rechten Oberbauch (Courvoisier-Zeichen).

Körpergewicht 81 kg, Körpergrösse 178 cm.
Körpertemperatur 36,5 °C (rektal), Herzfrequenz 72/min, Blutdruck 145/80 mm Hg.
Laborwerte: Hämoglobin 11,8 g/dl, Leukozyten 7,8 G/l, ASAT 80 U/l, ALAT 64 U/l, alkalische Phosphatase 718 U/l, γ -GT 365 U/l, Bilirubin 286 μ mol/l, Quick 56%.

Sonographie

Bei der Sonographie findet sich ein Gallenblasenhydrops mit Dilatation von intra- und extrahepatischen Gallenwegen. Steine in der Gallenblase oder eine Raumforderung können nicht nachgewiesen werden. Der Pankreasgang zeigt sich homogen dilatiert.

Kontrastmittel-CT

Die CT zeigt eine deutliche Stauung der intrahepatischen Gallenwege bei normal grosser und dichter Leberparenchymstruktur. Gallenblasenhydrops mit Dilatation des Choledochus auf 1,4 cm bis direkt präpapillär. Verdacht auf papillennahen Tumor ohne Nachweis von Metastasen.

ERCP

Papilla Vateri aufgetrieben, mit Tumorbefund an der Papille von 1,5 cm Durchmesser. Mit Kontrastmittel zeigt sich der Ductus choledochus auf 1,4 cm erweitert, keine Steine, papillennahe Stenose. Pankreasgang gestaut. Einlage eines Plastikstents zur Dekompression der Gallenwege. Biopsie der Papille mit histologischem Nachweis eines mässig differenzierten Adenokarzinoms.

Diagnose

Periampulläres Karzinom (Papillenkarcinom).

Therapieentscheidung

Hospitalisation zur Operation.

Verlauf

Operationsvorbereitung 48 h vorher mit kardiopulmonaler Risikoabklärung, Therapie mit Vitamin K. Laparotomie mit Entfernung des Tumors durch eine magen- und pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie mit entsprechender Lymphknotendissektion. Endgültige Histologie: Periampulläres Karzinom, mässig differenziert, UICC-Stadium T₂N₀M₀. Entlassung nach 3 Wochen bei gutem Allgemeinzustand.

Prognose

5-Jahres-Überlebenschance 30–40%.

Fallbeschreibung

Anamnese	Braunverfärbung des Urins und zunehmender Ikterus mit Pruritus seit 4 Wochen
Diagnose	periampulläres Karzinom (Papille)
Befund	schmerzloser Verschlussikterus, prall-elastischer Tumor im rechten Oberbauch (Courvoisier)
Labor	AP 718 U/l γ -GT 365 U/l Bilirubin 286 μ mol/l Quick 56%
Sonographie	Gallenblasenhydrops, Stau der intra- und extrahepatischen Gallenwege
CT	Verdacht auf papillennahen Tumor ohne Nachweis von Metastasen
ERCP	Papillentumor 1,5 cm im Durchmesser mit Dilatation der Gallenwege; Pankreasgang dilatiert; Einlage eines Plastikstents; Biopsie der Papille (Adenokarzinom)
Therapie	magen- und pyloruserhaltende Duodeno-pankreatektomie mit Lymphknotendisektion
Prognose	Tumorstadium T ₂ N ₀ M ₀ ; 5-Jahres-Überlebenschance 30–40%



CT. Kontrastmittelaufnehmender Tumor (Pfeil) in der Papillenregion.



Diagnose eines Papillentumors bei der Endoskopie.

Definition und Klassifikation

Pankreastumore haben in den vergangenen 60 Jahren deutlich an Häufigkeit zugenommen. Auf sie entfällt etwa ein Drittel aller Pankreaserkrankungen. Die Zunahme an neoplastischen Pankreaskrankheiten ist zum einen dadurch bedingt, dass die Menschen länger leben – Pankreastumore sind Alterserkrankungen –, zum anderen werden durch die verbesserte Diagnostik mehr davon aufgespürt. Häufigster Pankreastumor ist das Pankreaskarzinom (etwa 80% der Neoplasien), gefolgt vom periampullären Karzinom und den endokrinen Pankreastumoren. In der Folge werden diese drei hauptsächlich vorkommenden Tumorerkrankungen entsprechend ihrer klinischen Wertigkeit besprochen.

