

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. K.-W. Jauch

**Prognostisch relevante Faktoren beim operierten Pankreaskopfkarzinom:
Analyse des eigenen Krankengutes von 1991 bis 2003**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Tim Nicolas Sattler

aus
Frankfurt am Main
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. C. J. Bruns

Mitberichterstatter: Prof. Dr. U. Mansmann

Priv. Doz. Dr. F. Oduncu

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2007

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 „The Whipple Procedure“: eine Operationsmethode und ihre Geschichte.	6
1.2 Die operative Vorgehensweise	7
1.3 Epidemiologie, Therapieerfolg und Prognose des Pankreaskarzinoms....	9
1.4 Fragestellung	11
2. Material und Methoden	12
2.1 Studienaufbau	12
2.2 UICC-Klassifikation (2002)	13
2.3 Statistik	15
3. Ergebnisse allgemein: Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	16
3.1 Ergebnisse.....	17
3.1.1 Alter- und Geschlechterverteilung	17
3.1.2 Symptome	18
3.1.3 Diagnostik.....	19
3.1.3.1 Laborwerte.....	19
3.1.3.2 Diagnostische und präoperative Maßnahmen	21
3.1.3.3 ASA-Klassifikation	22
3.1.4 Histopathologischer Befund des Resektats	22
3.1.4.1 Tumorausdehnung	23
3.1.4.2 Lymphknotenstatus.....	24
3.1.4.3 Mikroskopische Infiltration	26
3.1.4.4 Fernmetastasen.....	26
3.1.4.5 Differenzierungsgrad (Grading)	26
3.1.4.6 Gefäßinfiltration	27
3.1.5 Residualstatus	28
3.1.6 Tumorsuppressive Therapie	28
3.1.7 Postoperative Komplikationen und Revisionen.....	29
3.1.8. Operationsdauer, Hospitalisation und postoperative Mortalität.....	30

3.2 Überlebenszeiten allgemein	32
3.2.1 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	33
3.2.2 Überleben in Abhängigkeit vom Alter.....	34
3.2.3 Überleben in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation.....	35
3.2.4 Überleben in Abhängigkeit von Tumormarkern	36
3.2.5 Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium (UICC 2002)	37
3.2.6 Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium	39
3.2.7 Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgröße	40
3.2.8 Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	41
3.2.9 Überleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen	42
3.2.10 Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad.....	43
3.2.11 Überleben in Abhängigkeit der Gefäßinfiltration	44
3.2.12 Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.....	45
3.2.13 Überleben in Abhängigkeit von der Operationsdauer	46
3.2.14 Überleben in Abhängigkeit der tumorsuppressiven Therapie	47
3.3 Ergebnisse im Überblick	49
4. Diskussion	50
4.1 Allgemeines	50
4.2 Alter, Geschlechterverteilung und Risikogruppen	51
4.3 Symptome und Diagnostik.....	52
4.4 Tumorstatus.....	54
4.5 Additive tumorsuppressive Therapie.....	58
4.6 Operationsdauer, Liegezeiten, postoperative Morbidität und Mortalität..	60
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	63
7. Abkürzungsverzeichnis.....	72
9. Danksagung	73
8. Lebenslauf.....	74

1. Einleitung

1.1 „The Whipple Procedure“: eine Operationsmethode und ihre Geschichte.

„It has been a talisman. But I know that I am living on borrow time, and I am ready to go whenever the time comes. Life has been so interesting, with so many precious memories and good friends. I have had more than my share of good health, and this is one of the things I am most grateful for” [32].

Mit diesen Worten von Allan Oldfather Whipple, blickte der Mitbegründer und Namensgeber der modernen Duodenopankreatektomie auf sein Leben zurück und erkannte und würdigte damit das wohl höchste Gut des Menschen, den Status der vollen Gesundheit, als Grundlage für ein zufriedenes Leben.

Und wer sonst könnte dies besser bemessen als jemand, der sein Leben der Medizin als Arzt und Wissenschaftler zugleich widmete.

Seine Arbeiten über Operationstechniken im Bereich der periampullären Region gelten nach wie vor als Standardverfahren bei der Resektion maligner Tumoren der Pankreaskopf- und Papillenregion.

Bereits in den Jahren 1934/35 führte er seine Operationstechniken erstmals an drei Patienten durch, die an bösartigen periampullären Tumoren litten [24]. Obwohl inzwischen medizinische Voraussetzungen geschaffen worden waren, wie beispielsweise die Entdeckung der Blutgruppen, die eine intraoperative Gabe von Blutkonserven ermöglichte, waren die frühen Ergebnisse der Duodenopankreatektomie allerdings alles andere als zufriedenstellend. So starb die erste Patientin 30 Stunden postoperativ, aufgrund von Anastomoseninsuffizienzen und darauf folgender Peritonitis durch schlechtes Nahtmaterial. Der zweite Patient überlebte die Operationen, starb dann allerdings acht Monate später an einem Tumorrezidiv. Whipple und seine Kollegen am Columbia-Presbyterian Medical Center in New York erkannten erste Probleme und optimierten ihre Methode, so dass bereits 1935 ein Überlebenszeit bei einem Patienten mit periampullären Karzinom von 25 Monaten erreicht wurde [24]. Mit der Veröffentlichung seiner Arbeit 1935 [80] hat Allan O. Whipple eine Operationsmethode unter seinem Namen etablieren können, die bereits von europäischen Operateuren vor seiner Zeit beschrieben wurde, deren dauerhafte

Erfolge allerdings erst mit den Mitteln und Voraussetzungen seiner Zeit erzielt werden konnten.

Die Pionierarbeit zu diesem Verfahren wurde in Europa um die Jahrhundertwende geleistet.

1898 behandelte A. Codivilla [24] in Imola/Italien einen Patienten mit einer erfolgreichen Duodenopankreatektomie, die er allerdings nie veröffentlichte. Der Deutsche Chirurg Walther Kausch [33] konnte erste Erfolge seiner zweizeitigen Pankreatikoduodenalresektion und Anastomosierung 1909 in Berlin erzielen, weshalb das Verfahren im deutschsprachigem Raum auch Operation nach Kausch-Whipple genannt wird. Kausch veröffentlichte seine Ergebnisse allerdings erst 1912, vier Jahre nachdem bereits zwei Franzosen, Desjardin und Sauve [63], ihre Methoden der Resektion von Pankreaskopf und Duodenum an der Leiche publizierten.

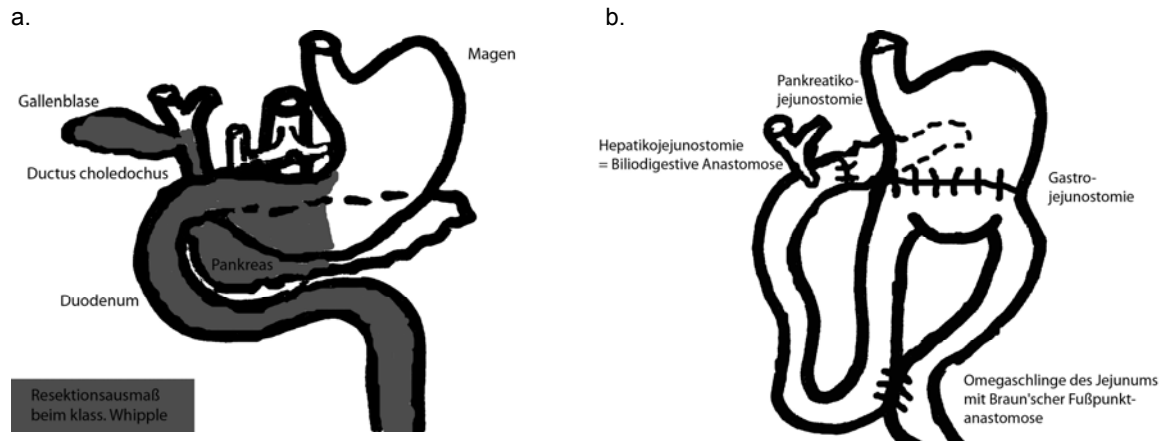
Doch erst die Ergebnisse um 1935 von Allan O. Whipple und die Beschreibung seiner partiellen Duodenopankreatektomie im Jahr 1940 erlangten internationale Anerkennung, und damit ging sein Name in die Annalen der Pankreaschirurgie ein.

1.2 Die operative Vorgehensweise

Unter der Whipple'schen Operation, wie die partielle Pankreatikoduodenotomie heutzutage genannt wird, versteht man die Resektion von Pankreaskopf, Duodenum, Gallenblase, Ductus choledochus, zwei Drittel des Magens und der ersten Jejunalschlinge mit anschließender Reanastomosierung zur Wiederherstellung der Kontinuität der Magen-Darm-Passage. Während in den Anfängen dieser Methode unter Allan O. Whipple noch ein zweizeitiges Geschehen notwendig war, wird diese komplexe Operation heute in einer Sitzung durchgeführt. Dabei werden Pankreaskopf, Duodenum, Gallenblase mit distalem Ductus Choledochus, die unteren zwei Drittel des Magens und peripankreatische Lymphknoten sowie die des hepatoduodenalen Ligaments entnommen [16]. Anschließend wird der Stumpf des übrigen Pankreas und des Ductus hepaticus mit einer Dünndarmschlinge verbunden, welche im weiteren Verlauf mit dem

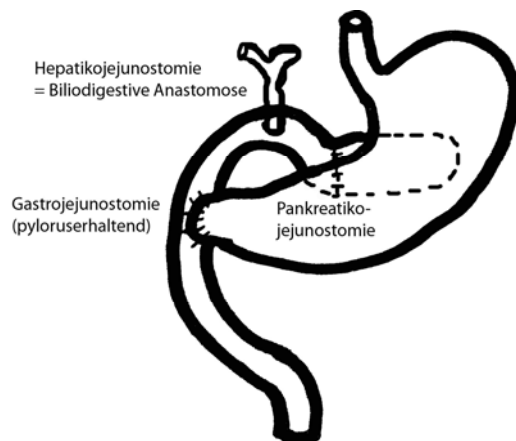
oberen Drittel des Magens anastomosiert wird, so dass eine kontinuierliche Magen-Darm-Passage wiederhergestellt wird.

Abb. 1.1: Anatomie im Oberbauch mit Resektionsausmaß (a.) und Zustand nach Duodenopankreatektomie durch Kausch-Whipple-Operation (b.)



Alternativ besteht die Möglichkeit, eine pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie (PPPD) durchzuführen. Dieses von Watson [77] erstmals beschriebene und von Traverso und Longmire [74] später standardisierte Verfahren ist dem klassischen Vorgehen onkologisch gleichwertig, wird jedoch hinsichtlich ernährungsphysiologischer Aspekte kontrovers diskutiert [41, 52, 56, 73]. Im Gegensatz zur Standard-Whipple-Operation wird hier der Magen belassen, das Duodenum ca. 2cm postpylorisch abgesetzt und die Passage durch eine Duodenojejunosomie rekonstruiert.

Abb. 1.2: Rekonstruktion bei PPPD



1.3 Epidemiologie, Therapieerfolg und Prognose des Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom stellt heute die fünfthäufigste Todesursache durch Krebsleiden in den Industrienationen dar. Nur Malignome der Lunge, des Kolons, der Prostata und der Mamma sind häufiger. In der westlichen Welt sterben jedes Jahr 150.000 Patienten an einem Pankreaskarzinom, davon allein 40.000 in Europa [16].

Trotz hochauflösender bildgebender Verfahren und moderner Labordiagnostik stieg die Inzidenz in den letzten Jahren auf etwa 8-10 pro 100.000 [16, 31]. In Deutschland entspricht das 25.000 Neuerkrankungen pro Jahr.

Zurückführen lässt sich dies auf die oftmals unspezifischen Frühsymptome, die fehlenden Screeningmethoden und die bisher geringe Kenntnis über Risikofaktoren [7, 78]. Hierdurch bleibt der Tumor sehr lange unerkannt und ist bei Diagnosestellung oftmals entweder lokal inoperabel oder bereits hämatogen metastasiert.

So sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchschnittlich nur 15-35% [17, 65] der Patienten resezierbar.

Hinzu kommt, dass das Ausmaß der lokalen Tumorausdehnung in vielen Fällen erst intraoperativ bemessen werden kann. Während Peritonealkarzinose oder Fernmetastasen noch immer als absolute Kontraindikation gelten, muss bei einer Infiltration von pankreasnahen Gefäßen wie Arteria und Vena mesenterica superior sowie Pfortader qualitativ und quantitativ vom Operateur beurteilt werden, ob eine kurative Resektion möglich ist.

Nur 2,5% der Tumoren befinden sich bei Erstdiagnose in einem Stadium I [7]. Die weitaus größere Anzahl der Tumoren liegt bereits in einem höheren Stadium vor. Hierbei sind Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall, Gefäßinfiltration und Fernmetastasen von entscheidender Bedeutung für das Langzeitüberleben des Patienten.

Als kurative Behandlungsmethode für Pankreaskopfkarzinome gilt neben der klassischen Operation nach Kausch-Whipple die pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie nach Traverso und Longmire [74] als Therapie der Wahl. Tumoren, die den Pankreasschwanz befallen haben, werden, soweit operativ möglich, über eine Linksresektion oder eine totale Pankreatektomie behandelt.

Bis zum heutigen Tag gilt die Resektion von Pankreaskopfkarzinomen als einziges Therapieverfahren mit kurativen Erfolgsaussichten [65, 76].

Dies ist mit der Grund dafür, dass seit den 80er Jahren die Radikaloperationen kontinuierlich zugenommen haben. Was in den Jahrzehnten zuvor stets noch als risikohaftes Eingriff mit mangelnden Erfolgsaussichten und postoperativen Mortalitätsraten zwischen 27,6% und 45,2% [8] galt, gewinnt in den letzten beiden Jahrzehnten mit sinkenden perioperativen Mortalitätsraten auf unter 5% zunehmend an Bedeutung [9, 13, 84].

Leider sind die Langzeitprognosen beim diagnostisch gesicherten Pankreaskarzinom trotz der modernen Behandlungsmöglichkeiten wie Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie immer noch infaust.

Das mediane Überleben eines unter kurativem Ansatz operierten Patienten mit einem Pankreaskopftumor liegt zwischen 10 und 18 Monaten [1, 18, 29, 51, 59, 75].

Die 5-Jahres-Überlebensraten werden in der Literatur mit 12% bis 24% [12, 29, 59, 60, 75], wobei auch niedrigere Raten beschrieben werden [4].

Eine differenzierte Betrachtung ist hier von entscheidender Bedeutung, da verschiedene prä-, peri- und postoperative Einflussfaktoren maßgeblichen Einfluss auf das Langzeitüberleben beim unter kurativer Intention operierten Pankreaskarzinom haben.

Ziel dieser Arbeit ist es, prognostisch relevante Faktoren in unserem vorwiegend durch eine Whipple-Operation versorgten Patientengut herauszuarbeiten und auf Signifikanz zu prüfen.

1.4 Fragestellung

1. Welchen Einfluss haben Tumorgroße, Gefäßinfiltration und Lymphknotenstatus auf die Prognose beim unter kurativer Intention operierten Pankreaskopfkarcinom im eigenen Krankengut von 1991 bis 2003?

2. Inwiefern beeinflussen Operationsdauer, ASA-Klassifikation und Alter das Überleben beim unter kurativer Intention operierten Pankreaskopfkarcinom im eigenen Krankengut von 1991 bis 2003?

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Insgesamt wurden die Daten zu 213 Patienten gesammelt, die in den Jahren 1991 bis 2003 in Großhadern mit dem Verdacht auf eine maligne Neoplasie im Bereich des Pankreas operativ behandelt wurden.

Die Grundlage für dieses Patientenkollektiv bildete eine SQL-Suchabfrage im Archiv der Chirurgischen Dokumentation. Dabei wurde eine Liste von Patienten erstellt, die aufgrund eines Verdachts auf ein Pankreaskarzinom in die Chirurgische Abteilung im Klinikum Großhadern eingewiesen wurden. Dieser Liste wurden alle Patienten, die mit einer Operation nach Kausch-Whipple behandelt wurden, entnommen.

Mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogramms „Filemaker Pro“ wurde die Patientendatenbank angelegt und die studienrelevanten Parameter mitaufgenommen. Zur Übersicht wurden die Daten tabellarisch unter Berücksichtigung folgender Gliederung geordnet:

- I. Stammdaten
- II. Präoperative Daten
- III. Intraoperative Daten
- IV. Postoperative Daten
- V. Überlebensdaten

Zur Erfassung der Parameter wurden Arztbriefe, OP-Berichte, Anästhesieprotokolle, Befunde aus Radiologie, Klinischer Chemie und Pathologie der beschriebenen Patientengruppe studiert.

Dabei diente das hausinterne Intranet als nützliche Suchplattform und Informationsquelle.

Die Überlebensdaten wurden uns vom Tumorregister München zur Verfügung gestellt. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Aktualität dieser Daten sich auf das letzte Erfassungsdatum, den 01.06.2004 stützt.

Erfasst wurden nur Patienten, die mit primär kurativer Intention behandelt wurden und bei denen es sich pathohistologisch um ein duktales Adenokarzinom des Pankreaskopfes handelte. Dadurch wurden 132 Fälle registriert, die in die statistische Analyse miteingingen.

Gutartige Tumore und Malignome des Ductus Choledochus und Duodenum, sowie Papillenkarcinome wurden in die Auswertung nicht mitaufgenommen.

2.2 UICC-Klassifikation (2002)

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgt nach der gültigen UICC-Klassifikation von 2002 [81]

Stadieneinteilung:

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

T – Primärtumor:

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt sich auf das Pankreas, 2cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor beschränkt sich auf das Pankreas, 2cm oder mehr in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica sup.

T4 Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

N - Regionäre Lymphknoten:

Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

Anmerkung: Die Kategorie pN0 setzt voraus, dass das untersuchte Lymphadenektomiepräparat 10 oder mehr Lymphknoten enthält.

M - Fernmetastasen:

Mx Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasierung nachgewiesen

2.3 Statistik

Die Überlebenszeiten wurden nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet. Dabei diente das OP-Datum als Ausgangspunkt für die Ermittlung der Überlebenszeit. Der Endpunkt ist entweder durch den Todeszeitpunkt des Patienten oder durch das zuletzt erfasste Überlebensdatum bestimmt.

Die mediane Überlebenszeit definierte sich durch den Zeitpunkt, an dem die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 0,5 betrug.

Der Logrank-Test diente bei der Beurteilung des Einflusses klinischer und histologischer Faktoren im Hinblick auf das Überleben als statistischer Test. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 0,05$.

Als postoperative Letalität wurden alle Todesfälle, die sich 30 Tage nach der Operation ereigneten, gewertet. Sie gingen in die Berechnung der Überlebensfunktion mit ein.

3. Ergebnisse allgemein: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Die vorliegende Studie umfasste eine Gesamtzahl von 213 Patienten. Dabei handelte es sich um 98 (46%) Frauen und 115 (54%) Männer. Die Altersverteilung reichte von 31 Jahren bis 83 Jahren, wobei das mittlere bei 64 Jahren und das mediane Alter bei 65 Jahren lagen.

Je nach Lokalisation des Primärtumors wurden unterschiedliche Operationsverfahren zur primär kurativen Resektion angewandt.