Pankreastumore werden nach der WHO-Klassifikation in benigne und maligne, vom exokrinen oder endokrinen Anteil des Pankreas ausgehende Geschwülste eingeteilt.

Benigne Tumore

Benigne Tumore der Bauchspeicheldrüse sind selten. Am häufigsten gehen sie vom endokrinen System aus. An zweiter Stelle stehen gutartige exokrine Tumore. Dies sind benigne zystische Neoplasien, wie das seröse Zystadenom, das muzinöse Zystadenom oder die papillär-zystische Neoplasie. Bisher sind in der weltweiten Fachliteratur wenige Hundert dieser gutartigen exokrinen Tumore beschrieben worden. Sie können in allen Teilen der Bauchspeicheldrüse auftreten, mit bevorzugter Lokalisation in Pankreaskörper und Pankreasschwanz. Betroffen sind vor allem Frauen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Die Klinik der gutartigen exokrinen Pankreastumore ist gekennzeichnet durch uncharakteristische Oberbauchschmerzen, die zum Teil in den Rücken

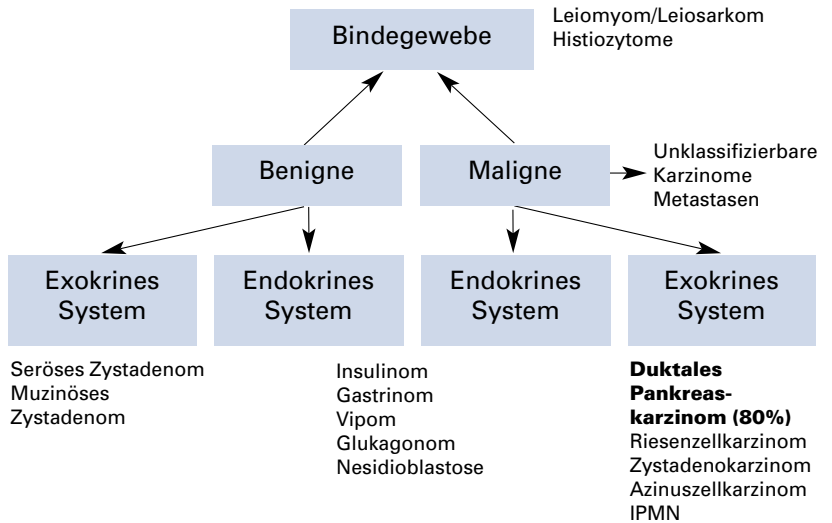
ausstrahlen. Langsamer Verlauf und durch Raumforderung gekennzeichnetes Wachstum dieser Tumore erklären die uncharakteristische Symptomatologie. Die Symptome entwickeln sich in der Regel langsam, über Jahre, und sind bedingt durch die Stenosen des Gallengangs mit Ikterus und des Duodenums mit Magenausgangstenose sowie des Dickdarms und der grossen intestinalen Gefässe. Gutartige Tumore der Bauchspeicheldrüse sollten operativ behandelt werden, in der Regel durch Resektion des betroffenen Abschnitts der Bauchspeicheldrüse.

Maligne Tumore

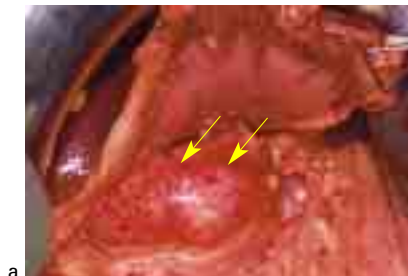
Häufigster maligner Tumor der Bauchspeicheldrüse ist das duktales Pankreaskarzinom (80% aller Fälle). Daneben gibt es eine Reihe von seltener vorkommenden exokrinen Malignomen (5–10%), wie das Riesenzellkarzinom, das Zystadenokarzinom, das Azinuszellkarzinom oder die erst vor kurzem beschriebene intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) des Pankreas. Letztere ist ein intraduktal wachsender muzinproduzierender Tumor, der zur Gangdilatation führt und pathomorphologisch durch eine intestinale oder pankreatikobiliäre Papillenformation mit Zellatypien charakterisiert ist. Klinisch sind diese Tumore zu Beginn weitgehend indolent. Sie können aber in mehr als 30% in ein invasives Karzinom übergehen. Etwa bis 10% aller malignen Pankreastumore werden histologisch als unklassifizierbares Pankreaskarzinom bezeichnet.

In der Bauchspeicheldrüse finden sich äusserst selten Tumore des Bindegewebes, wie Leiomyosarkome oder Histiozytome, darüber hinaus auch neurogene Tumore oder Metastasen.

Klassifikation



Makropräparate



a



Pankreaskopfkarzinom mit Infiltration des Gallengangs (Sonde).



b

Seröses Pankreaszystadenom, das ganze Pankreas einnehmend (zum besonderen Fall Seite 132). Intraoperativer Situs (a; Pfeile = Tumor) und aufgeschnittenes Resektat (b).



Zystadenom. Intraoperativer Situs mit zystischer Raumforderung (Pfeil) im Pankreaskorpus.

Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom birgt nach wie vor grosse diagnostische und therapeutische Probleme. Die Diagnose erfolgt bei den meisten Patienten zu spät. Therapeutisch sind unsere Möglichkeiten, abgesehen von einer Resektion im Frühstadium, sehr stark eingeschränkt. Ziel für die Zukunft muss daher sein, diesen Tumor frühzeitig zu diagnostizieren, um die Behandlungschancen für den einzelnen Patienten und die äusserst schlechte Prognose zu verbessern.

Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom zeigt weltweit steigende Inzidenz. In westlichen industrialisierten Ländern liegt die Häufigkeit derzeit bei 10 Fällen auf 100 000 Einwohner. In den Vereinigten Staaten werden jährlich etwa 25 000 neue Fälle registriert, in Deutschland 6000–8000. Das Pankreaskarzinom nimmt mittlerweile die 4. Stelle in der Krebsstodstatistik bei Männern ein (nach Bronchial-, Prostata- und Dickdarmkarzinomen). Damit zeigt sich die zunehmende Bedeutung dieses Tumors für die Weltbevölkerung. Die höchsten Inzidenzen mit bis zu 20 Fällen auf 100 000 Einwohner werden unter farbigen amerikanischen Männern gefunden, die niedrigsten Inzidenzen in Indien, Singapur und Kuwait mit etwa 1 Fall auf 100 000 Einwohner. In Deutschland beträgt die Inzidenz für Männer 7 Fälle und für Frauen 4 Fälle auf 100 000 Einwohner.

Der internationale Vergleich zwischen Männern und Frauen zeigt, dass das Pankreaskarzinom bei Männern häufiger ist (Rate Männer: Frauen 1,5–2:1).

Das Pankreaskarzinom ist eine Alterserkrankung mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Während die Inzidenz

bei 30jährigen Menschen bei 0,1 Fall auf 100 000 Einwohner liegt, beträgt sie bei 80jährigen etwa 200 Fälle auf 100 000.

Ätiologie

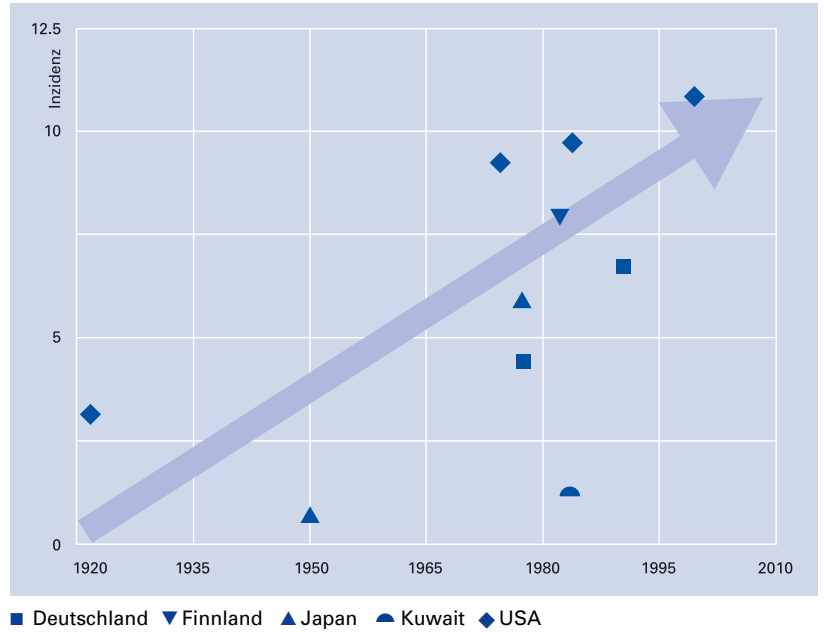
Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist ungeklärt. Faktoren, welche dessen Entstehung begünstigen, sind das Rauchen und eine Ernährung mit hohem Fettanteil.