Tab. 1: Lokalisation des Primärtumors

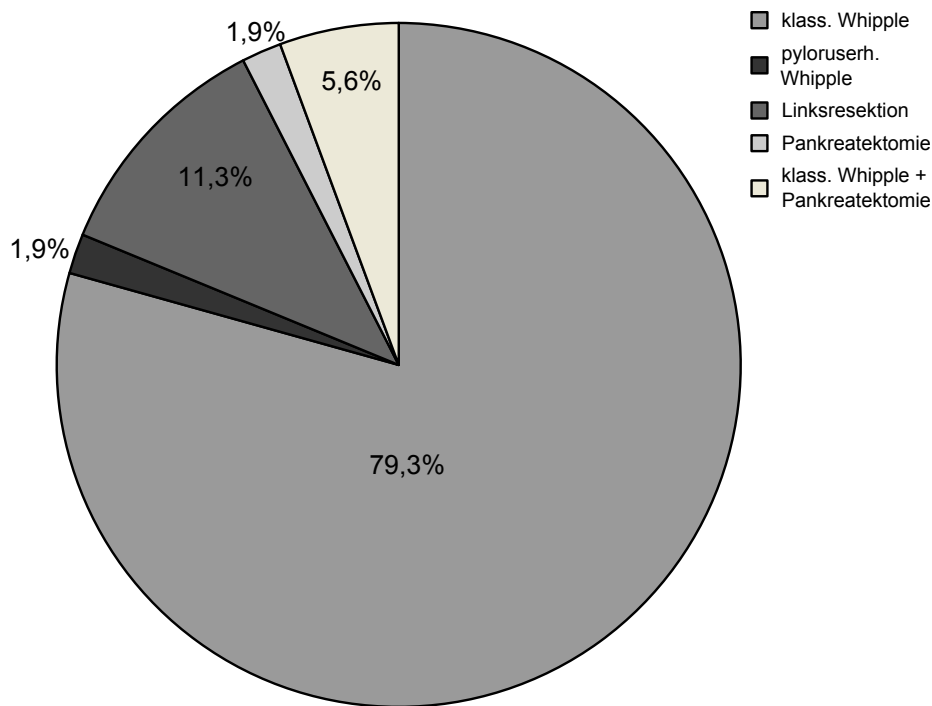
	Häufigkeit	Prozent
Caput	103	48,4
Caput/Corpus	22	10,3
Corpus	15	7,0
Cauda	21	9,9
Papilla vateri	52	24,4
Gesamt	213	100,0

Aufgrund des höheren Anteils an Primärtumoren im Pankreaskopf- und Papillenbereich, wurde in 185 (86,8%) Fällen nach Kausch-Whipple operiert. Davon wurden 12 (5,6%) durch eine komplette Pankreatektomie erweitert und bei 4 (1,9%) Patienten pyloruserhaltend reseziert. Bei 4 (1,9%) wurde von vorne herein eine vollständige Pankreatektomie durchgeführt und 24 (11,3%) wurden durch eine Linksresektion behandelt.

Das Adenokarzinom der Papille wird aufgrund seiner tumorbiologischen Eigenschaften als eigene Tumorentität aufgefasst und ging nicht in die Auswertung mit ein. Ebenfalls ausgeschlossen wurden die durch Linksresektion behandelten Pankreasschwanztumoren.

Übrig blieb eine Fallzahl von n=132, die mit einer Operation nach Kausch-Whipple behandelt und deren pathohistologischer Befund einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas entsprach.

Abb. 1: Operationsverfahren (n = 213)



3.1 Ergebnisse

3.1.1 Alter- und Geschlechterverteilung

Das untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus 132 Patienten zusammen, welche alle mit einer Operation nach Kausch-Whipple behandelt wurden und histopathologisch ein Adenokarzinom des Pankreaskopfes nachgewiesen wurde. Bei 11 Patienten wurde die Operation auf eine Pankreatektomie ausgeweitet, und bei einem fand eine pyloruserhaltende Operation nach Kausch-Whipple statt. Es handelte sich hierbei um 58 (43,9%) Frauen und 74 (56,1%) Männer. Das Alter lag durchschnittlich bei 65,5 und im Median bei 67 Jahren bei einer Streubreite von 36 bis 83 Jahren.

3.1.2 Symptome

Folgende Frühsymptome sind beim Pankreaskarzinom von besonderer Relevanz und wurden deshalb in diese Studie mit aufgenommen: Ikterus, Schmerzen, Übelkeit, Verdauungsbeschwerden, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust. Bei einem Teil der Patienten wurde der Tumor zufällig diagnostiziert, so dass dieses Kriterium ebenfalls dokumentiert wurde.

(Leider waren die Symptome nicht bei allen Patienten gleichermaßen dokumentiert, so dass sich die Prozentangaben immer auf den gewerteten Anteil beziehen und der Teil der Gruppe, der nicht gewertet wurde zusätzlich angegeben ist).

Bei 69 (75,8%) von 91 Patienten wurde präklinisch ein Ikterus diagnostiziert. Bei 8 Patienten war zusätzlich zum Ikterus noch Juckreiz aufgetreten. Zu 41 Patienten konnte keine Angabe gemacht werden.

33 (37,9%) von 87 Patienten gaben bei Aufnahme Oberbauchschmerzen bzw. – beschwerden an. Hier waren zu 45 Patienten keine Angaben zu machen.

Übelkeit wurde bei 6 (7,5%) von 80 Personen und Appetitlosigkeit war bei 11 (14,3%) von 77 beschrieben. Die Anzahl der nicht-dokumentierten Patienten hinsichtlich Übelkeit belief sich auf 52 und hinsichtlich der Appetitlosigkeit auf 55 Patienten.

Bei insgesamt 29 Patienten wurden Angaben zum Gewichtsverlust gemacht. Bei 5 (17,2%) waren es 2-5Kg und 12 (41,4%) verloren über 5Kg in den letzten 3 Monaten vor Aufnahme. Bei 11 (37,9%) Patienten bestand ein Gewichtsverlust, allerdings ohne nähere Angabe.

103 Patienten konnten nicht mit ausgewertet werden, da bei ihnen Angaben zum Gewichtsverlust fehlten.

Bei 27 (33,8%) von 80 Patienten kam es im Krankheitsverlauf vor Aufnahme zu Verdauungsbeschwerden. 52 blieben hinsichtlich dieses Kriteriums ohne Angabe.

6 (7,1%) von 85 Patienten waren bezüglich der oben aufgeführten Symptome unauffällig. Bei ihnen wurde der Tumor zufällig diagnostiziert.

3.1.3 Diagnostik

3.1.3.1 Laborwerte

Untersucht wurden Bilirubin (gesamt), Hämoglobin, Lipase, Alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Gamma-GT und die Tumormarker CEA S (Abbot) und CA 19-9 (ES, Boehr).

Im Median lag das Bilirubin mit 1,4mg/dl über dem Referenzbereich kleiner 1mg/dl. Insgesamt waren es hier 94 von 118 Patienten (79,7%), die einen pathologisch erhöhten Bilirubin-Wert aufwiesen.

Alkalische Phosphatase und Gamma-GT waren im Median mit 283,0U/l und 126,0U/l deutlich höher, als der Normbereich vorgibt. Die Alkalische Phosphatase lag in 112 von 117 Fällen (95,7%) und die Gamma-GT in 100 von 115 Fällen (87,0%) im pathologischen Bereich.

Die mittleren Werte von Lipase und Cholinesterase lagen in ihren jeweiligen Normgrenzen.

Tabelle 2: Laborwerte

		Bilirubin ges. [mg/dl]	Lipase [U/l]	Alkalische Phosphat. [U/l]	Cholin- esterase [U/l]	Gamma -GT [U/l]
N	Gültig	118	97	117	107	115
	Fehlend	14	35	15	25	17
	Mittelwert	4,4	281,3	423,3	4453,4	232,0
	Median	1,4	76,0	283,0	4259,0	126,0
	Modus	0,7	10,0	87,0	3874,0	37,0
	Standard- abweichung	6,4	542,7	398,3	1383,6	305,9
	Minimum	0,2	3,0	70,0	1970,0	6,0
	Maximum	35,2	3546,0	2492,0	9780,0	1456,0
	Referenzwerte	<1	<190	50-90	3000-8000	4-28

Im Mittel befand sich der Hb-Wert der Frauen mit 12,5 g/dl und der Median mit 12,8 g/dl am unteren Ende des Referenzbereichs. Dabei hatten 17 von 54 Patientinnen (31,5%) einen pathologisch niedrigen Hämoglobinwert. Bei den Männern zeigte sich der Hb mit durchschnittlich 12,8 g/dl und median 13,1 g/dl unterhalb des Normbereichs. Dies war bei 54 von 73 Patienten (74%) der Fall.

Tabelle 3: Hämoglobin (nach Geschlechtern getrennt)

Hb [g/dl]

		w	m
N	Gültig	54	73
	Fehlend	4	1
Mittelwert		12,5	12,8
Median		12,8	13,1
Modus		13,2	12,0
Standardabweichung		1,3	2,0
Minimum		8,6	5,2
Maximum		14,5	16,7
Referenzwerte		12-16	14-18

Die Tumormarker Carcinoembryonales Antigen (CEA) und Carbohydrat Antigen 19-9 (CA 19-9) wurden präoperativ bestimmt.

Aufgrund zu geringer Datenmengen wurden hier darauf verzichtet, die im Verlauf sehr wenig weiter dokumentierten Werte in die Auswertung mit einzubeziehen.

Der Tumormarker CEA befand sich mit einem Median von 2,1 im Normbereich.

Entsprechend zeigten nur 36 Patienten (27,3%) präoperativ pathologische Werte.

CA 19-9 lag im Median mit 138,0 U/ml deutlich über den Normgrenzen. 85 Patienten (64,4%) zeigten hier pathologisch erhöhte Werte.

Tabelle 4: Tumormarker CEA S und CA 19-9 präoperativ

		CEA S (Abbott) [ng/ml]	CA19_9 (ES, Boehr) [U/ml]
N	Gültig	109	115
	Fehlend	23	17
Mittelwert		4,1	752,1
Median		2,1	138,0
Modus		1,0	2,6
Standardabweichung		8,6	2342,5
Minimum		1,0	1,6
Maximum		70,4	15982,0
Referenzbereich		<3,0	<37,0

3.1.3.2 Diagnostische und präoperative Maßnahmen

Die für unsere Studie relevanten Kriterien bezüglich der Diagnostik und anderen Maßnahmen, die präoperativ durchgeführt wurden, waren Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikoskopie (ERCP), Magnetresonanztomografie (MRCP) und die Perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC). Die histologischen Befunde, die präoperativ mit Hilfe von ERCP und PTC gewonnen wurden, wurden ebenfalls ausgewertet.

Bei 98 von 105 Patienten (93,3%) wurden vor dem Eingriff Bilder mit Hilfe des Computertomografen angefertigt. Hingegen waren es nur 60 von 103 Patienten (58,3%), die durch einen Kernspintomografen untersucht wurden. Bei 27 konnten keine Angabe zu einer CT- und bei 29 keine Angabe zu einer MRT-Untersuchung gemacht werden.

In einer Gruppe von 27 Personen (27%) wurde das neuere Untersuchungsverfahren der MRCP angewendet. Hier waren es 32, die nicht gewertet werden konnten.

Bei 78 von 102 Patienten (76,5%) wurde eine ERCP und bei 14 von 98 Patienten (14,3%) eine PTC durchgeführt. Keine Angaben waren jeweils bei 30 und 34 Personen zu machen.

61 von 102 Personen (59,8%) wurden mit einem Choledochus-Stent vorbehandelt. Bei 30 waren bezüglich des Choledochus-Stents keine Angaben zu machen.

Bei 29 von 96 Patienten (30,2%) wurde mit Hilfe der ERCP oder PTC vor der Operation eine bioptische Gewebssicherung durchgeführt. Dabei wurden 16 Adenokarzinome (16,7%) und 2 sonstige Karzinome (2,0%) diagnostiziert. 11 (10%) waren ohne malignen Befund. Zu 36 Patienten war hinsichtlich der präoperativen Histologie nichts dokumentiert.

3.1.3.3 ASA-Klassifikation

Zur Beurteilung der Risiken, die durch kardiovaskuläre und systemische Vorerkrankungen peri- und postoperativ Einfluss auf die Prognose des Patienten haben bedienten wir uns der Klassifikation der „American Society of Anesthesiologists“, die seit 1997 international anerkannt ist.

So wurde der Teil der Patienten, die nach 1997 behandelt wurden, nach der gültigen ASA-Klassifikation eingeteilt und statistisch analysiert.

3 Patienten (3,3%) waren in die Kategorie 1 (gesunder Patient), 57 (63,3%) in die Kategorie 2 (Patient mit geringer Systemerkrankung) und 30 von 90 Patienten (33,3%) in die Kategorie 3 (Patient mit schwerer Systemerkrankung und Leistungseinschränkung) eingeteilt.

3.1.4 Histopathologischer Befund des Resektats

Der Ursprung des Primärtumors wurde auf 3 verschiedene Lokalisationen zurückgeführt. Bei 101 (76,5%) der Patienten entstand der Primärherd im Bereich des Pankreaskopfes. In 10 (7,6%) Fällen war der Pankreaskörper Ursprungsort des Geschehens und bei 21 (15,9%) Patienten wurde der Tumor im Bereich zwischen Kopf und Körper lokalisiert.

Mit Hilfe der aktuellen UICC-Klassifikation wurde die Ausbreitung des Tumors unter Berücksichtigung seiner Eigenschaften wie Lymphknotenmetastasierung und Fernmetastasierung in die 7 verschiedenen Stadien eingeteilt. Hierbei fanden wir einmal das Stadium 0. Allerdings beruhte dieser Befund auf der Rückbildung der Tumormasse durch Radiatio und Chemotherapie, wonach kein pathologisches Gewebe im Resektat mehr zu verzeichnen war. Die Stadien IA und IB fanden sich jeweils 4 (3,0%) und 3 (2,3%) mal. Bei 46 Patienten (34,8%) hatte sich der Tumor bereits über die Organgrenzen des Pankreas hinaus ausgebreitet ohne dabei den Truncus coeliacus oder die A. mesenterica superior zu infiltrieren, was einem Stadium IIA entsprach.

Die Mehrheit der Fälle (n=63, 47,7%) wiesen ein Stadium IIB auf, das durch mindestens eine regionale Lymphknotenmetastase definiert ist.

Bei 10 Patienten (7,6%) waren bereits der Truncus coeliacus oder die A. mesenterica superior infiltriert, und es ergab sich ein Stadium III.

Stadium IV mit dem Vorliegen von Fernmetastasen gab es in unserer Gruppe 5 mal (3,8%).

3.1.4.1 Tumorausdehnung

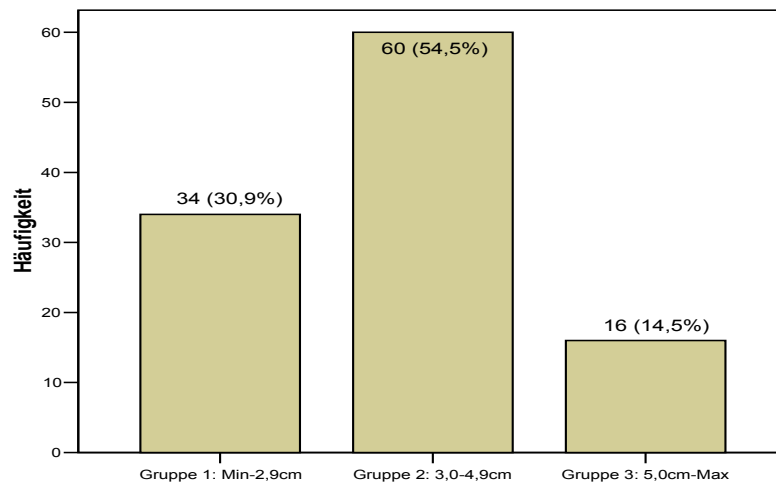
Die Tumorausdehnung wurde durch das T-Stadium definiert.

Ein T0-Stadium wurde nur einmal beobachtet. Hierbei handelte es sich allerdings um eine Rückbildung der Tumormasse ohne Nachweis von malignem Tumorgewebe nach Radiatio. Im T1-Stadium gab es 6 (4,5%) Fälle zu verzeichnen, von denen 3 ebenfalls vorher bestrahlt wurden. Mit einer Tumorausdehnung, die durch ein T2-Stadium klassifiziert wurde, gab es 9 (6,8%) Patienten. 105 (79,5%) Patienten wurden mit einem T3-Stadium operiert. Hiervon waren 14 Patienten neoadjuvant behandelt worden.

Von 11 operierten Patienten mit einem T4-Stadium war einer bereits vorher bestrahlt worden.

Bei 110 von 132 Patienten konnte die Tumorgöße in Zentimeter beziffert werden. Durchschnittlich und im Median war der Tumor in seiner größten Ausdehnung 3,5 cm groß bei einer Streubreite von minimal 0,4 cm und maximal 7,0 cm. Zur Vergleichbarkeit wurden 3 Gruppen definiert. Gruppe 1 zählt 34 Patienten (30,9%), bei welchen der Tumordurchmesser vom Minimum bis zu 2,9 cm reicht. Gruppe 2 enthält 60 Patienten (54,5%), deren Tumordurchmesser zwischen 3,0 cm und 4,9 cm liegt. Gruppe 3 umfasst alle Patienten, deren Tumor in seiner größten Ausdehnung über 5 cm misst. Dieser Gruppe konnten 16 Patienten (14,5%) zugeordnet werden. Nicht gewertet wurden 22 Patienten, zu denen bezüglich der Tumorgöße keine Angabe gemacht wurde.

Abb. 6: Gruppen verschiedener Tumorgrößen



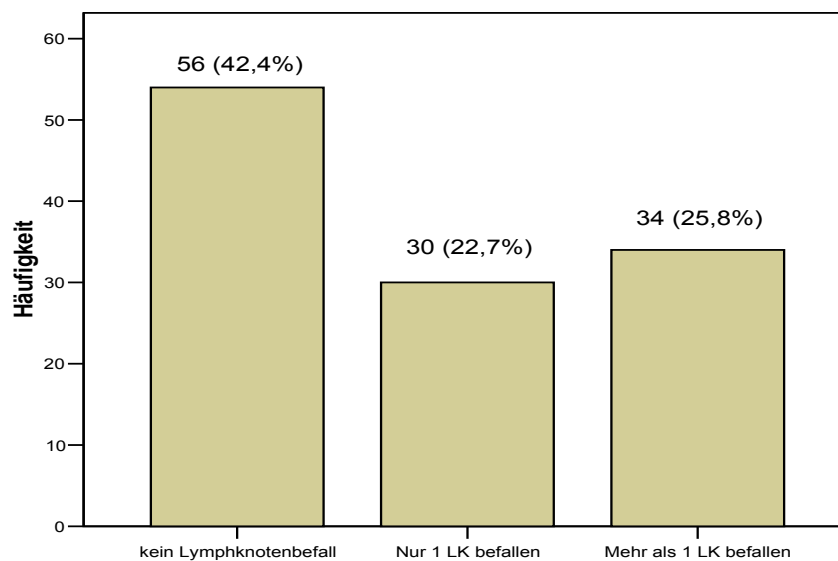
3.1.4.2 Lymphknotenstatus

In 56 (42,4%) von 132 Fällen war ein Lymphknotenbefall negativ und als N0 definiert. Hiervon waren 14 Patienten neoadjuvant vorbehandelt. Dagegen war in 76 Fällen (57,6%) mindestens ein Lymphknoten von Tumorzellen befallen und daher der N1-Status erhoben, wobei 5 Patienten noch positive Lymphknoten post radiatio hatten. Von den 76 nodalpositiven Patienten war bei 30 (22,7%) nur ein Lymphknoten positiv. In 34 Fällen (25,8%) war mehr als ein Lymphknoten befallen. Hier lag die Spannweite zwischen 2 und 19 Lymphknoten, die von Tumorzellen infiltriert waren. In 12 Fällen der N1-Gruppe waren keine Angaben zur Anzahl befallener Lymphknoten vorhanden.

Im Mittel waren 3 und im Median 2 Lymphknoten in der nodalpositiven Patientengruppe befallen.

Insgesamt wurden durchschnittlich 11 und im Median 10 Lymphknoten entnommen und untersucht.