Kein Zusammenhang wurde zwischen dem erhöhten Konsum von Alkohol oder Kaffee und dem Pankreaskarzinom gezeigt. Der insulinpflichtige Diabetes mellitus stellt ebenfalls kein Risiko für ein Pankreaskarzinom dar. Im Tierversuch kann ein Pankreaskarzinom durch Langzeitbehandlung mit Karzinogenen, beispielsweise Azaserin oder Nitrosaminen, induziert werden. Es muss daher angenommen werden, dass diese Karzinogene auch beim Menschen im Sinne von Kofaktoren an der Pankreaskarzinomentstehung beteiligt sind. Hierfür spricht auch das Auftreten des Pankreaskarzinoms im hohen Lebensalter.

Pathologische Anatomie

90% aller Pankreaskarzinome gehen vom Gangepithel aus (duktal). 70–80% aller Pankreaskarzinome entstehen im Pankreaskopf und 80% sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem metastasierenden Stadium, d.h. dass es sich um einen sehr aggressiven Tumor handelt. Besonders typisch für die Tumorbilogie ist die Infiltration der Nervenscheiden, die auch die charakteristischen Rückenschmerzen verursacht. Lymphogene Metastasierung erfolgt in zwei Dritteln aller Fälle. Bei der hämatogenen Metastasierung steht die Leber bei 80% aller Fälle im

**Inzidenz pro
100 000 Einwohner**



**Pankreaskarzinom:
Nutritiv-toxische
Risikofaktoren**

Risikofaktoren	Erhöhung des Karzinomrisikos, %
Rauchen	14–33
Fetteiche Ernährung	12–36
Karzinogene (Azaserin, Nitrosamine)	?
Kaffee	kein Zusammenhang

Vordergrund. An zweiter Stelle folgt die Lunge mit 50% Metastasierung, seltener sind Nebennieren, Nieren, Pleura, Peritoneum und Skelett befallen. Wir unterscheiden histologisch und elektronenmikroskopisch drei Tumordifferenzierungsgrade: Grad 1 entspricht einem hochdifferenzierten Karzinom (40% der Tumore), Grad 2 einem mässig differenzierten Adenokarzinom (etwa 50%) und Grad 3 einem wenig oder undifferenzierten Adenokarzinom (etwa 10%).

Genetische Disposition und Faktoren

Bisherige Untersuchungen zeigten, dass bei rund 10% der Patienten mit Pankreaskarzinom eine genetische Disposition besteht. Verschiedene Erkrankungen stehen heute mit ihren bekannten Genveränderungen in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms. Die autosomal-dominant vererbte hereditäre Pankreatitis hat ein 70- bis 100fach erhöhtes Risiko, während eine langbestehende alkoholbedingte chronische Pankreatitis ein 5- bis 15fach erhöhtes Karzinomrisiko aufweist. Patienten mit zystischer Fibrose haben ein ungefähr 5fach gesteigertes Karzinomentstehungsrisiko. Nicht-pankreatische Erkrankungen zeigten in epidemiologischen Untersuchungen ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko, z.B. das Peutz-Jeghers-Syndrom (bis zu 132fach), das dysplastische Nävuszellnävussyndrom (13- bis 65fach), das familiäre Mammakarzinom (3,5- bis 10fach) und die familiäre Polyposis coli (4,5fach).

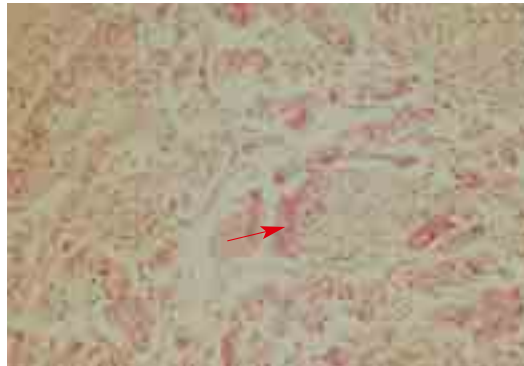
Das familiär gehäuft auftretende Pankreaskarzinom (mindestens 3 Verwandte 1. Grades) birgt ein um den Faktor 57 erhöhtes Risiko. Unlängst konnte die genetische Ursache des heredi-

tären Pankreaskarzinoms auf dem langen Arm des Chromosoms 4 lokalisiert werden. Möglicherweise kann bei familiärer Belastung das Krebsrisiko durch β -Karotin, COXII-Hemmer oder Rauchverbot positiv beeinflusst werden.

Bei der molekularen Pathogenese des Pankreaskarzinoms konnten in Gewebe und Sekret die Aktivierung des transformierenden Onkogens K-ras und die Inaktivierung von Tumorsuppressorgen nachgewiesen werden. Das K-ras wird dabei dominant auf dem Chromosom 12 vererbt und transformiert Zellen in Malignome. Zu den Tumorsuppressorgen gehört das am besten bekannte p53, das als Antwort auf einen DNS-Schaden aktiviert wird und an dessen Reparatur beteiligt ist. Weitere Tumorsuppressorgene sind DPC4, CDKN2, BRCA-2 und SMAD4. Dadurch, dass diese Gene im Pankreassekret ausgeschieden werden, können diese im Rahmen eines molekularen Screenings genutzt werden. Es hat sich gezeigt, dass die Treffsicherheit einer Bürstenzytologie für das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms während einer ERCP mit Nachweis von K-ras oder p53 nicht grösser als 85% ist. Vor kurzem wurde ein weiteres Gen, das Metastasensuppressorgen KAI 1, beschrieben. Diesem wird eine wichtige Rolle bei der Filiarisierung in Lymphknoten und entfernten Organen zugeschrieben.

Dieses junge Feld der Forschung lässt erwarten, dass weitere Gene identifiziert und lokalisiert sowie deren Penetranz und damit klinische Bedeutung beschrieben werden. Mit Hilfe der neusten DNS-Mikroassay-Technologie und der nahezu kompletten Entschlüsselung des menschlichen Genoms ist es heute möglich, eine Vielzahl von Genen (40000–50000) gleichzeitig zu analy-

Pathologische Anatomie



Histologiepräparat. Pankreaskarzinom (Pfeil) mit Infiltration von Nerven.

Pankreaskarzinom: Genetische Disposition

Erkrankung	Gen	Bemerkung	Erhöhung des Karzinomrisikos, %
Chronische Pankreatitis	erkrankungsmodulierende Gene SPINK1, CFTR (andere)	genetische und Umweltfaktoren (Alkohol)	5–15
Hereditäre Pankreatitis	PRSS1 (etwa 70%)	autosomal-dominant, Punktmutationen, etwa 80% Penetranz	70–100
Familiäres Pankreaskarzinom	4q32–34	autosomal-dominant, reduzierte Penetranz	60
Zystische Fibrose	CFTR	autosomal-rezessiv, Punktmutationen, Mutationen in 5%	5
«Familial atypical multiple-mole melanome»	CDKN2A CDK4	autosomal-dominant, Punktmutationen	10–70
Peutz-Jeghers-Syndrom	STK11/LKB1	autosomal-dominant	100–130
Familiäres Mammakarzinom	BRACA2	autosomal-dominant, reduzierte Penetranz, Punktmutationen	3,5–10
Familiäre Polyposis coli	APC 8 (etwa 80%)	autosomal-dominant, Punktmutationen	5

sieren und auf diese Weise krankheitsspezifische Gene zu identifizieren. Konkrete Vorsichtsmassregeln, neue Tumormarker und/oder therapeutische Konzepte (prophylaktische Chirurgie, Gentherapie) lassen sich dann in Zukunft ableiten.

Molekularbiologie

Das Pankreaskarzinom zeichnet sich durch ein besonders aggressives und invasives Wachstumsverhalten, verbunden mit einer schlechten Überlebensprognose der Patienten aus. In den vergangenen 15 Jahren hat sich weltweit eine intensive Forschungsrichtung entwickelt, die sich mit dem Studium der Tumorbiologie und insbesondere der Wachstumssteuerung und Metastasierung des Pankreaskarzinoms beschäftigt. Tumorzellen benötigen nach der Transformation «Wachstumsfaktoren», welche mit Rezeptoren auf der Zelloberfläche eine Verbindung eingehen. Diese heissen z.B. «epidermal growth factor» (EGF), «transforming growth factor» (TGF- α , - β) und Fibroblastenwachstumsfaktoren (BFGF), die gleichnamige Rezeptoren auf der Tumoroberfläche besitzen (z.B. EGF-Rezeptor).