Abb.6:Lymphknotenstatus



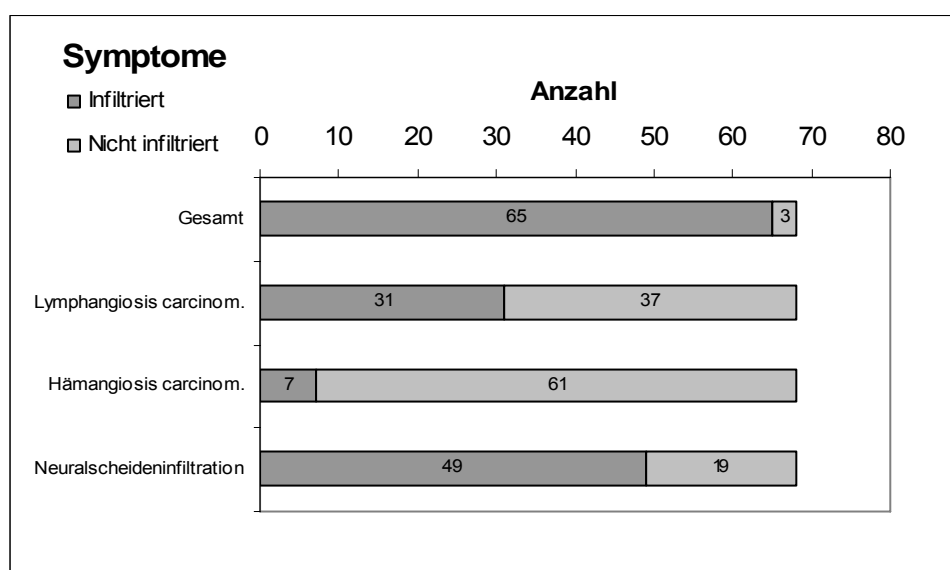
Von den 76 Patienten konnten zu 71 Patienten genauere Angaben bezüglich der Lokalisation der infiltrierten Lymphknoten gemacht werden. In 55 Fällen (43,0%) waren positive Lymphknoten peripankreatisch aufzufinden. Posterior gelegene infiltrierte Lymphknoten fanden sich bei 10 Personen (7,8%). In 3 Fällen (2,3%) waren superior gelegene positive Lymphknoten vorhanden. In einem Fall (0,8%) fanden sich anterior des Pankreas infiltrierte Lymphknoten und in einem Fall (0,8%) anterior, superior und posterior des Pankreas gelegene Lymphknoten. Zöliakal des Pankreas wurden ebenfalls nur in einem Fall (0,8%) positive Lymphknoten diagnostiziert.

Lymphknotendissektionen wurden in 95 (91,3%) der gewerteten Fälle beschrieben. 9 mal (8,7%) wurde keine Lymphknotendissektion durchgeführt, und in 28 Fällen konnte keine Angabe gemacht werden. Bei 5 (4,8%) Patienten wurde eine D1-Dissektion (Ausdehnung: peripankreatisch), bei 85 (81,7%) Patienten ein D2-Dissektion (Ausdehnung: Lig. Hepatoduodenale) und bei einem (1,0%) Patienten eine erweiterte Lymphknotendissektion (D3: retroperitoneale Ausdehnung) durchgeführt. In 4 (3,8%) Fällen kam es zu einer Lymphknotendissektion ohne genauere Angabe der Ausdehnung der Dissektion.

3.1.4.3 Mikroskopische Infiltration

In 68 von 132 Fällen (52%) wurde eine mikroskopische Infiltration entlang anatomischer Strukturen festgestellt. Dabei bestand eine Lymphangiosis carcinomatosa in 31 von 68 Fällen (46%). Bei 7 Patienten (10%) hatten sich die Tumorzellen entlang kleiner Gefäße im Sinne einer Hämangiosis carcinomatosa ausgebreitet und in 49 histologischen Befunden (72%) wurde eine Neuralscheideninfiltration beschrieben.

Abb. 5: Mikroskopische Infiltration



3.1.4.4 Fernmetastasen

In der untersuchten Patientengruppe von 132 Patienten waren bei 127 Patienten (96,2%) keine Fernmetastasen vorhanden. Bei 5 Personen (3,8%) wurden Fernmetastasen gefunden. Hierbei waren von den 19 neoadjuvant behandelten Patienten noch einer, bei dem Fernmetastasen zu verzeichnen waren.

3.1.4.5 Differenzierungsgrad (Grading)

Ingesamt wurde bei 130 Patienten der Differenzierungsgrad der Tumorzellen befundet. 5 mal (3,8%) fand sich ein G1-Stadium (gut differenziert), 37 mal (28,5%) ein G2-Stadium (mäßig differenziert) und 64 mal (49,2%) wurde ein G3-Stadium (schlecht differenziert) befundet. In 2 Fällen (1,5%) lag das

Mischstadium G1-G2, in 21 Fällen (16,2%) das Mischstadium G2-G3 und einmal (0,8%) das Mischstadium G3-G4 vor. Mit entdifferenzierten Tumorzellen im Sinne eines G4-Stadiums gab es in dieser Gruppe keinen Fall. Bei 2 Patienten waren keine Angaben zum Differenzierungsgrad des Tumors dokumentiert.

Tabelle 5: Differenzierungsgrad des Tumors

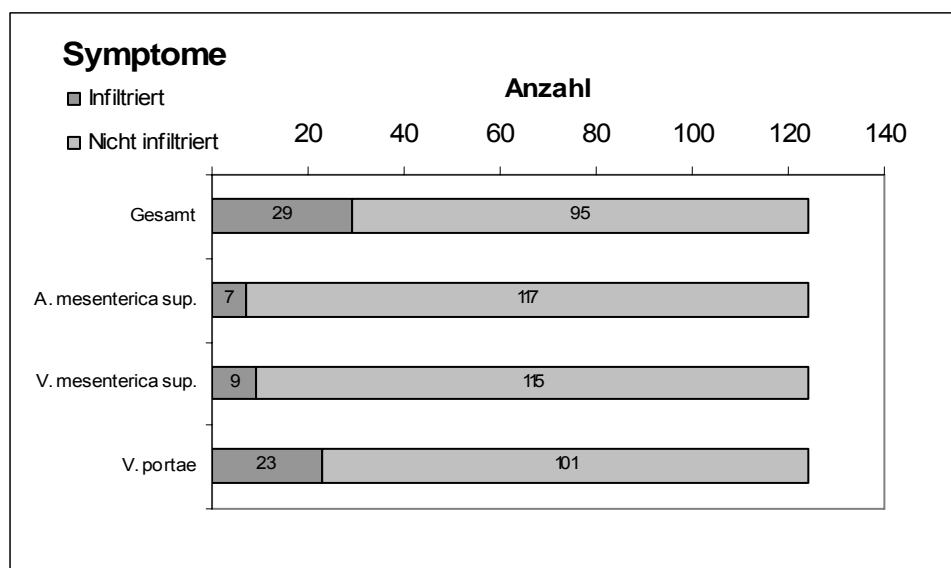
	Häufigkeit	Prozente
G1: gut differenziert	5	3,8
G2: mäßig differenziert	37	28,5
G3: schlecht differenziert	64	49,2
G1-G2	2	1,5
G2-G3	21	16,2
G3-G4	1	,8
Gesamt	130	100,0

3.1.4.6 Gefäßinfiltration

Die entscheidenden Gefäße, die durch einen Tumor im Pankreaskopf infiltriert werden können, sind A. mesenterica superior, V. mesenterica superior, die V. Portae und gelegentlich auch die A. hepatica communis bzw. der Truncus coeliacus, wobei die Infiltration des Truncus coeliacus und der A. hepatica communis in der Regel mit eindeutiger lokaler Irresektabilität einhergeht.

Insgesamt lag 29 mal (23,4%) bei 124 Patienten eine Infiltration eines oder mehrerer Gefäße intraoperativ vor. Bei 95 (76,6%) Patienten konnte eine Infiltration ausgeschlossen werden, und zu 8 Patienten wurde keine Angabe gemacht. 7 mal (5,6%) wurde eine Infiltration der A. mesenterica superior, 9 mal (7,2%) der V. mesenterica superior und 23 mal (18,5%) der V. portae intraoperativ beobachtet.

Abb. 4: Gefäßinfiltration intraoperativ



3.1.5 Residualstatus

Einen Zustand der vollständigen Resektion R0, ohne Nachweis von Resttumorgewebe wurde 72 mal (56,3%) dokumentiert. Einen R1-Status, bei dem mikroskopisch Resttumorgewebe an den Schnittträndern gefunden wurde, gab es 43-mal (33,6%). Bei 13 Patienten (10,2%) wurde makroskopisch sichtbares Tumorgewebe zurückgelassen und als R2 dokumentiert. In 4 Fällen konnte keine Angabe zum Residualstatus gemacht werden.

3.1.6 Tumorsuppressive Therapie

Vorbehandelt im Sinne einer neoadjuvanten Therapie waren 26 (19,7%) von 132 Patienten. Hierbei erhielten 3 Personen (2,3%) eine Chemotherapie und 23 (17,4%) eine Chemotherapie in Kombination mit einer Strahlentherapie.

Die neoadjuvante kombinierte Therapie beinhaltete eine Radiatio mit 45 oder 50 Gy und eine medikamentöse Therapie, bestehend aus einer simultanen und oder sequentiellen Gabe von Gemzar und Cisplatin (83,3%). In 16,7% der Fälle wurde eine 5-FU-Monotherapie verabreicht.

Eine postoperative adjuvante Therapie wurde bei 46 Patienten (34,8%) durchgeführt. Davon bekamen 5 (3,8%) eine reine Strahlentherapie, 6 (4,5%) eine reine Chemotherapie und 35 Personen (26,5%) eine Kombinationstherapie.

Bei der Kombinationstherapie wurden alle Patienten mit 45 oder 50 Gy bestrahlt, und 30 von 35 Patienten (85,7%) erhielten eine medikamentöse Kombination aus Gemzar, Cisplatin und oder 5-FU. Eine 5-FU Monotherapie wurde bei 5 Patienten (14,3%) verabreicht.

Die Ergebnisse der tumorsuppressiven Therapie wurden in Bezug auf die Gruppen R0 und R1/R2-resezierter Patienten ausgewertet. Bei den Patienten mit postoperativer Tumorfreiheit (R0) wurde in 33 Fällen (46%) eine tumorsuppressive Therapie durchgeführt. Hiervon bekamen 21 eine adjuvante Therapie in Form einer Bestrahlung (2mal), Chemotherapie (3mal) und einer Radiochemotherapie 16-mal). 12 Patienten erfuhren eine neoadjuvante Therapie durch Chemotherapie (2mal) und Kombinationstherapie (10mal).

39 Patienten (54%) in der R0-Gruppe bekamen keine tumorsuppressive Therapie.

In der Gruppe mit mikro- oder makroskopischem Resttumorgewebe (R1/R2) wurden von 56 Patienten 38 (68%) entweder mit einer adjuvanten (24mal) oder neoadjuvanten (14mal) Therapie behandelt. In der adjuvanten Untergruppe bekamen 4 eine Radio-, 2 eine Chemo- und 18 eine kombinierte Radio-Chemo-Therapie. In der neoadjuvanten Untergruppe bekam einer eine reine Chemotherapie und 13 Patienten eine Kombinationstherapie. In der R1/R2-Gruppe wurden insgesamt 18 Patienten (32%) weder vor- noch nachbehandelt.

3.1.7 Postoperative Komplikationen und Revisionen

In unserer Patientengruppe von 132 Patienten, die durch eine Operation nach Kausch-Whipple operiert wurden, kam es insgesamt bei 40 Personen (30,3%) postoperativ zu Komplikationen. In 10 Fällen (7,6%) trat eine Anastomoseninsuffizienz auf. Davon betrafen 6 (4,5%) die biliodigestive und 4 (3,0%) die pankreatiko-jejunale Anastomose. In 5 Fällen (3,8%) kam es zu einer Blutung. Abszesse und Darmstenosen fanden sich bei jeweils 2 Patienten (1,5%). 21 Fälle (15,9%) wurden unter sonstigen Komplikationen zusammengefasst. In dieser Gruppe standen nicht-chirurgische Komplikationen kardiologischer und respiratorisch-infektiöser Herkunft im Vordergrund.

Bei insgesamt 16 Patienten (12,1%) erfolgte eine operative Revision.

Tabelle 6: Postoperative Komplikationen

		Häufigkeit	Prozent
Komplikationen ges.		40	30,3
Insuffizienz		10	25,0
Blutung		5	12,5
Abszess		2	5,0
Darmstenose		2	5,0
Sonstiges		21	52,5%
	davon		
	Respiratorisch-Infektiös	6	15,0
	kardiologisch	5	12,5
	Erbrechen	2	5
	Peritonitis	1	2,5
	Flüssigkeitsverhalt	1	2,5
	Verschluss der A. hepatica	1	2,5
	Milzruptur	1	2,5
	Infarkt der A. cerebri media	1	2,5
	Fettgewebsnekrose im Bereich der Bauchdecke	1	2,5
	Hautweichteilinfekt	1	2,5
	Darmatonie	1	2,5

3.1.8. Operationsdauer, Hospitalisation und postoperative Mortalität

Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt aller 132 Patienten betrug im Median 22 Tage. Der kürzeste Aufenthalt maß 3 Tage und der längste 88 Tage. Dabei wurde eine mediane präoperative Liegezeit von 4 Tagen gemessen. Die postoperative Liegezeit lag im median bei 17 Tagen.

Die mediane Liegezeit auf Intensivstation postoperativ lag bei 1 Tag. Längstens wurden 39 Tage gemessen.

34,8% der Patienten konnten das Krankenhaus spätestens zwei Wochen nach der Operation verlassen. Die Hälfte der Patienten (50,8%) lagen zwischen zwei und vier Wochen. Bei 14,4% der Patienten war die postoperative Liegezeit länger als vier Wochen.

Der operative Eingriff nach Kausch-Whipple dauerte durchschnittlich 380 und im Median 370 Minuten, bei einem Minimum von 195 und einem Maximum von 780 Minuten.

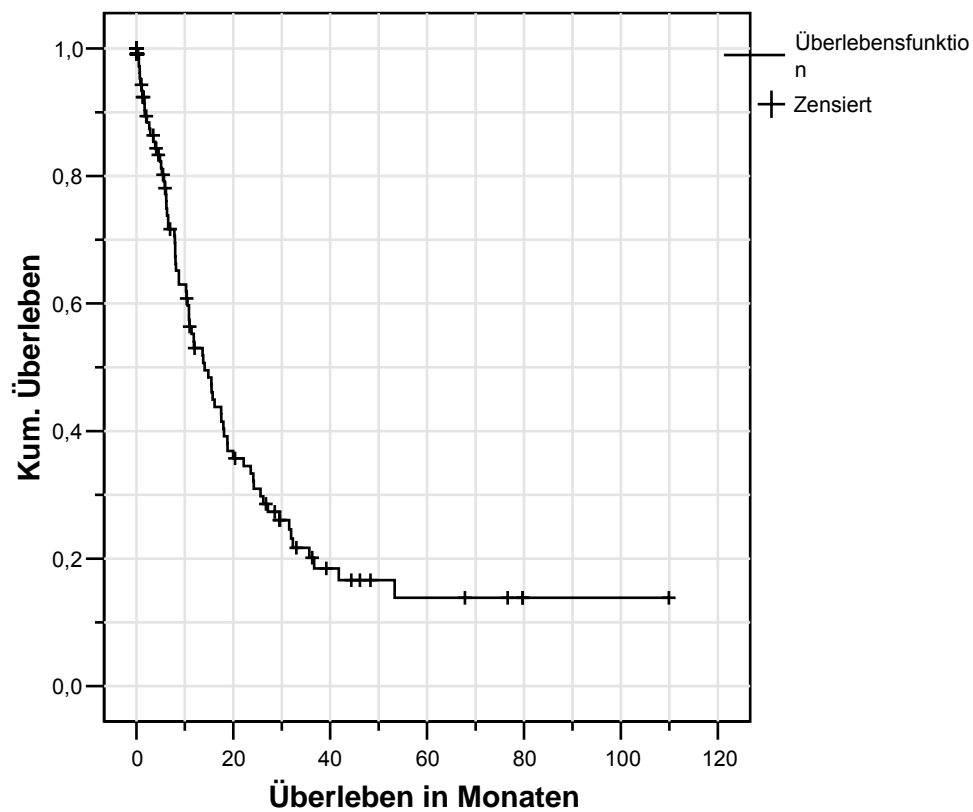
Hierbei ist anzumerken, dass die Operation im Zeitraum von 1991 bis 2003 von 14 verschiedenen Operateuren durchgeführt wurde.

8 von 132 Patienten sind innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation verstorben. 7 Patienten starben an Multiorganversagen. Davon starben 2 an führendem Herz-Kreislaufversagen, 2 an führendem Gerinnungsversagen, 2 an führender Leberinsuffizienz und 1 Patient durch Multiorganversagen mit führendem Nierenversagen. 1 Patient verstarb durch einen Volumenmangelschock. Damit ergibt sich eine Gesamtletalität von 6,1%.

3.2 Überlebenszeiten allgemein

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der Gruppe der Pankreaskopfkarzinome, die unter kurativen Absichten durch partielle Pankreatikoduodenektomie behandelt wurden, ergab sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 53% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 14%. Die mediane Überlebenszeit lag bei 14 Monaten.

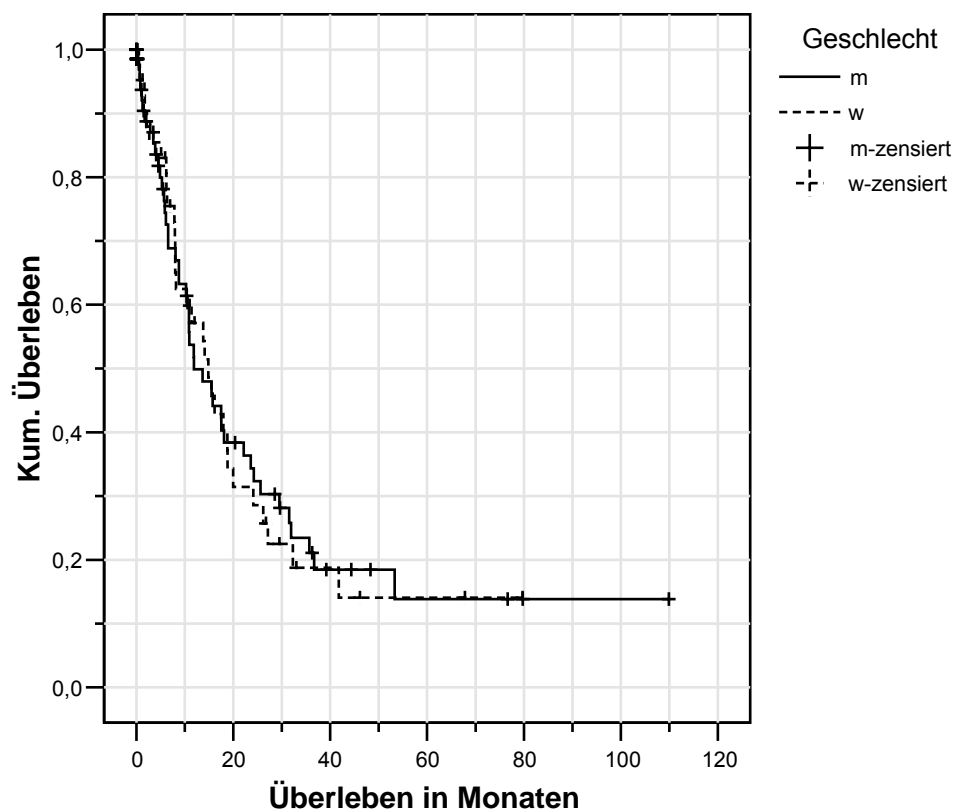
Abb. 9: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier



3.2.1 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Unterschiede der Überlebensprognose bezüglich des Geschlechts ließen sich wie folgt beschreiben. Bei den Frauen konnte ein medianes Überleben von 15 Monaten festgestellt werden, wogegen das der Männer bei 12 Monaten lag. Die Überlebensraten der weiblichen Patienten nach 1 und 5 Jahren zeigten 57,1% und 14,1%. Die der Männer lagen bei 53,7% und 13,8%. Mit $p=0,923$ war der Unterschied zwischen beiden Geschlechtern als nicht signifikant zu bewerten.

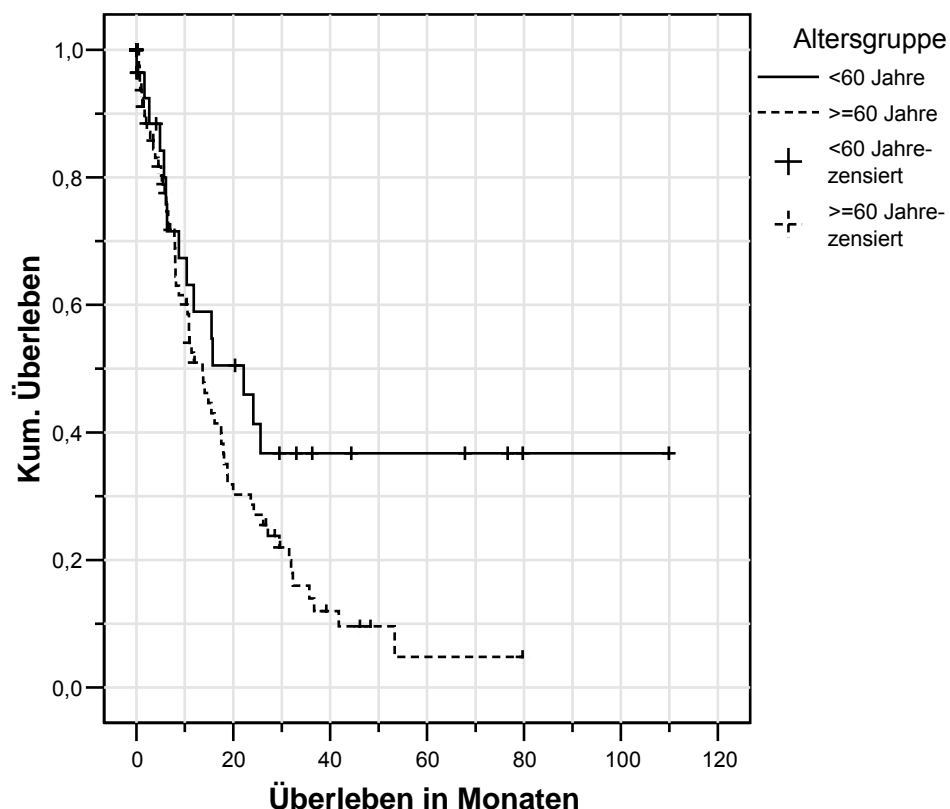
Abb. 10: Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht



3.2.2 Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Hinsichtlich des Alters wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen aufgeteilt. Die Grenze bildete dabei ein Alter von 60 Jahren. Die Gruppe der Unter-Sechzigjährigen zählte 33 Patienten (25,0%) und zeigte ein medianes Überleben von 22 Monaten. Die 1- und 5- Jahresüberlebensraten lagen jeweils bei 63,1% und 36,7%. In der Gruppe der Sechzig- und Über-Sechzigjährigen gab es 99 Patienten (75,0%). Das mediane Überleben lag bei 14 Monaten und 1- und 5- Jahresüberlebensrate lagen bei 52,5% und 4,8%. Der Logrank-Test zeigte sich im Vergleich der beiden Altersgruppen mit $p=0,047$ als statistisch signifikant.

Abb. 11: Überleben in Abhängigkeit vom Alter



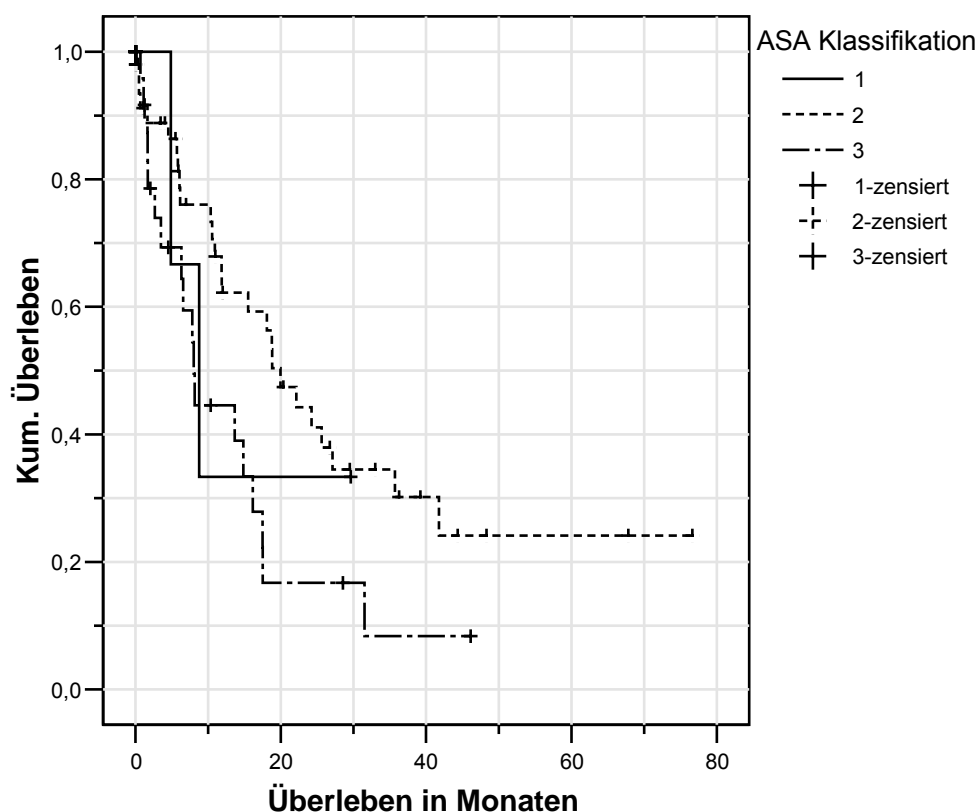
3.2.3 Überleben in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation

Vergleicht man das Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen Gesundheitsstatus im Sinne der ASA-Klassifikation, so zeigte sich in Gruppe 1 ein medianes Überleben von 9 Monaten. Bei einer Gruppe von 3 Patienten muss dazu gesagt werden, dass ein Patient nach 5 und einer nach 9 Monaten verstarb. Der dritte Patient war nach 30 Monaten noch als lebend gemeldet.

In Gruppe 2 (57 Fälle) fanden wir ein medianes Überleben von 20 Monaten bei 1- und 5-Jahresüberlebensraten von 67,9% und 24,1%. In Gruppe 3 mit 30 Patienten lag das Überleben im Median bei 8 Monaten und die 1- und 5-Jahresüberlebensraten bei 44,6% und 8,4%.

Als statistisch signifikant mit $p=0,024$ erwies sich der Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3.

Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation



3.2.4 Überleben in Abhängigkeit von Tumormarkern

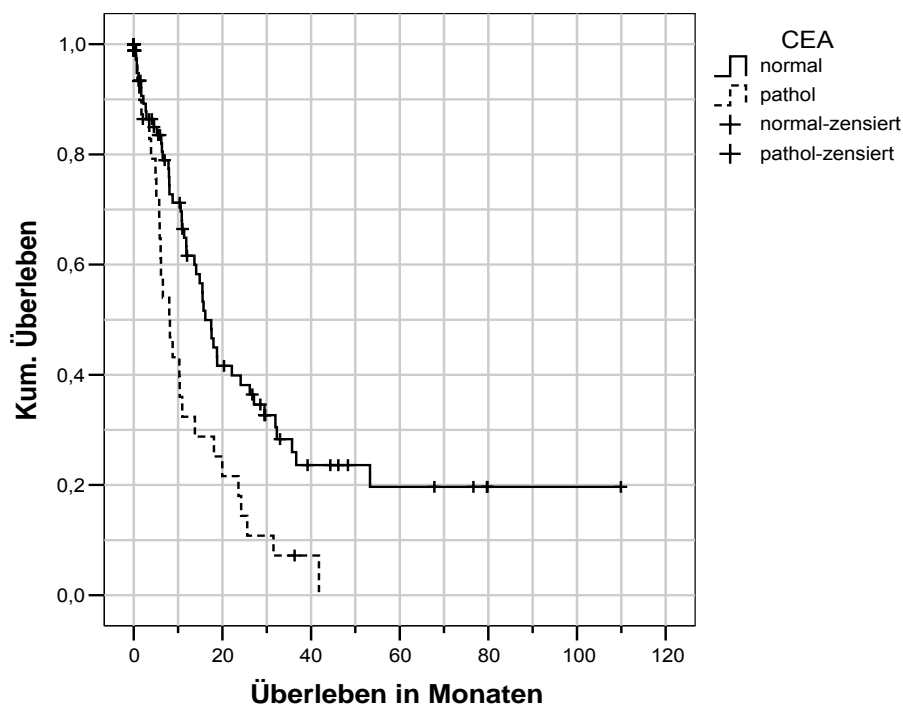
Um einen Zusammenhang zwischen präoperativ veränderten Werten der Tumormarker CEA und CA 19-9 und der Überlebensprognose zu prüfen, teilten wir unser Patientenkollektiv in 2 Gruppen auf und verglichen diese miteinander. Die Grenze bildete dabei jeweils der tumormarker-spezifische Cutoff-Wert. Beim CEA lag dieser bei 3 ng/ml und beim CA 19-9 bei 37 U/ml. Alle Werte, die kleiner waren als die angegebenen Grenzen, lagen im Normbereich. Werte gleich oder größer wurden als pathologisch definiert.

Die Patienten mit CEA-Werten im Normbereich überlebten im Mittel 16 Monate und hatten eine 1- und 5-JÜR von 61,6% und 19,7%.

Dagegen zeigten Patienten, die präoperativ oberhalb der Normgrenze lagen, eine mittlere Überlebenszeit von 8 Monaten und eine 1- und 5-JÜR von 32,4% und 0%.

Der letzte Patient verstarb hier nach 42 Monaten. Damit ergab sich in dieser Gruppe ein mit $p = 0,002$ signifikant schlechteres Überleben für Patienten mit präoperativ pathologisch erhöhtem CEA-Wert.

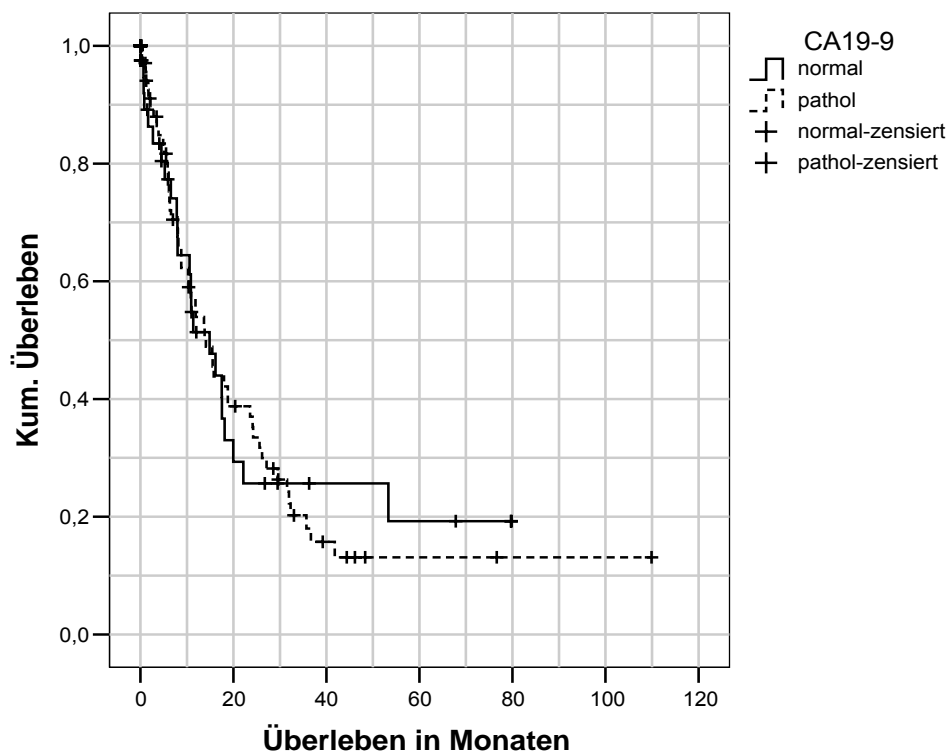
Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit vom Tumormarker CEA (präoperativ)



CA19-9 war in der Mehrheit der Fälle (n=85, 64,4%) pathologisch erhöht. Patienten, die präoperativ im Referenzbereich lagen, hatten einen MÜZ von 14,9 Monaten. Im Vergleich dazu lag die der Gruppe mit Werten oberhalb der Norm bei 14,1 Monaten. Die 1- und 5-JÜR bei Patienten mit CA19-9-Normwerten lagen bei 51,3% und 19,3% im Gegensatz zu 53,9% und 13,1% für Patienten oberhalb der Norm.

Es konnte hier mit $p=0,921$ keine Signifikanz hinsichtlich des Überlebens festgestellt werden.

Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit vom Tumormarker CA19-9 (präoperativ)



3.2.5 Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium (UICC 2002)

Bei der Beurteilung des Einflusses der einzelnen Tumorstadien im Hinblick auf das Überleben kamen wir zu folgenden Ergebnissen.

Stadium 0 und IB wurden nicht in die Überlebensanalyse miteinbezogen, da hier zu geringe Fallzahlen vorlagen. Mit einem Stadium IA hatten die Patienten eine

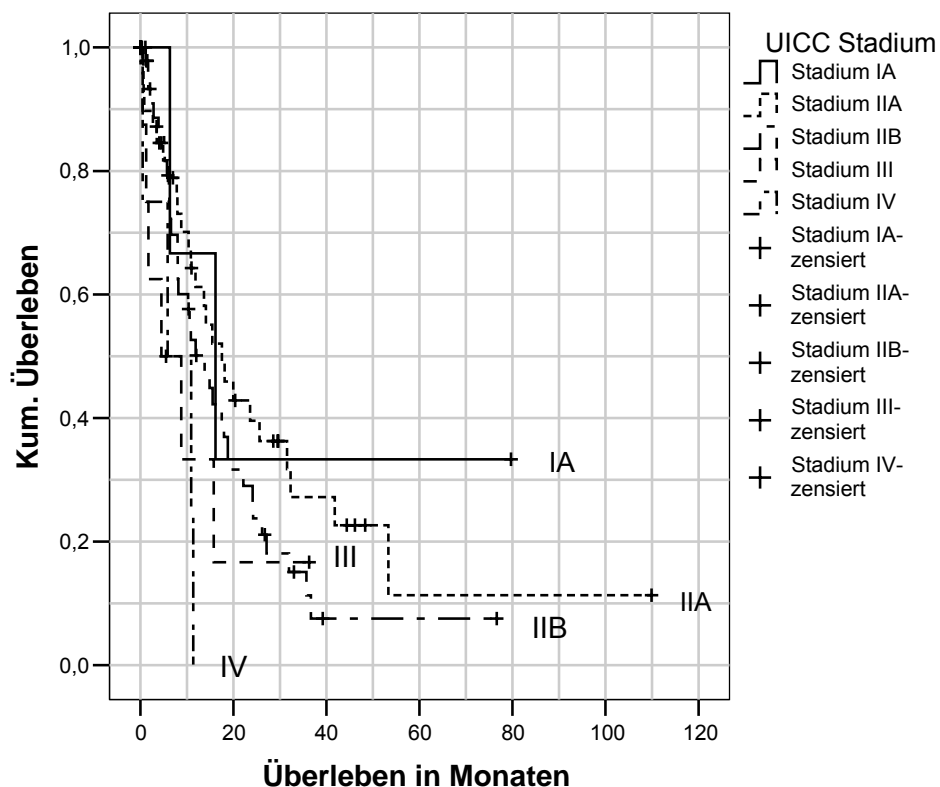
mediane Überlebenszeit von 16 Monaten, eine 1-JÜR von 66,7% und eine 5-JÜR von 33,3%.

Im Stadium IIA zeigte sich eine MÜZ von 17,5 Monaten, eine 1-JÜR von 61,2% und eine 5-JÜR von 11,3%. Stadium IIB war mit 63 Fällen (47,7%) in unserer Gruppe am stärksten vertreten. Hier lagen die Überlebensdaten bei 14 Monaten für die MÜZ, 50,1% und 15,1% jeweils für die 1- und 5-JÜR. 33% der Patienten mit einem Tumorstadium III lebten noch nach einem Jahr. 16,7% lebten noch nach 5 Jahren. Die MÜZ lag hier bei 4,5 Monaten.

5 Patienten, die durch ihre Fernmetastasen durch ein Stadium IV klassifiziert wurden erreichten eine mediane Überlebenszeit von 5,8 Monaten. Der letzte Patient starb hier allerdings nach 11,3 Monaten.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nur zwischen den Stadien IIA und IV mit $p = 0,015$.

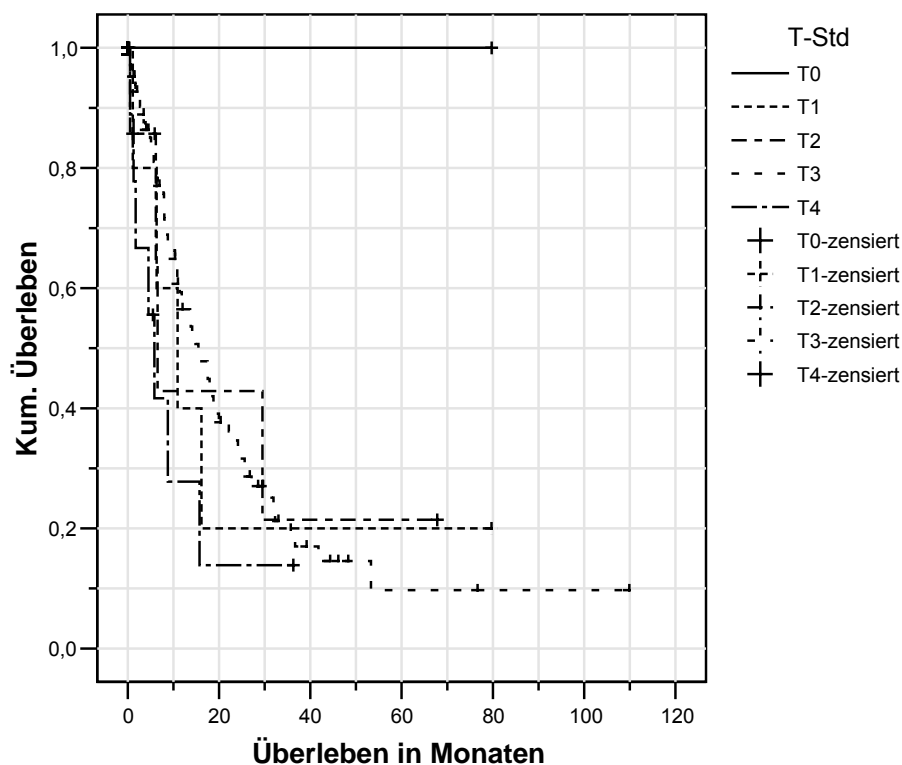
Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium



3.2.6 Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium

In der Analyse der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung konnte folgendes beobachtet werden. Für das Stadium T0 gab es nur einen Patienten, der nach 80 Monaten noch als lebend registriert war. Im Stadium T1 (6mal) fanden wir ein medianes Überleben von 11 Monaten bei einer 1- und 5-Jahresüberlebensrate von 40% und 20%. Das T2-Stadium (9 mal) zeigte eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten, bei einer 1-Jahresüberlebensrate von 43% und einer 5-Jahresüberlebensrate von 21%. Im T3-Stadium, das die größte Untergruppe mit 105 Fällen darstellte, ergab sich ein postoperatives Überleben von 15 Monaten im Median und eine 1- und 5-Jahresüberlebensrate von 59% und 10%. Im Stadium T4 lag das mediane Überleben bei 6 Monaten und die 1- und 5 Jahresüberlebensraten bei 28% und 14%. Ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen im Hinblick auf das Überleben konnte nicht festgestellt werden.

Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium

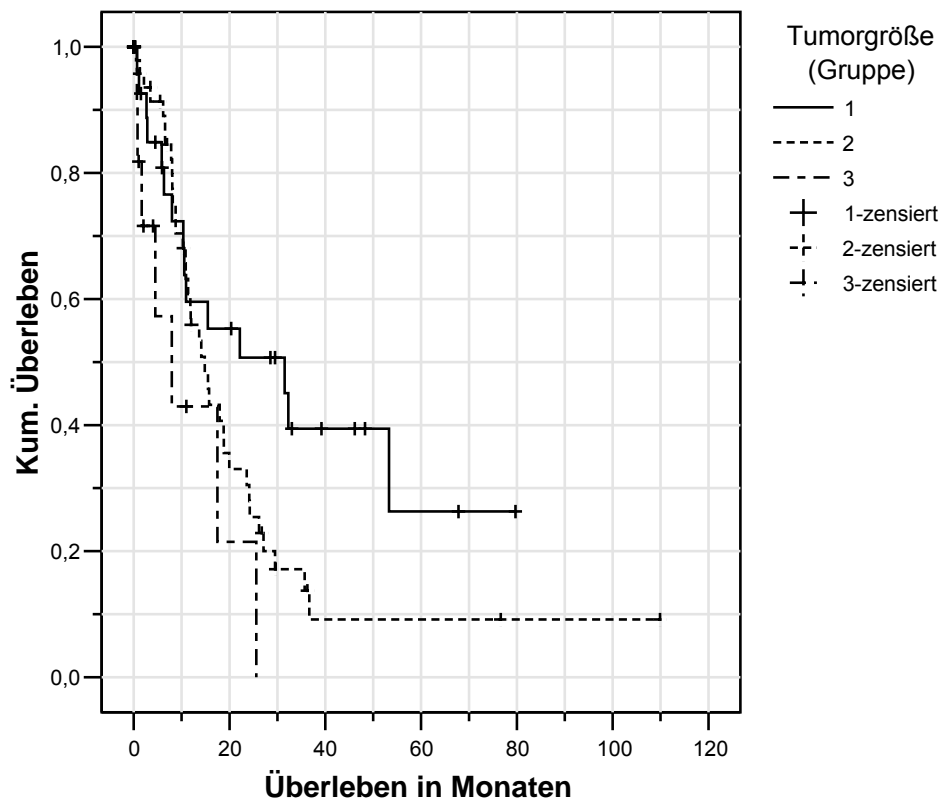


3.2.7 Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Die verschiedenen Tumorgrößen in ihren größten Ausdehnungen wurden in 3 Stadien unterteilt. Die 1. Gruppe (34 Fälle) mit einem Tumordurchmesser bis 2,9 cm zeigte ein medianes Überleben von 32 Monaten bei einer 1- und 5-Jahresüberlebensrate von 59,6% und 26,3%. Die 2. Gruppe (60 Fälle) umfasste Patienten mit einer Tumorgröße von 3,0 cm bis 4,9 cm. Hier ergab sich eine mediane Überlebensdauer von 15 Monaten bei einer 1-JÜR von 60,8% und einer 5-JÜR von 9,2%. In der 3. Gruppe (16 Fälle), in die alle Patienten miteinbezogen wurden, bei denen die Tumorgröße bei 5,0 cm oder höher lag, war das Überleben im Median bei 8 Monaten, die 1-JÜR bei 43,0% und die 5-JÜR bei 0% (längste Überlebenszeit 26 Monate).

Im Logrank-Test zeigte sich mit $p=0,034$ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 3.

Abb. 14: Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgröße

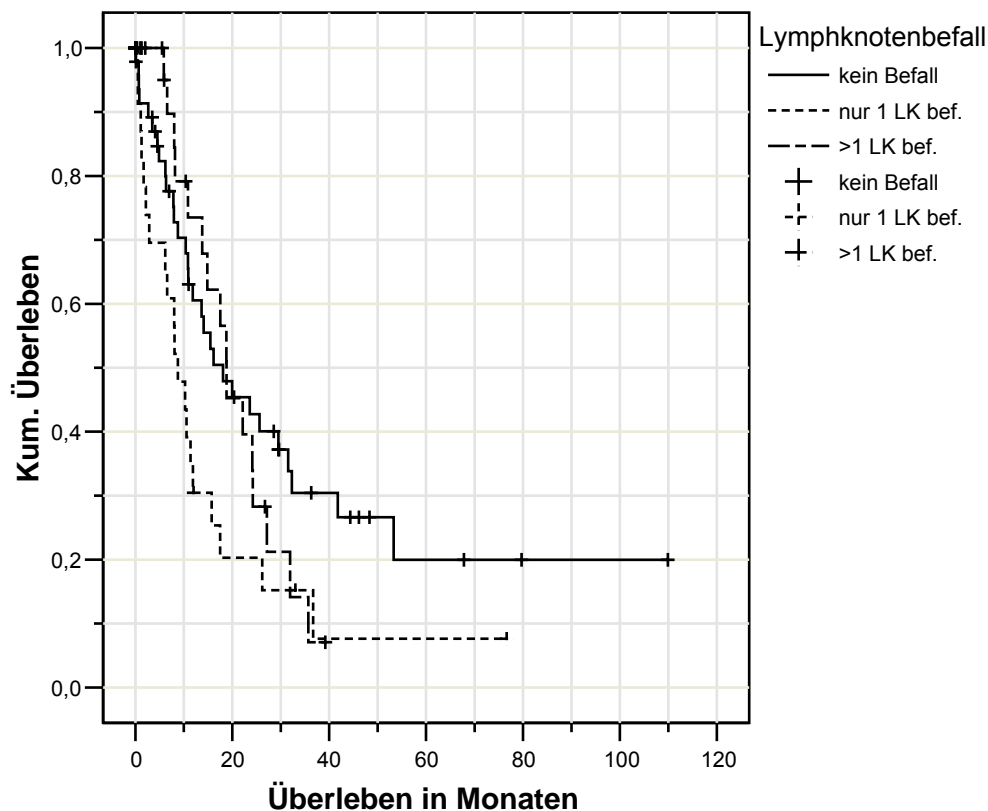


3.2.8 Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Um das Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus zu beurteilen, wurde nach 3 Gruppen ausgewertet. In der Gruppe ohne Lymphknotenbefall (54 Fälle) konnte ein medianes Überleben von 18 Monaten festgestellt werden. Die 1-JÜR lag hier bei 63,1% und die 5-JÜR bei 20,0%. Dagegen fanden wir in der Gruppe mit nur einem befallenen Lymphknoten eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten bei einer 1- und 5-JÜR von 34,8% und 7,6%. Im Vergleich dazu lag bei den Patienten mit mehr als einem von Tumorzellen befallenen Lymphknoten die mediane Überlebenszeit bei 19 Monaten und die 1- und 5-JÜR bei 71,5% und 7,1%.

Ein statistisch signifikanter Unterschied im Logrank-Test zeigte sich nur zwischen den Gruppen ohne und mit nur einem befallenen Lymphknoten ($p=0,026$).

Abb. 16: Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

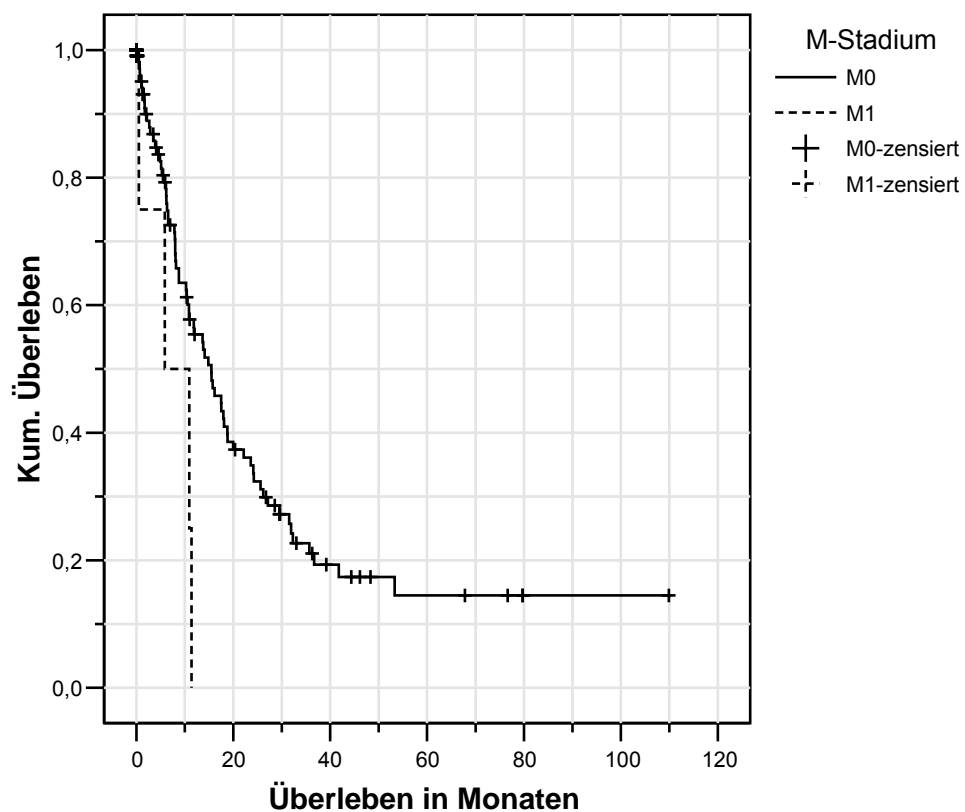


3.2.9 Überleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen

Ebenfalls von Interesse war der Einfluss von Fernmetastasen auf das Überleben. Dabei hatten Patienten ohne nachweisbare Fernmetastasen (127mal) ein medianes Überleben von 15 Monaten während die Patienten mit Fernmetastasen (5mal) eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten aufzeigten. In der M0-Gruppe gab es eine 1-JÜR von 57,8% und eine 5-JÜR von 14,5%. Hingegen lag in der M1-Gruppe die 1-JÜR bereits bei 0%, bei einer maximalen Überlebenszeit von 11 Monaten.

Der Unterschied war im Logrank-Test mit $p=0,029$ statistisch signifikant.

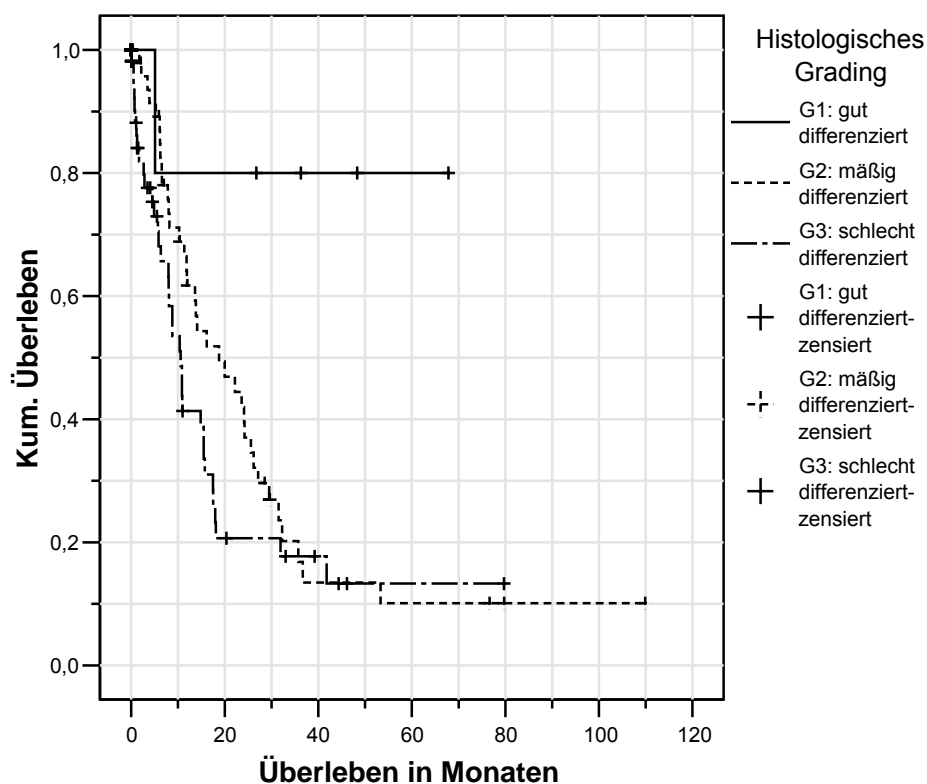
Abb. 17: Überleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen



3.2.10 Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Differenzierungsgrade der Tumorzellen zu drei Stadien zusammengefasst. Die Mischstadien G1-G2, G2-G3, G3-G4 wurden entsprechend ihres niedrigeren Grades jeweils zu den Stadien G1, G2 und G3 hinzugefügt. Hinsichtlich des Überlebens fanden wir im G1-Stadium (7mal) eine 1-JÜR von 80,0%. Da es hier nur einen Patienten gab, der als tot gemeldet war, konnte kein medianes Überleben bestimmt werden. Im Stadium G2 (58mal) lag das mediane Überleben bei 19 Monaten und die 1- und 5-JÜR bei 66,5% und 10,1%. Im G3-Stadium (65mal) fanden wir eine 1-JÜR von 41,3% und eine 5-JÜR von 13,3%. Das Überleben lag hier bei 11 Monaten im Median. Einen statistisch signifikanten Unterschied im Logrank-Test gab es mit $p=0,028$ nur zwischen den Stadien G1 und G2 und mit $p=0,023$ zwischen den Stadien G1 und G3. Mit $p=0,116$ war er zwischen den Stadien G2 und G3 nicht statistisch signifikant.

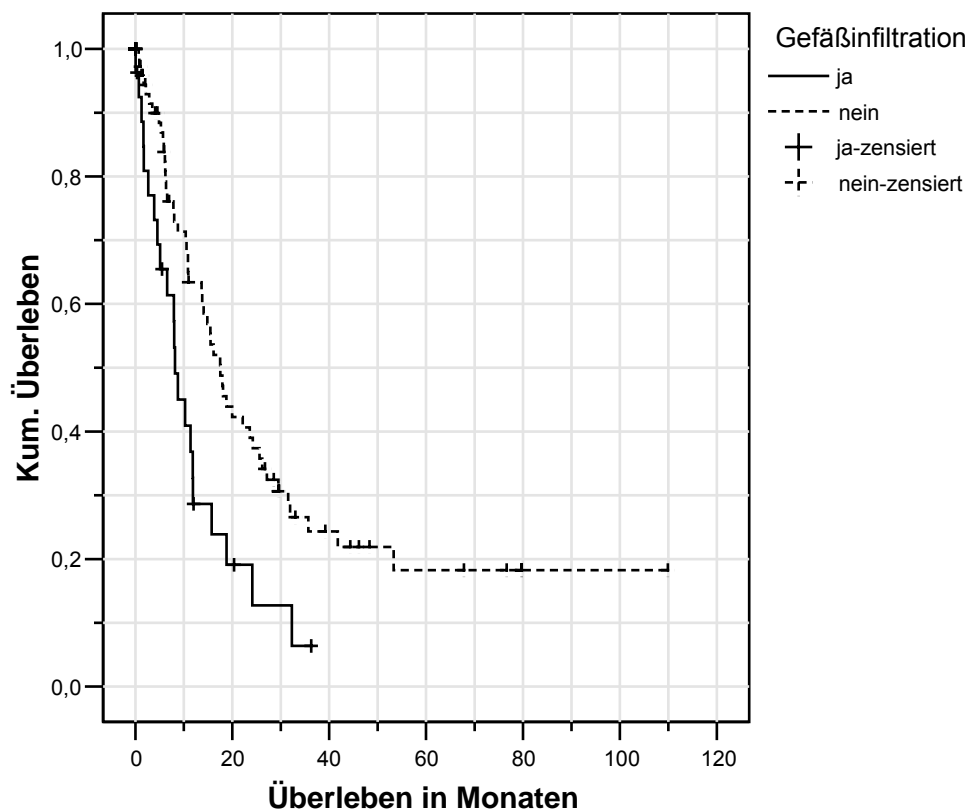
Abb. 18: Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad



3.2.11 Überleben in Abhängigkeit der Gefäßinfiltration

Bei Patienten ohne intraoperativ beobachtete Gefäßinfiltration ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 18 Monaten, wogegen die Patienten mit Gefäßinfiltration eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten zeigten. Die 1-JÜR und 5-JÜR bei den Fällen ohne Gefäßinfiltration lagen bei 63,4% und 18,3%. Dagegen fanden wir bei den Patienten mit Gefäßinfiltration ein 1-JÜR von 36,8% und eine 5-JÜR von 6,4%. Mit Hilfe des Logrank-Tests konnte mit $p=0,0047$ ein hochsignifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

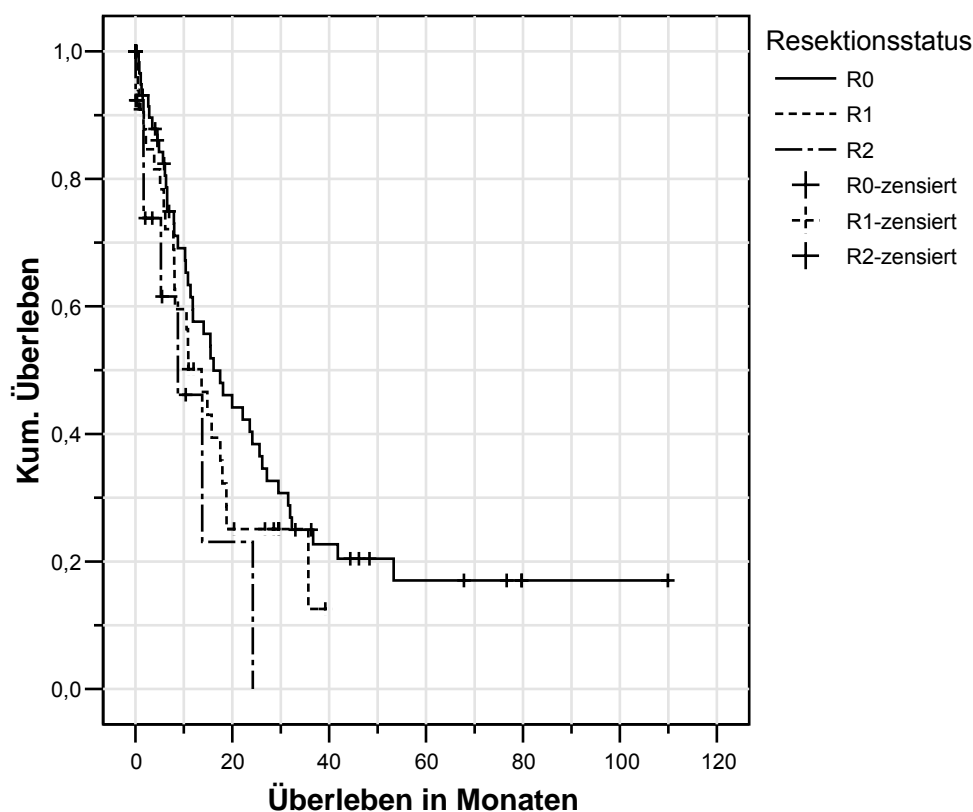
Abb. 15: Überleben in Abhängigkeit von der Gefäßinfiltration



3.2.12 Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Hinsichtlich des Resektionsstatus R0 ergab sich ein medianes Überleben von 16 Monaten. Die 1-JÜR und 5-JÜR lagen jeweils bei 61,5% und 17,0%. Im Falle R1, bei dem mikroskopisch Restgewebe zurückblieb, lag das Überleben bei 14 Monaten im Median. 1-JÜR und 5-JÜR betragen hier 50,2% und 12,5%. Im Stadium R2 fanden wir eine 1- und 5-JÜR von 46,2% und 0%, bei einer maximalen Überlebensdauer von 24 Monaten. Das mediane Überleben lag hier bei 9 Monaten. Im Logrank-Test zeigte sich mit $p=0,043$ eine Signifikanz zwischen den Stadien R0 und R2.