Tumorbiologisch ist das maligne Wachstum durch verschiedene Eigenschaften charakterisiert: a) Autonome Wachstumskontrolle (EGF, FGFs), b) Resistenz der Tumorzellen gegenüber Wachstumshemmung (TGF- β), c) Apoptoseresistenz, d.h. Pankreaskarzinomzellen haben eine Reihe von Mechanismen entwickelt, die den programmierten Zelltod umgehen (EGF, IGF = «insulin-like growth factor»), d) Induktion der Neoangiogenese als eine wichtige Voraussetzung für das Tumorstadium durch die Wachstumsfaktoren «vascular epithelial growth factor» (VEGF) oder «fibroblast growth factor» (FGF-2), und

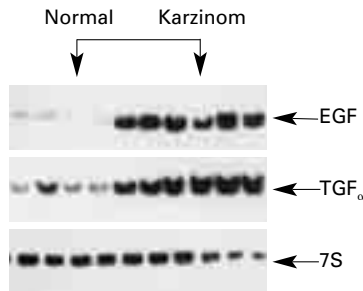
e) Invasion und Metastasierung, um in das umgebende Gewebe einzuwachsen zu können und um das Absetzen der Tumorzellen vom Primärtumor mit Bildung von Fernmetastasen zu erreichen. Für die Invasion spielen Wachstumsfaktoren wie TGF- β s, «nerve growth factor» (NGF) und «hepatocyte growth factor» (HGF) eine wichtige Rolle, während für die Metastasierung eine Änderung der Expression und Funktion von Zelladhäsionssystemen, z.B. Verlust der E-Cadherin-Expression, von Bedeutung ist. Andere wichtige Moleküle, die eine herausragende Rolle bei der Metastasierung spielen, sind Proteasen, z.B. Matrixmetalloproteinasen oder das Urokinase-Plasminogen-System. Eine deregulierte Expression dieser Enzyme führt dazu, dass Karzinomzellen die extrazelluläre Matrix abbauen und so besser in das umgebende Gewebe einwachsen können. Die im Tiermodell durch den Einsatz von Matrixmetalloproteaseinhibitoren gefundenen positiven Effekte konnten bei Patienten bislang aber nicht beobachtet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass beim Pankreaskarzinom in den meisten Fällen die Rezeptoren an der Zelloberfläche vermehrt sind und ebenso die Zelle selbst vermehrt Wachstumsfaktoren produziert, sich also selbst zum weiteren Wachstum mit Invasion und Metastasierung stimuliert und die Prognose der Patienten damit negativ beeinflusst. Immunhistochemische Untersuchungen an menschlichen Pankreaskarzinomgeweben zeigten bei Patienten, die sowohl EGF-Rezeptor als auch EGF und/oder TGF- α überexprimierten, eine signifikant kürzere postoperative Überlebenszeit gegenüber den Patienten, die keine simultane Überexpression von Rezeptor und Liganden aufwiesen. Die TGF- β s dagegen inhibie-

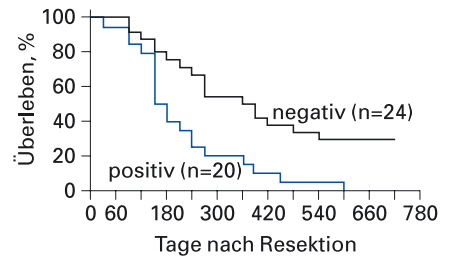
Grundeigenschaften malignen Wachstums

Eigenschaften malignen Wachstums	Pankreaskarzinom
Autonome Wachstumskontrolle	verstärkte Expression von EGF, FGF, PDGF, IGF und deren Rezeptoren
Resistenz gegenüber Wachstumsinhibierung	verstärkte Expression von TGF- β s und deren Rezeptoren, aber Smad4-Mutationen, Smad-6- und -7-Überexpression
Apoptoseresistenz	verstärkte Expression von EGF, IGF und deren Rezeptoren
Angiogenese	verstärkte Expression von VEGF, FGF-2 und deren Rezeptoren
Invasion und Metastasierung	verstärkte Expression von HGF, TGF- β s, NGF und deren Rezeptoren

Molekularbiologie



Verstärkte Expression von EGF und TGF α beim Pankreaskarzinom.



Verkürztes Überleben bei Patienten mit erhöhter Dichte von Wachstumsfaktoren (EGF, EGFR, TGF α).