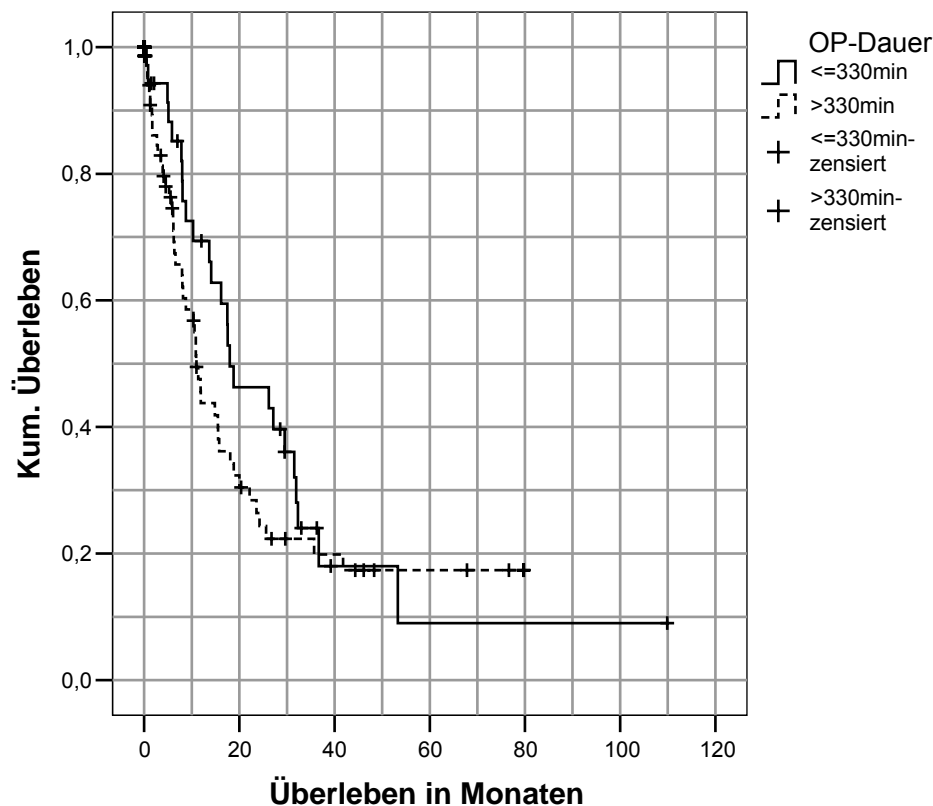
Abb. 19: Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus



3.2.13 Überleben in Abhängigkeit von der Operationsdauer

Um einen Zusammenhang zwischen Dauer der Operation und Überlebensprognose festzustellen, wurde das Patientenkollektiv in 2 Untergruppen aufgeteilt. Bei 47 Patienten dauerte die Operation maximal 330 min. Hier lagen das mediane Überleben bei 18 Monaten, die 1 JÜR bei 69,4% und die 5-JÜR bei 9%. Bei der Mehrheit der Patienten (80 Fälle) dauerte die Operation länger als 330 Minuten. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei 11 Monaten und die 1- und 5-JÜR bei 43,8% und 17,4%. In dieser Gruppe waren nach 5 Jahren noch 4 Patienten als lebend gemeldet. Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens ($p = 0,232$).

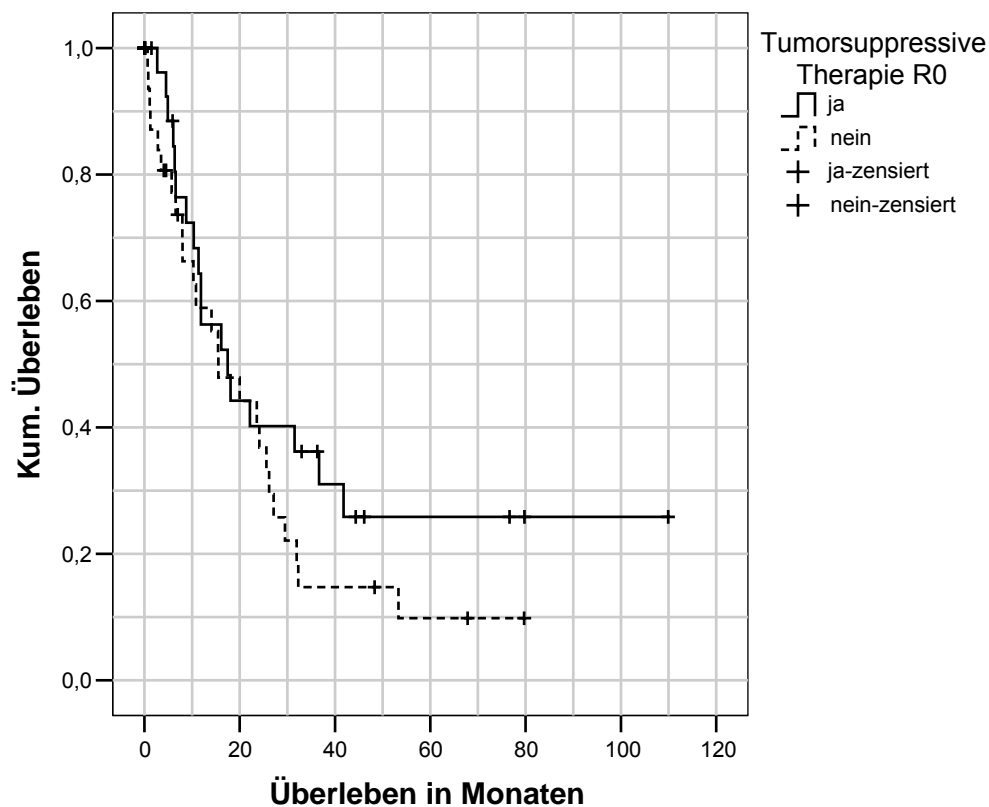
Abb. 19: Überleben in Abhängigkeit von der OP-Dauer



3.2.14 Überleben in Abhängigkeit der tumorsuppressiven Therapie

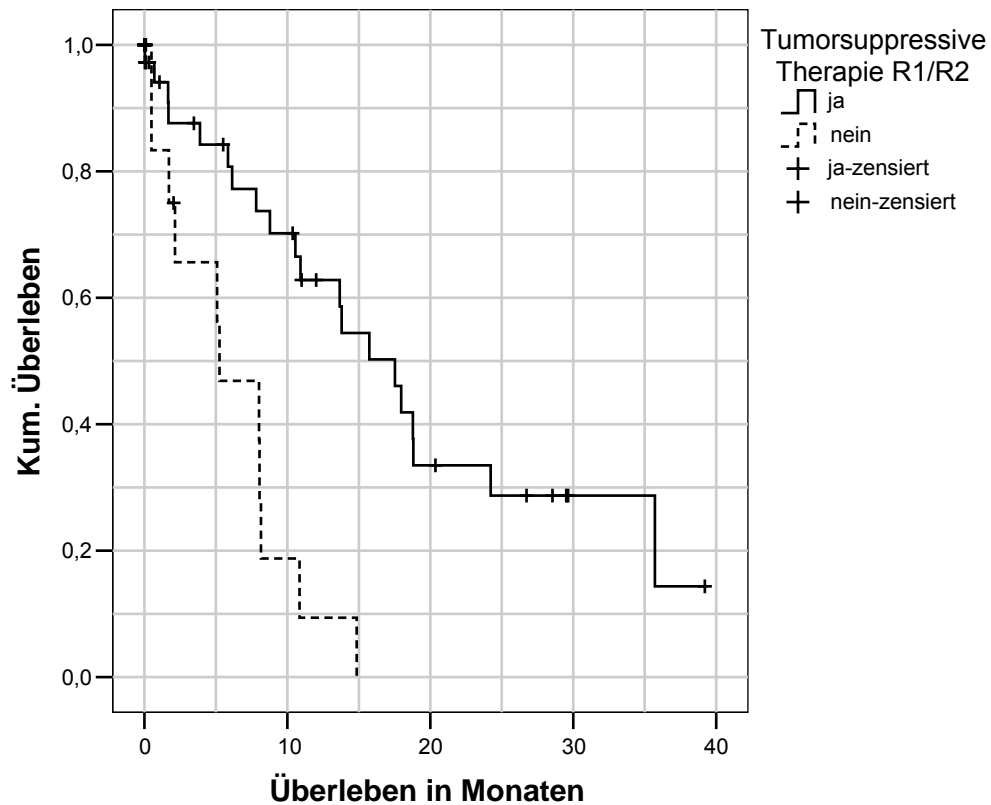
Bei der Gegenüberstellung der Überlebenskurven bei R0-resezierten Patienten lagen die mediane Überlebenszeit bei 17,5 Monaten, die 1-JÜR bei 56,3% und die 5-JÜR bei 25,8% in der tumorsuppressiv behandelten Untergruppe. Bei der weder strahlen- noch chemotherapeutisch behandelten R0-Untergruppe fanden wir ein MÜZ von 15,5 Monaten, eine 1-JÜR von 58,9% und eine 5-JÜR von 9,8%. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens konnte nicht festgestellt werden ($p=0,229$).

Abb. 20: Überleben in der R0-Gruppe in Abhängigkeit von einer tumorsuppressiven Therapie



Im Vergleich zur R0-Gruppe waren in der R1/R2-Gruppe deutliche Unterschiede zwischen zusätzlich behandelten (MÜZ=17,5 Monaten, 1-JÜR=62,8%) und nicht behandelten Patienten (MÜZ=5,2 Monate, 1-JÜR=9,4%) zu erkennen. Während in der tumorsuppressiv-therapierten Untergruppe die 5-JÜR immerhin bei 14,4% lag, war die längste Überlebensdauer bei den nicht-therapierten bei 14,9 Monaten und damit die 5-JÜR bei 0%. Der Unterschied stellte sich mit $p < 0,0001$ im Log-Rank Test als signifikant heraus.

Abb. 21: Überleben in der R1/R2-Gruppe in Abhängigkeit von einer tumorsuppressiven Therapie



3.3 Ergebnisse im Überblick

Einflussfaktoren	Stadien	n	MÜZ [M]	1-JÜR [%]	5-JÜR [%]	p
Gesamtüberleben			14	53	14	
Geschlecht	männlich	74	12	53,7	13,8	0,923
	weiblich	58	15	57,1	14,1	
Alter	<60 Jahre	33	22	63,1	36,7	0,047
	>60 Jahre	99	14	52,5	4,8	
ASA	Gr. 2	57	20	67,9	24,1	0,024
	Gr. 3	30	8	44,6	8,4	
CEA	<3,0 ng/ml	96	16	61,6	19,7	0,002
	>=3,0 ng/ml	36	8	32,4	0	
CA 19-9	<37 U/ml	47	14,9	51,3	19,3	0,921
	>= 37U/ml	85	14,1	53,9	13,1	
Tumorstadium (UICC 2002)	IA	4	16,1	66,7	33,3	0,015
	IB	3	xx	xx	xx	
	IIA	46	17,5	61,2	11,3	
	IIB	63	13,7	50,1	15,1	
	III	10	4,5	33	16,7	
T-Stadium	IV	5	5,8	0	0	v
	T1	6	11	40	20	0,067
	T2	9	7	43	21	
	T3	105	15	59	10	
T4	11	6	28	14		
N-Stadium	N0	54	18	63,1	20	0,026
	N1	30	9	34,8	7,6	v
	N1+ (>1LK)	34	19	71,5	7,1	
M-Stadium	M0	127	15	57,8	14,5	0,029
	M1	5	6	0	0	
Grading	G1	7	--	80	--	0,028
	G2	58	19	66,5	10,1	
	G3	65	11	41,3	13,3	
Tumorgröße	<3 cm	34	32	59,8	26,3	0,034
	3-4,9 cm	60	15	60,8	9,2	
	>=5	16	8	43	0	
Gefäß- infiltration	negativ	95	18	63,4	18,3	0,0047
	positiv	29	8	36,8	6,4	
R-Status	R0	72	16	61,5	17	0,043
	R1	43	14	50,2	12,5	
	R2	13	9	46,2	0	
Operationsdauer	<=330 min	47	18	69,4	9	0,232
	>330min	80	11	43,8	17,4	
Tumorsuppressive Therapie bei R0	erhalten	33	17,5	56,3	25,8	0,229
	nicht erhalten	39	15,5	58,9	9,8	
Tumorsuppressive Therapie bei R1/R2	erhalten	38	17,5	62,8	14,4	0,0001
	nicht erhalten	18	5,2	9,4	0	

n = Anzahl der Patienten pro Untergruppe

xx = zu kleine Gruppe mit wenig Überlebensdaten

-- = nicht berechenbar, da hier nur ein Patient im Beobachtungszeitraum verstarb und die übrigen Daten als letzte Lebendbeobachtungsdaten geführt wurden

v = bei Merkmalen mit mehr als 2 Ausprägungsgraden wurden interessante Signifikanzniveaus (p) dargestellt und die übrigen zu Gunsten der Übersichtlichkeit vernachlässigt. Dabei bezieht sich das Signifikanzniveau (p) auf die mit v markierte Ausprägung eines Merkmals.

4. Diskussion

4.1 Allgemeines

Die Kenntnis der Prognose beim Auftreten einer malignen Erkrankung ist immer entscheidend für das weitere therapeutische Vorgehen. Dies gilt insbesondere für das Pankreaskarzinom, das in den meisten Fällen spät diagnostiziert wird und dadurch in seiner Ausdehnung und Metastasierung oftmals weit fortgeschritten ist. So ist eine Operation unter kurativen Gesichtspunkten nur dann möglich, wenn keine Fernmetastasen vorliegen und der Tumor in seiner lokalen Ausdehnung resektabel erscheint [16].

Bei Zweidrittel der betroffenen Patienten besteht zum Zeitpunkt der Diagnose aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums nur noch die Möglichkeit eines palliativen Vorgehens. Die gebräuchlichen Verfahren umfassen Tumorteilresektionen, Umgehungsanastomosen, das Einsetzen von Stents im Ductus choledochus und anschließende Radio-Chemotherapie [27, 46, 57, 62, 82]. Hier liegt die mittlere Überlebenszeit zwischen 4 und 6 Monaten [10, 11, 59, 61]. Entsprechend findet man eine 5-Jahresüberlebensrate zwischen 0% und 5% [39, 59].

Durch Senkung der peri- und postoperativen Mortalität [9, 29, 41, 59, 70, 72, 75] aufgrund standardisierter Verfahren und verbesserter Intensivmedizin wurden in den letzten Jahren die Grenzen der Resektabilität aufgelockert und auch fortgeschrittenere Tumorstadien mit dem Ziel operiert, durch Resektion des Primärtumors die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Dadurch wurden Resektionsraten von bis zu 50% erreicht [17, 35, 59, 66].

Ist ein operativer Eingriff mit radikaler Entfernung der Tumormasse möglich, so verlängern sich die Überlebenszeiten im Durchschnitt auf 10-18 Monate [1, 18, 29, 51, 59, 75]. Das Spektrum der in der Literatur beschriebenen 5-JÜR liegt zwischen 3% und 24% [12, 29, 59, 60, 75].

Die 132 Patienten unseres Patientenkollektivs, die einer Radikalentfernung durch Duodenopankreatektomie zugeführt wurden, erreichten eine mediane Überlebenszeit von 14 Monaten postoperativ, was mit den Ergebnissen vergleichbarer Analysen korreliert [1, 59, 69].

Nach 1 Jahr lebten von unseren insgesamt 132 Patienten noch 70 Personen (53%). Die 5 Jahresüberlebensrate lag bei 14%.

Cameron et al. erreichte nach Radikalentfernung durch Whipple-Operation eine 5-JÜR von 19% [12]. Bei Trede et al. waren es außergewöhnliche 24%, die nach 5 Jahren noch lebten [75]. Beger et al. und Sperti et al, deren Patientenzahlen bei 101 und 113 lagen, erreichten 5-JÜR von 9% und 12% [4, 69].

Diese Ergebnisse müssen allerdings im Hinblick auf die unterschiedliche Verteilung der jeweiligen präoperativen Vorraussetzungen, das intraoperative Tumorstadium und den postoperativen Resektionsstatus gewertet werden. Nur durch eine Aufschlüsselung der Einzelparameter kann die Frage der sinnvollen Resektabilität beantwortet und eine genauere Prognose erzielt werden.

4.2 Alter, Geschlechterverteilung und Risikogruppen

Die von uns untersuchte Gruppe von 132 Patienten setzte sich zu 43,9% aus Frauen und 56,1% aus Männern mit einem medianen Alter von 67 Jahren zusammen. Die **Geschlechterverteilung** und das Alter entsprechen der Zusammensetzung vergleichbarer Studien [17, 35, 75].

Hinsichtlich des Überlebens konnte bei beiden Geschlechtern kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden. Auch in der Literatur gab es hierfür keine Indizien [6, 44, 48]. Im Vergleich der **Altersgruppen** zeigten die Untersechzigjährigen mit einer Überlebenszeit von 33 Monaten und einer 5-JÜR von 36,7% eine signifikant bessere Prognose als die Gruppe der Sechzig- und Übersechzigjährigen (14 Monate und 4,8%).

Hierbei ist hinsichtlich des Prognoseparameters Alter ein Vergleich mit anderen Studien schwierig, da die Altersgrenzen zur Gruppeneinteilung unterschiedlich definiert wurden. So zeigten sich bei Benassai et al. und Talar-Wojnarowska et al., die die Altersgrenze auf 65 festlegten, keine signifikanten Unterschiede im Langzeitüberleben [6, 72].

Nur Jarufe et al. wies ab einem Alter über 60 Jahren ebenfalls eine signifikant schlechtere Prognose für resezierte Adenokarzinome des Pankreaskopfes nach (MÜ 15,49 vs. 13,42 M) [29].

Die Einteilung in Risikogruppen erfolgte nach der **ASA-Klassifikation**, wobei hier nur insgesamt 90 Patienten in die Auswertung mit einbezogen werden konnten, da die Einteilung erst seit 1997 an unserer Klinik vorgenommen wurde. Mit einem $p=0,024$ ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ASA-2 ($n=57$, 5-JÜR=24,1%) und ASA-3 ($n=30$, 5-JÜR=8,4%). Das mediane Überleben lag in den Gruppen bei 20 versus 8 Monaten. Die ASA-1-Gruppe dagegen erwies sich aufgrund ihrer geringen Größe ($n=3$) als nicht statistisch relevant. Ein Einfluss durch die Risikofaktoren, wie sie in der ASA-Klassifikation erfasst werden, ist bisher in der Literatur nicht bekannt. In einer Studie von Scheithauer et al. zeigt sich eine positive Korrelation zwischen initial günstigem Leistungsstatus und dem Überleben [64].

Möglicherweise lässt sich durch eine genauere Aufschlüsselung der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, die in den ASA-Score mit einbezogen sind, ein genaueres Maß an Komorbidität festlegen und dadurch eine Beziehung zum Langzeitüberleben bestimmen. So fand Ridwelski et al. heraus, dass eine vorbestehende Herzerkrankung beim Pankreaskarzinom einen prognostisch signifikanten Einfluss hat [59].

Es zeigt sich jedoch, dass hohes Alter und mäßiger bis schlechter Gesundheitszustand negativ-beeinflussende Faktoren für das postoperative Überleben sind.

4.3 Symptome und Diagnostik

In der Analyse der **Symptome** fiel auf, dass ein großer Teil der Patienten (75,8%) einen Ikterus hatte. Durch die anatomische Lagebeziehung des Pankreaskopfkarzinoms zum Ductus choledochus bzw. der Papille kommt es ab einer gewissen Tumorausdehnung zur Verengung des Ductus choledochus und dadurch zum Aufstau der Gallenflüssigkeit. Entsprechend lag das Bilirubin (ges.) bei 94 Patienten (79,7%) unseres Kollektivs über der Norm ($\geq 0,5\text{mg/dl}$), was sich auch im Medianwert widerspiegelte (1,4mg/dl).

Erhöhtes Bilirubin oder Ikterus als Prognosefaktor im Sinne der Tumorausbreitung und -infiltration erwies sich in unserer Studie im Gegensatz zu Jeekel et al. als nicht signifikant [30]. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Lokalisation der Tumormasse im Pankreaskopf keinem festen

Muster folgte. Eine Ausnahme bilden hierbei die Adenokarzinome der Papille, die durch ihre Lokalisation und konsekutive ikterogene Eigenschaft früher entdeckt und mit dem dadurch meist günstigeren Verlauf als eigene Tumorentität aufgefasst werden.

Auch bei den anderen von uns geprüften **Laborparametern** wie alkalische Phosphatase, Gamma-GT und Hämoglobin (Männer), die im Median präoperativ außerhalb des Referenzspektrums lagen, ließ sich kein signifikanter Einfluss auf die Prognose nachweisen.

Umso mehr von Interesse waren dagegen die **Tumormarker** Carcinoembryonales Antigen (CEA) und Carbohydrat Antigen 19-9 (CA19-9). CEA gilt als empfindlicher, jedoch nicht spezifischer Tumormarker. Es war in unserem Kollektiv in 96 Fällen (72,7%) präoperativ im Normbereich (<3,0 ng/ml), in 36 Fällen lag der Wert oberhalb der Norm und wies einen Medianwert von 4,5 ng/dl auf. Zwischen diesen beiden Gruppen zeigte es sich mit $p=0,002$ in der univariaten Analyse als signifikanter Faktor im Einfluss auf das postoperative Überleben. Takeuchi et al. demonstrierten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen CEA und Überleben, variierten aber die Normgrenzen und fanden bei einem doppelten diagnostischen Schwellenwert eine Signifikanz [71].

CA19-9 als eher Pankreaskarzinom-spezifischer Tumormarker lag in der Mehrheit unserer Patienten (64,4%) präoperativ oberhalb des Cutoff-Werts von 37 U/ml und damit außerhalb des dafür spezifischen Referenzbereichs. Es zeigte sich hier jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen innerhalb und außerhalb der Normgrenzen im Hinblick auf das Überleben.

Entscheidend ist, dass diese Tumormarker immer in ihrem Verlauf dargestellt und bewertet werden müssen, da es je nach Referenzbereich erhebliche Unterschiede in den individuellen Wertlagen sowohl bei kranken als bei gesunden Personen gibt [38].

Nach Montgomery et al. eignen sich Tumormarker wie CA19-9 im Verlauf, um den postoperativen Therapieerfolg besser beurteilen zu können [49]. Aufgrund der in unserem Patientengut leider schlecht dokumentierten Verlaufsparmater, ist es schwierig eine Aussage hinsichtlich der Überlebensprognose zu machen, und insbesondere das Ergebnis des Carcinoembryonalen Antigens ist dadurch nur bedingt aussagekräftig.

Die in unserem Patientenkollektiv weiteren **diagnostischen** und **präoperativen Maßnahmen** der Bildgebung, hauptsächlich Computertomographie (93,3%), aber auch MRT (58,3%) und MRCP (27%) sowie interventionelle Verfahren wie die ERCP (76,5%) und PTC (14,3%) dienten sowohl dem Staging als auch der präoperativen symptomatischen Therapie. Sie sollten im Vergleich mit den tatsächlich intraoperativen Ergebnissen wie Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen und Gefäßinfiltration betrachtet werden. Leider zeigte sich hier der Datenbestand als nicht ausreichend, weswegen auf einen Vergleich verzichtet wurde.

4.4 Tumorstatus

Die Entscheidung, ob ein primär kurativer Weg mit der Voraussetzung der vollständigen Resektion der Tumormasse als Therapieoption eingeschlagen werden kann, hängt beim Pankreaskarzinom insbesondere von der lokalen Infiltration des Tumors in die Nachbarstrukturen, aber auch von der Fernmetastasierung ab. Oft kann darüber aber erst intraoperativ abschließend entschieden werden, da hier das Maß der Infiltration und die bildgebend bis dahin nicht erfasste Filialisierung entdeckt wird.

Dabei dient die aktuelle **UICC-Klassifikation** [81] als Richtlinie zur **Stadieneinteilung** der unterschiedlichen Tumordimensionen. Die Einteilung erfolgt nach Kriterien der Tumorgröße, Gefäßinfiltration (wobei ausschließlich Truncus coeliacus und A. mesenterica superior als stadienrelevant definiert sind) sowie dem Lymphknoten- und Fernmetastasierungstatus. Auffällig in unserem Patientenkollektiv waren die Dominanz der Stadien IIA (34,8%) und IIB (47,7%) bei einem bereits selektionierten Patientengut, welches unter kurativer Prämisse operativ behandelt wurde. Dies erklärt den geringen Anteil an höheren Stadien, bei denen eine Infiltration der großen Gefäße oder eine Fernmetastasierung charakteristisch sind, was beim Pankreaskarzinom generell häufig beobachtet wird und nur noch ein palliatives operatives Vorgehen sinnvoll erscheinen lässt. Ein Patient, der aufgrund seiner neoadjuvanten Therapie postoperativ keinerlei Tumorzellen mehr aufwies und somit ein Stadium 0 erreichte, lebte nach 6,5 Jahren immer noch. In den Stadien IA und IB gab es ebenfalls jeweils eine

Person, die nach 5 Jahren noch als lebend gemeldet war. Diese gering fortgeschrittenen Stadien sind jedoch die Ausnahme, was vergleichbare Studien bestätigen [50, 78].

Bei der Auswertung der Überlebensprognose, die wider Erwarten nur einen signifikanten Unterschied zwischen den Stadien IIA und IV aufzeigte, ließen sich zumindest prognostisch relevante Tendenzen zwischen den Stadien erkennen. Auch unter den 72 R0-resezierten unserer Patientengruppe zeigten sich hinsichtlich der UICC-Stadien keine signifikanten Unterschiede, wie es Ridwelski et al. nachweisen konnten [59].

Die wenig signifikanten Ergebnisse lassen sich möglicherweise darauf zurückführen, dass die aktuelle Stadieneinteilung der UICC nicht alle tumorbiologischen Eigenschaften miteinbezieht. So sind eine potentielle Gefäßinfiltration der Pfortader oder der V. mesenterica sup., die Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten und der histologische Grad der Tumorzeldifferenzierung nicht stadiendefinierend.

Um prognostische Aussagen zu treffen, wird daher eine differenziertere Gegenüberstellung der einzelnen Faktoren gefordert [3].

Auch innerhalb des **T-Stadiums** ließen sich in unserer Patientengruppe im Gegensatz zu Ridwelski et al. und Magistrelli et al. keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das postoperative Überleben nachweisen [45, 59]. Prognostisch umso interessanter waren jedoch die Ergebnisse zur **Tumorgröße**. Gruppe 1 mit Tumordurchmessern kleiner 3cm (30,9%) hatte eine mediane Überlebenszeit von 32 Monaten, die verglichen mit der Gruppe 3 (14,5%) 4-mal so hoch war. Entsprechend lagen die 5-JÜR bei 26,3% und 0%. Im Logrank-Test erwies sich mit $p=0,034$ ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Vergleicht man diese bezüglich ihrer 5-JÜR, so wird der Unterschied mit 26,3%, 9,2% und 0% ebenfalls deutlich, ist jedoch zwischen den Gruppen 2 und 3 nicht signifikant. Hieraus ist zu erkennen, dass ab einem gewissen Schwellenwert von 3 cm das Überleben signifikant schlechter wird. Zu diesem Ergebnis kamen auch Sohn et al. und Talar-Wojnarowska et al. [68, 72].

Die Mehrheit der Patienten (66%) mit einer Tumorgröße gleich oder größer 3 cm hatten zusätzlich einen positiven Lymphknotenstatus. Umgekehrt waren in Gruppe 1 nur bei 11 von 32 Patienten (34%) Lymphknoten von Tumorzellen infiltriert.

Der **Lymphknotenstatus** als solcher war in der Mehrheit unserer Fälle positiv, das heißt in mindestens einem der intraoperativ entnommenen Lymphknoten konnten histologisch Tumorzellen nachgewiesen werden.

Ein positiver Lymphknotenstatus stellte sich in der univariaten Analyse entsprechend Ridwelski et al. und Takai et al. als signifikanter Einflußfaktor bezüglich des Überlebens dar [59, 70]. Ob 1 oder mehr Lymphknoten befallen waren, spielte in unserem Kollektiv im Gegensatz zu Gebhardt et al. für das Überleben keine entscheidende Rolle [17].

In 9 unserer Fälle ergab sich trotz eines negativen Lymphknotenstatus eine mikroskopische Infiltration der Lymphbahnen. In der Arbeitsgruppe um Gebhardt waren sogar 64% aller N0-Resektate Lymphangiosis-positiv, was seinen Ergebnissen zufolge zu einer hochsignifikant schlechteren Überlebensprognose führte [18]. Daher fordert er eine ausgedehnte Weichteil- und Lymphknotendissektion, die über die lokalen Lymphknotenstationen hinaus gehen sollte [18]. In unserem Patientengut wurden in der Mehrzahl der Fälle (81,7%) eine D2-Dissektion durchgeführt und damit Lymphknoten bis zum Ligamentum hepatoduodenale entnommen. Gegen eine erweiterte Lymphknotendissektion spricht eine Erhöhung der postoperativen Mortalität und eine nicht signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. [37, 83].

Die Lokalisation der befallenen Lymphknoten ergab keine prognostischen Unterschiede. Allerdings war hier die Häufigkeitsverteilung stark zugunsten der parapankreatischen Lymphknoten verschoben, so dass sich das Ergebnis nicht sinnvoll bewerten lässt.

Der Nachweis von **Fernmetastasen** ist eines der prognostisch entscheidendsten Kriterien. Wird eine entsprechende Diagnose bereits präoperativ gestellt, so ist ein primär kurativ-operatives Vorgehen in den meisten Fällen nicht mehr sinnvoll [15]. Dies erklärt den in unserem Kollektiv entsprechend geringen Anteil an Patienten (3,8%) mit Fernmetastasen, die einer Radikaloperation unterzogen wurden. 2 von 5 wurden neoadjuvant vorbehandelt, um ein operations-indizierendes Stadium zu erreichen. Im Logrank-Test fiel das Überleben in dieser Gruppe signifikant schlechter aus als in der M0-Gruppe.

Der **Differenzierungsgrad der Tumorzellen** wurde bereits mehrfach in der Literatur als ein für das Pankreaskarzinom prognostisch relevanter Einflußfaktor identifiziert [29, 35, 42, 47, 64]. In unserer Analyse ergaben sich zwischen den Stadien G1 im Vergleich zu G2 und G1 im Vergleich zu G3 signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Überleben. Dabei korrelierte ein hoher Differenzierungsgrad (G1) mit einer günstigen Prognose.

Die Bedeutung der Tumordifferenzierung ist insofern von besonderer Relevanz, da sie prognose-determinierend, jedoch ein in ihrer Eigenschaft nicht beeinflussbarer unabhängiger Faktor ist und erst postoperativ durch Beurteilung der gesamten Tumormasse bestimmt werden kann. So zeigt sich bei Jarufe et al. bei niedriger Differenzierung der Tumorzellen trotz geringer Tumorausdehnung eine schlechte Prognose [29].

Eine **Infiltration der pankreasnahen Gefäße** fand sich in unserem selektionierten Kollektiv noch mit einem Anteil von 31%.

Der Gefäßstatus zeigte ein signifikantes Ergebnis bezogen auf das Überleben. Obwohl eine Resektion unter kurativen Gesichtspunkten vorgenommen wurde, hatten Patienten ohne Gefäßinfiltration eine deutlich bessere mediane Überlebenszeit von 18 Monaten und eine 5-JÜR von 18,3% im Gegensatz zu Patienten mit Gefäßinfiltration (8 Monate, 6,4%).

In 23 Fällen - und damit am häufigsten - war die Portalvene infiltriert. Signifikante Zusammenhänge hinsichtlich Überleben und Gefäßstatus - insbesondere Portalveneninfiltration - wurden in aktuellen Studien beschrieben [29, 59]. Die Frage der Resektabilität von pankreasnahen Gefäßen wird jedoch kontrovers diskutiert, da manche Autoren postoperativ erhöhte Mortalität und Morbidität beobachteten [25, 68]. In unserem Kollektiv starben 8 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Davon war bei 4 eine Gefäßteilresektion vorgenommen worden, wobei bei 2 Patienten an der Vena portae, bei einem an der Vena mesenterica superior und bei einem sowohl an der Pfortader als auch an der Vena mesenterica superior teilreseziert wurde. Auch in unserem Patientengut war die Morbiditätsrate bei Gefäßinfiltration erhöht, was aber nicht immer auf eine vaskuläre Komplikation zurückzuführen war.

Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob bei Gefäßinfiltration eine Radikaloperation mit Resektion der pankreasnahen Gefäße trotz erhöhtem postoperativem

Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko gerechtfertigt ist. Vergleichsstudien zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied im Überleben gibt zwischen Patienten mit Pfortader- bzw. Mesenterialvenen-Teilresektion und denen ohne Gefäß-Teilresektion und daher die Durchführung befürwortet wird [23, 28, 34]. Baulieux et al. betrachtet die Thematik differenzierter, bejaht ebenfalls eine Resektion der Venen, wenn es sich dabei um die einzige Kontraindikation für eine Resektion handelt. Sind aber Pfortader oder die V. mesenterica sup. total obstruiert, Truncus coelicus oder die A. Mesenterica sup. infiltriert oder der Tumor über die Pankreasgrenzen hinaus gewachsen, so rät er von einem primär kurativen Vorgehen generell ab [2].

Hieraus wird deutlich, dass das Anstreben einer **R0-Situation** nach wie vor höchste Priorität hat [35]. Diese Tatsache wird auch durch unsere Daten bestätigt, die die Unterschiede hinsichtlich Überleben zwischen einer R0- und einer R2-Situation als signifikant darstellen. Einen tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Unterschied konnten wir zwischen den R0 und R1 resezierten Patienten erkennen. Möglicherweise wird hier ein eindeutigerer Unterschied durch die in etwas mehr als der Hälfte der Fälle aller R1/R2-resezierten Patienten (53%) durchgeführte adjuvante Therapie verschleiert. Aus einer Reihe von Studien wird deutlich, dass die mikroskopische Infiltration der Schnittträger einen erheblichen Einfluss auf das Überleben ausübt [17, 26, 29, 59]. Klempnauer et al. ist sogar der Meinung, dass eine R1/R2-Situation nach Radikaloperation keine besseren Überlebenschancen bietet als bei einer palliativen Laparotomie mit Umgehungsanastomose [35]. In dieser Deutlichkeit stellten sich unsere Ergebnisse mit einer medianen Überlebenszeit von 16 Monaten bei R0-Resezierten und 14 Monaten bei R1-Resezierten nicht dar. Auch nach R2-Situation zeigten unsere Patienten noch ein medianes Überleben von 9 Monaten im Gegensatz zu Klempnauer et al. mit nur 5 Monaten [35].

4.5 Additive tumorsuppressive Therapie

In der aktuellen Literatur ist man sich einig darüber, dass eine **tumorsuppressive Therapie** im Sinne einer adjuvanten oder neoadjuvanten

Behandlung das postoperative Überleben radikal resezierter Pankreaskarzinompatienten verlängert [5, 21, 25, 43, 53, 54]. Eine großzügige Resektion der Tumormasse mit zusätzlicher Lymphknotendissektion reicht in den meisten Fällen für einen dauerhaften Heilerfolg nicht aus. Dies beruht auf der Eigenschaft des Pankreaskarzinoms, frühzeitig in das Lymphgewebe, in extrapancreatische Nerven und in die Blutbahn zu disseminieren, so dass die so genannte „R0-Resektion“ eigentlich in Frage gestellt werden müsste [5]. In unserem Kollektiv stellte sich dieser Überlebensgewinn von R0-resezierten Patienten, die additiv tumorsuppressiv behandelt wurden, nicht als signifikant heraus. Anders jedoch in der R1/R2-Gruppe, die von einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie deutlich profitierten.

Im Gegensatz zu unserem Ergebnis berichten Sohn et al. über einen signifikanten Unterschied bei zusätzlicher adjuvanter Therapie (MÜZ: 11 vs. 19 Monate), der sich generell auf alle ihre resezierten Patienten mit Pankreaskarzinom bezieht [68]. Die dabei eingesetzte adjuvante Methode bestand aus einer Radio-Chemo-Kombinationstherapie (4000-5000 Gy + 5-Fluorouracil). Dem entgegen propagieren die Europäer (ESPAC-1) eine adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folsäure (FA), die ein mindestens gleich gutes Ergebnis erzielte (MÜZ: 20 Monate), das bei einer Behandlung durch Kombinationstherapie nicht gefunden wurde [21, 53, 54]. Neoptolemos et al. berichten sogar über einen eher negativen Einfluss der Radio-Chemo-Therapie auf das Überleben [55]. Dennoch erhielt die Mehrheit unserer Patienten, die zusätzlich tumorsuppressiv behandelt wurden, eine Radio-Chemo-Kombinationstherapie bestehend aus Gemzar/Cisplatin plus Radiatio. Bis heute wird die Frage, ob eine Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie durchgeführt werden soll, kontrovers diskutiert [58]. In laufenden prospektiv randomisierten Studien werden neue Therapieprotokolle mit Cisplatin/Interferon-Alpha (CapRi) oder Gemcitabine (ESPAC-3) ergänzend oder als Alternativ-Chemotherapeutika zu 5-FU auf Wirksamkeit und Toleranz getestet [20, 36].

4.6 Operationsdauer, Liegezeiten, postoperative Morbidität und Mortalität

Mit einer durchschnittlichen **Operationsdauer** von 6 Stunden lagen unsere Ergebnisse im Vergleich zu anerkannten Studien, die zum Teil 7 oder mehr Stunden beschrieben, im mittleren Drittel [67, 79, 84].

Bei der Aufteilung des Kollektivs in 2 Gruppen erwies sich bei uns kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen Patienten deren Operation kürzer oder länger als 330 Minuten dauerte. Moon et al., der die gleiche Aufteilungsgrenze wählte, konnte dagegen eine signifikante postoperative Lebensverlängerung bei Patienten mit einer Operationszeit kleiner oder gleich 6,5 Stunden feststellen [50]. Dennoch ist es schwierig, die Operationsdauer als prognostisch relevanten Parameter zu werten, da diese wiederum von einer Reihe von Faktoren wie präoperativer Bestrahlung oder Intervention, Tumorbiologie, Erfahrung des Operationsteams und intraoperativen Komplikationen abhängt.

Die **mediane postoperative Liegezeit** lag in unserem Kollektiv bei 17 Tagen. Das sind 2 Tage weniger als bei Yeo et al., dessen Studie allerdings 650 Patienten maß und das ganze Spektrum an benignen und malignen Prozessen im Bereich des Pankreas mit einbezog [84].

Sohn et al., der das Patientenkollektiv von Yeo 3 Jahre später erneut betrachtete, kam auf eine postoperative Liegezeit von 11 Tagen bei Duodenopankreatektomien [68]. Im Vergleich dazu waren es bei Smith et al. 1989 im Median noch 21 Tage nach Whipple-Operation [67].

Von den 19 Patienten, die postoperativ länger als 4 Wochen hospitalisiert waren, waren bei 14 (74%) Komplikationen zu verzeichnen.

Ingesamt fanden sich in 30 Fällen in unserem Patientengut postoperative Komplikationen. Davon wiederum war die Mehrheit chirurgischer Natur (33% Anastomoseninsuffizienzen und 17% Blutungen). Es ergab sich somit eine **Morbiditätsrate** von 30,3% was in Einklang mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien zu bringen war, bei denen die Raten zwischen 24% und 43% lagen [6, 29, 44, 70, 79, 83].

Mit 8 von 132 Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage verstarben, lag unsere **Gesamtmortalität** bei 6,1%. In anderen anerkannten Zentren für Pankreaschirurgie lagen die Mortalitätsraten zwischen 0% und 9,4% [9, 29, 41, 59, 70, 72, 75]. Zu einem herausragenden Ergebnis gelangte Trede et al., in dessen Studie kein einziger seiner 107 durch Whipple-Operation behandelten Patienten unmittelbar postoperativ verstarb [75]. Im Vergleich dazu lag die 30-Tage-Sterblichkeit in einer Studie von Bramhall et al. noch in den 60/70er und 70/80er Jahren bei 45,2 und 27,6% [8].

Demgegenüber sind die heutigen Ergebnisse hinsichtlich postoperativer Morbidität und Mortalität als durchaus positiv zu werten. Sicherlich sind sie mit das Resultat aus verbesserter Anästhesiologie und Intensivmedizin. Nicht zuletzt aber sind sie Errungenschaften der gestiegenen chirurgischen Erfahrung mit gesunkener Operationsdauer und weniger Blutverlust und der zunehmenden Durchführung des Eingriffs an spezialisierten Zentren [14, 19, 22, 40].

5. Zusammenfassung

Mit einer medianen Überlebenszeit von 14 Monaten nach partieller Pankreatoduodenektomie (Kausch-Whipple / Traverso-Longmire) gehört das Pankreaskarzinom nach wie vor zu den prognostisch ungünstigsten malignen Tumoren.

Im eigenen Krankengut von 1991 bis 2003 konnte gezeigt werden, dass fortgeschrittenes Alter und niedriger Gesundheitszustand die Aussichten auf einen kurativen Heilerfolg verringern und unabhängig vom tumorbiologischen Status eine strenge individuelle Indikationsstellung für eine operative Intervention unter kurativer Prämisse erfordern.

Von besonderer Bedeutung für die Prognose des Patienten ist die totale Resektion der Tumormasse mit dem Erfolg der makro- und mikroskopischen Tumorfreiheit. Oft kann erst intraoperativ das genaue Ausmaß der Tumorausdehnung beurteilt werden. Die Größe des Primärtumors kleiner drei Zentimeter im Durchmesser, hoher Zelldifferenzierungsgrad, fehlende Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie unversehrte pankreasnahe Gefäße zeigten in der univariaten Analyse einen prognostisch günstigen Einfluss. Dennoch sollte auch bei geringer Tumorausdehnung eine großzügige Resektion des angrenzenden Gewebes erfolgen, da es zunehmend Hinweise für eine rasche Ausbreitung der Tumorzellen entlang von mikroskopischen Leitstrukturen wie Neurnalscheiden, Lymph- und Blutbahnen gibt.

Auch Patienten, bei denen keine Tumorfreiheit erreicht wurde, hatten durch additive tumorsuppressive Verfahren wie Chemo- und oder Strahlentherapie signifikant bessere Überlebenszahlen als nur operativ Behandelte der gleichen Gruppe.

Sofern keine absoluten Kontraindikationen wie Fernmetastasen vorliegen, kann eine Radikaloperation beim Pankreaskopfkarzinom angestrebt werden, da auch bei inkompletter Tumorsektion ein Lebensgewinn durch adjuvante Maßnahmen erzielt werden kann. Unterstrichen wird diese These durch die sinkende postoperative Morbidität, Mortalität und Hospitalisation in unserem Krankengut.

6. Literaturverzeichnis

1. Allema, J.H., et al., *Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region*. Cancer, 1995. **75**(8): p. 2069-76.
2. Baulieux, J., et al., *[is pancreatectomy with resection of the retro-pancreatic vessels for cancer justified?]*. Chirurgie, 1998. **123**(5): p. 438-44.
3. Beger, H.G., *[prognostic factors in pancreatic carcinoma]*. Langenbecks Arch Chir, 1995. **380**(3): p. 131-2.
4. Beger, H.G., M.W. Buchler, and H. Friess, *[surgical results and indications for adjuvant measures in pancreatic cancer]*. Chirurg, 1994. **65**(4): p. 246-52.
5. Beger, H.G., et al., *[pancreatic cancer. The relative importance of neoadjuvant therapy]*. Chirurg, 2003. **74**(3): p. 202-7.
6. Benassai, G., et al., *Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas*. Chir Ital, 2000. **52**(3): p. 263-70.
7. Bosseckert, H., *[how much diagnostics in patients with pancreatic cancer?]*. Zentralbl Chir, 2003. **128**(5): p. 368-74.
8. Bramhall, S.R., et al., *Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the west midlands: An epidemiological study*. Br J Surg, 1995. **82**(1): p. 111-5.
9. Buchler, M.W., et al., *Pancreatic fistula after pancreatic head resection*. Br J Surg, 2000. **87**(7): p. 883-9.

10. Burris, H. and A.M. Storniolo, *Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: Gemcitabine compared to 5-fluorouracil*. Eur J Cancer, 1997. **33 Suppl 1**: p. S18-22.
11. Burris, H.A., 3rd, et al., *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial*. J Clin Oncol, 1997. **15**(6): p. 2403-13.
12. Cameron, J.L., et al., *Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. Am J Surg, 1991. **161**(1): p. 120-4; discussion 124-5.
13. Cameron, J.L., et al., *One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality*. Ann Surg, 1993. **217**(5): p. 430-5; discussion 435-8.
14. Crist, D.W., J.V. Sitzmann, and J.L. Cameron, *Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the whipple procedure*. Ann Surg, 1987. **206**(3): p. 358-65.
15. Fischer, L., et al., *[operative management in the treatment of pancreatic cancer]*. Zentralbl Chir, 2003. **128**(5): p. 390-5.
16. Friess, H., et al., *Chirurgische standardtherapie beim pankreaskarzinom*. Chirurg, 2003. **74**(3): p. 183-190.
17. Gebhardt, C., J. Kohler, and C. Jurowich, *[carcinoma of the pancreas head, papilla vateri, and cystadenocarcinoma--different biologic entities and different results]*. Zentralbl.Chir, 2003. **128**(5): p. 396-400.
18. Gebhardt, C., et al., *Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma*. Langenbecks Arch Surg, 2000. **385**(1): p. 14-20.
19. Geer, R.J. and M.F. Brennan, *Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma*. Am J Surg, 1993. **165**(1): p. 68-72; discussion 72-3.

20. Ghaneh, P. and J.P. Neoptolemos, *Conclusions from the european study group for pancreatic cancer adjuvant trial of chemoradiotherapy and chemotherapy for pancreatic cancer*. Surg Oncol Clin N Am, 2004. **13**(4): p. 567-87, vii-viii.
21. Ghaneh, P., et al., *Adjuvant therapy in pancreatic cancer*. World J Gastroenterol, 2001. **7**(4): p. 482-9.
22. Gordon, T.A., et al., *The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure*. Ann Surg, 1995. **221**(1): p. 43-9.
23. Harrison, L.E., D.S. Klimstra, and M.F. Brennan, *Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection?* Ann Surg, 1996. **224**(3): p. 342-7; discussion 347-9.
24. Howard, J.M. and W. Hess, *History of the pancreas: Mysteries of a hidden organ*. 2002: p. 521-533.
25. Ishikawa, O., et al., *Adjuvant therapies in extended pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas*. Hepatogastroenterology, 1998. **45**(21): p. 644-50.
26. Ishikawa, O., et al., *[clinico-pathological study on the appropriate range of pancreatic resection to obtain operative curability of pancreatic head cancer]*. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 1984. **85**(4): p. 363-9.
27. Isla, A.M., et al., *A continuing role for surgical bypass in the palliative treatment of pancreatic carcinoma*. Dig Surg, 2000. **17**(2): p. 143-6.
28. Jain, S., et al., *Carcinoma of the pancreas with portal vein involvement--our experience with a modified technique of resection*. Hepatogastroenterology, 2005. **52**(65): p. 1596-600.
29. Jarufe, N.P., et al., *Favourable prognostic factors in a large uk experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region*. Dig Surg, 2004. **21**(3): p. 202-9.

30. Jeekel, J., et al., *[analysis of the surgical treatment of pancreas head and peri-ampullary carcinoma in 236 patients]*. Ned Tijdschr Geneesk, 1989. **133**(50): p. 2509-14.
31. Jemal, A., et al., *Cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2002. **52**: p. 23.
32. Johna, S. and M. Schein, *The memoirs of allan oldfather whipple: The man behind the whipple operation* 2003.
33. Kausch, W., *Das carcinom der papilla vateri und seine radikale entfernung*. Beitr. klin. Chir., 1912. **78**: p. 439-450.
34. Kawada, M., et al., *Reevaluation of the indications for radical pancreatectomy to treat pancreatic carcinoma: Is portal vein infiltration a contraindication?* Surg Today, 2002. **32**(7): p. 598-601.
35. Klempnauer, J., et al., *[multivariate analysis of prognostic factors after resection of ductal pancreatic carcinomas]*. Langenbecks Arch Chir, 1995. **380**(3): p. 133-8.
36. Knaebel, H.P., et al., *Phase iii trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-fu combined with external radiation treatment versus 5-fu alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma -- capri: Study protocol [isrctn62866759]*. BMC Cancer, 2005. **5**(1): p. 37.
37. Kremer, B., et al., *Surgical possibilities for pancreatic cancer: Extended resection*. Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 4**: p. 252-6.
38. Lamerz, R. and P. Stieber, *[tumour markers]*. Dtsch Med Wochenschr, 2004. **129**(50): p. 2722-30.
39. Landis, S.H., et al., *Cancer statistics, 1998*. CA Cancer J Clin, 1998. **48**(1): p. 6-29.

40. Lieberman, M.D., et al., *Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy*. Ann Surg, 1995. **222**(5): p. 638-45.
41. Lin, P.W., et al., *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: Pppd versus whipple procedure*. Hepatogastroenterology, 2005. **52**(65): p. 1601-1604.
42. Luttges, J., et al., *The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation*. J Pathol, 2000. **191**(2): p. 154-61.
43. Magee, C.J., et al., *The role of adjuvant therapy for pancreatic cancer*. Expert Opin Investig Drugs, 2002. **11**(1): p. 87-107.
44. Magistrelli, P., et al., *[surgical resection of pancreatic cancer]*. Tumori, 1999. **85**(1 Suppl 1): p. S22-6.
45. Magistrelli, P., et al., *Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma*. J Surg Oncol, 2000. **74**(1): p. 36-40.
46. Maire, F., et al., *Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(4): p. 735-42.
47. Meyer, W., et al., *Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas*. Surg Today, 2000. **30**(7): p. 582-7.
48. Millikan, K.W., et al., *Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas*. Am Surg, 1999. **65**(7): p. 618-23; discussion 623-4.
49. Montgomery, R.C., et al., *Prediction of recurrence and survival by post-resection ca 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas*. Ann Surg Oncol, 1997. **4**(7): p. 551-6.

50. Moon, H.J., et al., [*a result of surgical treatment for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas*]. Korean J Gastroenterol, 2003. **42**(2): p. 156-63.
51. Mosca, F., et al., [*preservation of the pylorus in duodenocephalopancreatectomy in pancreatic and periampullary carcinoma*]. Chir Ital, 1994. **46**(2): p. 59-67.
52. Mosca, F., et al., *Long-term survival in pancreatic cancer: Pylorus-preserving versus whipple pancreatoduodenectomy*. Surgery, 1997. **122**(3): p. 553-66.
53. Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: A randomised controlled trial*. Lancet, 2001. **358**(9293): p. 1576-85.
54. Neoptolemos, J.P., et al., [*adjuvant and additive therapy for cancer of the pancreas*]. Chirurg, 2003. **74**(3): p. 191-201.
55. Neoptolemos, J.P., et al., *A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(12): p. 1200-10.
56. Niedergethmann, M., et al., *Early and enduring nutritional and functional results of pylorus preservation vs classic whipple procedure for pancreatic cancer*. Langenbecks Arch Surg, 2006.
57. Olsen, E., J. Kiil, and J.B. Petersen, [*self-expanding metal stents as palliative treatment of a malign obstruction in the distal part of the ventricle or duodenum*]. Ugeskr Laeger, 2005. **167**(39): p. 3678-81.
58. Pisters, P.W., et al., *Combined-modality treatment for operable pancreatic adenocarcinoma*. Oncology (Williston Park), 2005. **19**(3): p. 393-404, 409; discussion 409-10, 412-6.

59. Ridwelski, K., et al., [*results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after r0-resection*]. Zentralbl Chir, 2005. **130**(4): p. 353-61.
60. Roder, J.D., H.J. Stein, and W. Hüttl, *Pylorus-preserving versus standard pancreaticoduodenectomy: An analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas*. Br J Surg, 1992. **79**: p. 152-155.
61. Rothenberg, M.L., et al., *A phase ii trial of gemcitabine in patients with 5-fu-refractory pancreas cancer*. Ann Oncol, 1996. **7**(4): p. 347-53.
62. Sa Cunha, A., et al., *Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas*. J Am Coll Surg, 2005. **201**(3): p. 359-65.
63. Sauve, L., *Des pancreatectomies et specialement de la pancreatectomie cephalique*. Rev. Chir., 1908. **37**: p. 113-152, 335-385.
64. Scheithauer, W., et al., [*prognosis of malignant tumors of the exocrine pancreas: Effect of clinical and pathologico-anatomic variables on patient survival*]. Acta Med Austriaca, 1986. **13**(2): p. 46-54.
65. Schramm, H., [*pancreatic cancer--diagnostics and therapy*]. Zentralbl Chir, 2003. **128**(5): p. 367.
66. Schramm, H., et al., [*late results after operative treatment of biliopancreatic cancer*]. Zentralbl.Chir, 2003. **128**(5): p. 401-405.
67. Smith, R.C., *Major pancreatic resections*. Aust N Z J Surg, 1989. **59**(10): p. 783-9.
68. Sohn, T.A., et al., *Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: Results, outcomes, and prognostic indicators*. J Gastrointest Surg, 2000. **4**(6): p. 567-79.

69. Sperti, C., et al., *Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas*. Br J Surg, 1996. **83**(5): p. 625-31.
70. Takai, S., et al., *Clinicopathologic evaluation after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: A retrospective, single-institution experience*. Pancreas, 2003. **26**(3): p. 243-9.
71. Takeuchi, M., et al., *Pre-operative predictors of short-term survival after pancreatic cancer resection*. Hepatogastroenterology, 1998. **45**(24): p. 2399-403.
72. Talar-Wojnarowska, R., et al., *Prognostic factors in the operative and palliative treatment of pancreatic cancer*. Neoplasma, 2003. **50**(5): p. 383-7.
73. Tran, K.T., et al., *Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard whipple procedure: A prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors*. Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 738-45.
74. Traverso, L.W. and W.P. Longmire, *Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy*. Surg Gyn Obstet, 1978. **146**: p. 959-962.
75. Trede, M., G. Schwall, and H.D. Saeger, *Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality*. Ann Surg, 1990. **211**(4): p. 447-58.
76. Warshaw, A.L. and C. Fernandez-del Castillo, *Pancreatic carcinoma*. N Engl J Med, 1992. **326**(7): p. 455-65.
77. Watson, K., *Carcinoma of ampulla of Vater. Successful radical resection*. Br J Surg, 1944. **31**: p. 368.
78. Welzel, T.M., et al., *Pankreaskarzinom: Präzisierung der Diagnostik zur weiteren Therapieplanung*. Chirurg, 2003. **74**: p. 171-182.

79. Wenger, F.A., et al., *[gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective randomized study: Pancreatoduodenectomy or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy]*. *Chirurg*, 1999. **70**(12): p. 1454-9.
80. Whipple, A.O., W.B. Parsons, and C.R. Mullins, *Treatment of carcinoma of the ampulla of vater*. *Ann. Surg.*, 1935. **102**: p. 763-779.
81. Wittekind, C., M. Klimpfinger, and L.H. Sobin, *Tnm-atlas 5.Auflage*. 2005.
82. Wong, A.A., et al., *Radiation dose considerations in the palliative treatment of locally advanced adenocarcinoma of the pancreas*. *Am J Clin Oncol*, 2005. **28**(3): p. 227-33.
83. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality*. *Ann Surg*, 2002. **236**(3): p. 355-66; discussion 366-8.
84. Yeo, C.J., et al., *Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: Pathology, complications, and outcomes*. *Ann Surg*, 1997. **226**(3): p. 248-57; discussion 257-60.

7. Abkürzungsverzeichnis

1-JÜR	1-Jahresüberlebensrate
5-FU	5-Fluorouracil
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
A.	Arteria
ASA	American Society of Anesthesiologists
CA 19-9	Carbohydrat Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomografie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie
G	Grading (histologischer Differenzierungsgrad des Tumors)
Gamma-GT	Gammaglutamyltranspeptidase
ges.	gesamt
Gr.	Gruppe
Gy	Gray (physikalische Einheit für die durch Radioaktivität verursachte Energiedosis)
Hb	Hämoglobin
inf.	inferior
M	Fernmetastasenstatus
m	männlich
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MÜZ	mediane Überlebenszeit
N	Lymphknotenstatus
n	Anzahl
OP-Dauer	Operationsdauer
p	Signifikanzniveau
PPPD	pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenoektomie
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiografie
R	Residualstatus
SQL	"Structured Query Language" (deklarative Datenbanksprache für relationale Datenbanken)
sup.	superior
T	Tumorstatus
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
vs.	versus
w	weiblich

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen und mit deren Unterstützung das Vollenden dieser Arbeit erst möglich war.

Ich danke Herrn Dr. Hornung und Frau Kramer aus der Chirurgischen Dokumentation, Herrn Dr. Assmann aus der Pathologie, Herrn Dr. Wilkowski und Frau Dr. Riegl aus der Strahlentherapie und Herrn Wiedemann vom Tumorregister München.

In besonderem Maße möchte ich mich für die die Ideen und Anregungen und die exzellente Betreuung bei Frau Priv. Doz. Dr. Christiane Bruns bedanken.

Außerdem möchte ich mich noch ganz besonders bei meiner Freundin Bettina bedanken, die mich in schwierigen und arbeitsintensiven Zeiten bei der Fertigstellung dieser Arbeit immer wieder aufgemuntert und unterstützt hat.

8. Lebenslauf

Personalien:

Name:	Tim Nicolas Sattler
Geburtsdatum/-ort	4. Dezember 1978, Frankfurt am Main
Anschrift	Danklstrasse 1 81371 München
Familienstand	ledig

Schulbildung:

1985 - 1989	Friedrich-Ebert-Grundschule, Bad Homburg
1989 - 1992	Kaiserin-Friedrich-Gymnasium, Bad Homburg
1992 - 1998	Werner-Heisenberg-Gymnasium, Bad Dürkheim
Juli 1998	Abschluß: Abitur

Zivildienst:

1998 - 1999	Evangelische Kirchengemeinde, Bad Dürkheim
-------------	--

Hochschulbildung:

1999 - 2000	Studiengang Informationstechnik, Fachhochschule Mannheim
2000 - 2006	Studiengang Medizin, Universität Köln / Ludwigs-Maximilians-Universität München
April 2002	Ärztliche Vorprüfung
April 2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Nov. 2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dez. 2006	Erhalt der Ärztlichen Approbation